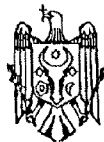




MD/EP 3310816 T2 2021.01.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 3310816 (13) T2

(51) Int. Cl.: C07K 16/28 (2006.01.01)

A61K 49/00 (2006.01.01)

C07K 16/30 (2006.01.01)

A61K 47/68 (2017.01.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

(21) Numărul de depozit: e 2018 0417 (22) Data de depozit: 2016.06.17 (96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european: 16736952.9, 2016.06.17 (97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european: 3310816, 2018.04.25 (31) Numărul cererii prioritare: 201562182020 P (32) Data de depozit a cererii prioritare: 2015.06.19 (33) Țara cererii prioritare: US	(49) Data publicării traducerii fasciculului de brevet european validat: BOPI nr. 01/2021, 2021.01.31 (80) Data publicării mențiunii eliberării de către OEB: EPB nr. 37/2020, 2020.09.09 (82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 06/2018, 2018.06.30
(71) Solicitant: Eisai R&D Management Co., Ltd., JP (72) Inventatori: GRASSO Luigi, US; SPIDEL Jared, US; KLINE James Bradford, US; ALBONE Earl, US (73) Titular: Eisai R&D Management Co., Ltd., JP (74) Mandatar autorizat: CORCODEL Angela	

(54) Imunoglobuline conjugate Cys80

(57) Rezumat:

1

Sunt furnizate aici metode pentru generarea de imunoglobuline conjugate, metoda cuprinzand: decaparea unei cisteine la poziția 80 de aminoacizi ("Cys80") într-o regiune variabilă a lanțului ușor al unei imunoglobuline, in care imunoglobulina cuprinde o regiune variabilă a lanțului greu și regiunea variabilă a lanțului ușor; precum și

2

conjugarea unui compus reactiv la tiol cu Cys80, in care compusul reactiv la tiol cuprinde o grupare reactivă la tiol. Sunt furnizate, de asemenea, molecule care leagă antigenul și metode pentru generarea acestora, imunoglobuline, precum și molecule de acid nucleic care codifică imunoglobulinele și celulele gazdă cuprinzând moleculele de acid

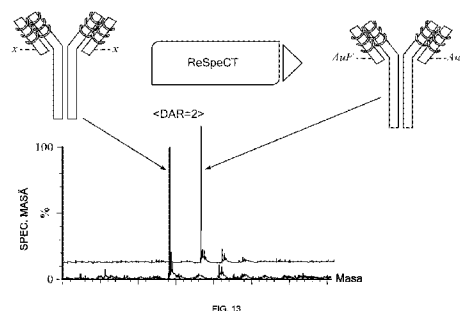
MD/EP 3310816 T2 2021.01.31

nucleic, imunoglobulinele conjugate și regiunile variabile ale lanțului ușor pentru utilizarea într-o imunoglobulină conjugată.

Secvențe: 491

Revendicări: 19

Figuri: 23



(54) Cys80 conjugated immunoglobulins

(57) Abstract:

1

Provided herein are methods for generating conjugated immunoglobulins, the method comprising: decapping a cysteine at amino acid position 80 ("Cys80") in a light chain variable region of an immunoglobulin, wherein the immunoglobulin comprises a heavy chain variable region and the light chain variable region; and conjugating a thiol-reactive compound to the Cys80, wherein the thiol-reactive compound comprises a thiol-reactive group. Antigen-binding molecules and methods for generating the same,

2

immunoglobulins as well as nucleic acid molecules encoding the immunoglobulins and host cells comprising the nucleic acid molecules, conjugated immunoglobulins, and light chain variable regions for use in a conjugated immunoglobulin are also provided.

Sequences: 491

Claims: 19

Fig.: 23

Descriere:**(Descrierea se publică în varianta redactată de solicitant)**

Cererea instant conține o listă de secvențe care a fost trimisă electronic în format ASCII și care este încorporată de referință în întregime. Copia ASCII, creată pe 16 iunie 2016, se numește 104018.000953_SL.txt și are o dimensiune de 379.441 octeți.

DOMENIUL TEHNIC

Aici sunt furnizate imunoglobuline conjugate cu Cys80 și metode de creare a acestora.

STADIUL TEHNICII

Utilitatea anticorpilor monoclonali se extinde de la cercetarea de bază la aplicații terapeutice și diagnostice. Capacitatea de a conjuga anticorpi la agenți funcționali extinde funcționalitatea lor și mai mult. Fabricarea anticorpilor conjugate implică de obicei conjugarea unui linker, medicament sau alt agent funcțional la reziduuri reactive de lizină sau cisteină pe lanțurile grele (HC) și ușoare (LC) ale unui anticorp monoclonal (mAb). Conjugarea lizinei este de obicei mediată de chimia pe bază de succinimidă (NHS) sau pe bază de izotiocianat. Având în vedere numărul de lizine expuse pe suprafața unui anticorp, abordările de conjugare pe bază de amină duc la modificarea mai multor lizine, deși nu toate reziduurile de lizină sunt modificate în aceeași măsură. Prin urmare, produsul final este un amestec eterogen de mAbs cu o distribuție a raporturilor medicament-la-anticorp (DAR).

Majoritatea cisteinelor dintr-un anticorp sunt implicate în legături disulfură inter- sau intra-lanț. Conjugarea cu cisteine necesită, așadar, reducerea cel puțin parțială a anticorpului. La fel ca conjugarea pe bază de lizină, conjugarea pe bază de cisteină are ca rezultat un amestec eterogen de anticorpi conjugate diferind în ceea ce privește încărcătura medicamentului și locul de conjugare. Fiecare specie de anticorp conjugat poate avea proprietăți distincte, care la rândul lor ar putea duce la variații largi ale proprietăților farmacocinetice *in vivo*. În plus, o astfel de eterogenitate poate prezenta provocări în fabricarea anticorpului conjugat.

WO 2008/136694 A1 descrie „metode pentru screening și producerea polipeptidelor care se leagă imuno-specific de un antigen, care: polipeptidele cuprind domenii de legare care sunt derivate din imunoglobulina de iepure. Folosind scaffold-uri cu lanț greu sau cu lanț ușor de anticorpi de iepure, metodele... permit identificarea de noi bucle CDR și regiuni cadru care conferă stabilitate sporită și/sau afinitate domeniilor variabile de imunoglobulină izolate, în special, în raport cu cele derivate din anticorpii rozătoarelor”.

WO 2011/156328 A1 descrie „anticorpi cisteina care conțin un aminoacid cisteină liber în lanțul greu sau lanțul ușor”.

WO 2008/144757 A1 descrie „metode pentru umanizarea regiunilor variabile grele și ușoare ale iepurelui. Lanțurile grele și ușoare de iepure umanizate rezultate și anticorpii și fragmentele de anticorpi care conțin sunt potrivite pentru utilizare în imunoterapie și imunodiagnostic deoarece păstrează afinitatea de legare a antigenului anticorpului părinte și pe baza nivelului lor foarte ridicat de identitate a secvenței la secvențele de anticorpi umani ar trebui să fie în esență neimunogen la om”.

WO 2005/016950 A1 descrie „o metodă pentru umanizarea unui anticorp monoclonal de iepure”.

WO 2014/031476 A1 descrie „utilizarea tehnologiei hibridomului de iepure, împreună cu un panou de fragmente de domeniu de mezotelină trunchiată, pentru a identifica mAb anti-mezotelină care leagă regiuni specifice ale mezotelinei”.

WO 2006/017759 descrie „anticorpii care leagă markerul 1 endotelial al tumorii (TEM1)”.

Lyon și colab. Metode în enzimologie, capitolul 6, vol. 502, 2012-01-01, paginile 123-138 descrie o metodă care „poate fi redusă pentru a produce cantități de micrograme de conjugat pentru screening precoce și, într-un cadru de fabricație, poate fi mărită pentru a produce grame sau kilograme de conjugat pentru studii clinice și comercializare”.

WO 2014/033074 A1 descrie transportori ai barierei hematoencefalice care leagă receptorii de la bariera hematoencefalică (R/BBB) și metodele de utilizare a acestora”.

Popkov și colab. Jurnalul de biologie moleculară, vol. 325, nr. 2, 2003-01-10, paginile 325-335 „a evaluat diversitatea bibliotecilor chimerice Fab iepure/umane neselectate și selectate care au fost derivate din diferite alotipuri de lanț ușor kappa”.

REZUMAT

Dezvăluite aici sunt metode pentru generarea unei imunoglobuline conjugate, metodele cuprinzând: decaparea unei cisteine în poziția de aminoacid 80 ("Cys80") într-o regiune variabilă a lanțului ușor a unei imunoglobuline derivate de la iepure, în care imunoglobulina cuprinde o regiune variabilă a lanțului greu și regiunea variabilă a lanțului ușor; și conjugarea unui compus reactiv la tiol cu Cys80, în care compusul reactiv la tiol cuprinde o grupare reactivă la tiol.

De asemenea, sunt dezvăluite metode pentru generarea unei molecule care leagă antigenul, metodele cuprinzând incubarea unei prime imunoglobuline conjugată cu a doua imunoglobulină conjugată pentru a genera molecula de legare la antigen, în care: prima imunoglobulină conjugată cuprinde o primă regiune variabilă a lanțului greu și o primă regiune variabilă a lanțului ușor, prima regiune variabilă a lanțului ușor având o cisteină în poziția 80 ("Cys80¹") în care Cys80¹ este conjugat cu un prim compus reactiv la tiol cuprinzând o primă grupare reactivă la tiol; și a doua imunoglobulină conjugată cuprinde o a doua regiune variabilă a lanțului greu și o a doua regiune variabilă a lanțului ușor, a doua regiune variabilă a lanțului ușor având o cisteină în poziția 80 ("Cys80²") în care Cys80² este conjugat la un al doilea compus reactiv la tiol cuprinzând o a doua grupare reactivă la tiol.

Imunoglobulinele cuprinzând o regiune variabilă a lanțului greu și o regiune variabilă a lanțului ușor, regiunea variabilă a lanțului ușor având o cisteină în poziția 80 ("Cys80") și un aminoacid altul decât Phe, Lys sau Cys în poziția 83 sunt de asemenea dezvăluite aici, la fel ca și moleculele de acid nucleic care codifică imunoglobulinele și celulele gazdă cuprinzând moleculele de acid nucleic.

Mai sunt dezvăluite imunoglobuline conjugate cuprinzând imunoglobulinele dezvăluite, în care cisteina din poziția 80 este conjugată cu un compus reactiv la tiol, compusul reactiv la tiol cuprinzând o grupare reactivă la tiol.

De asemenea, sunt dezvăluite aici metode de tratare a cancerului la un subiect care cuprinde administrarea la subiect a unei cantități eficiente farmaceutic dintr-o imunoglobulină mezotelină conjugată, în care imunoglobulina mezotelină conjugată cuprinde: oricare dintre imunoglobulinele mezotelinei dezvăluite și un compus reactiv la tiol care conține o grupare reactivă la tiol, un linker și un agent funcțional.

Sunt dezvăluite molecule care leagă antigenul cuprinzând: o primă imunoglobulină conjugată cuprinzând o primă regiune variabilă a lanțului greu și o primă regiune variabilă a lanțului ușor, prima regiune variabilă a lanțului ușor având o cisteină în poziția 80 ("Cys80¹"), în care Cys80¹ este conjugat la un prim compus reactiv la tiol care cuprinde o primă grupare reactivă la tiol și o a doua imunoglobulină conjugată cuprinzând o a doua regiune variabilă a lanțului greu și o a doua regiune variabilă a lanțului ușor, a doua regiune variabilă a lanțului ușor având o cisteină în poziția 80 ("Cys80²") în care Cys80² este conjugat la un al doilea compus reactiv la tiol care cuprinde o a doua grupare reactivă la tiol.

Regiuni variabile ale lanțului ușor pentru utilizare într-o imunoglobulină conjugată, regiunea variabilă a lanțului ușor având o cisteină în poziția de aminoacizi 80 ("Cys80") și un reziduu de aminoacizi altul decât Phe, Lys sau Cys în poziția de aminoacid 83, în care Cys80 este neîmperecheat sunt, de asemenea, dezvăluite aici.

Variante de realizare ale prezentei invenții sunt prezentate în revendicările anexate. Într-o variantă de realizare, prezenta invenție oferă o metodă pentru generarea unei imunoglobuline conjugate, metoda cuprinzând:

decaparea unei cisteine în poziția de aminoacizi 80 ("Cys80") într-o regiune variabilă a lanțului ușor al unei imunoglobuline derivate de la iepure, Cys80 bazată pe sistemul de numerotare Kabat sau Chothia, în care imunoglobulina cuprinde o regiune variabilă a lanțului greu și regiunea variabilă a lanțului ușor; și conjugarea unui compus reactiv la tiol cu Cys80, în care compusul reactiv la tiol cuprinde o grupare reactivă la tiol.

Intr-o altă variantă de realizare, prezenta invenție oferă o metodă pentru generarea unei molecule care leagă antigenul, metoda cuprinzând incubarea unei prime imunoglobuline conjugate cu o a doua imunoglobulină conjugată pentru a genera molecula de legare a antigenului, în care:

prima imunoglobulină conjugată cuprinde o primă regiune variabilă a lanțului greu și o primă regiune variabilă a lanțului ușor, prima regiune variabilă a lanțului ușor având o cisteină în poziția 80 ("Cys80¹") în care Cys80¹ este conjugat la un prim compus reactiv la tiol care cuprinde o primă grupare reactivă la tiol, și în care imunoglobulină este derivată de la iepure și Cys80¹ se bazează pe sistemul de numerotare Kabat sau Chothia; și

a doua imunoglobulină conjugată cuprinde o a doua regiune variabilă a lanțului greu și o a doua regiune variabilă a lanțului ușor, a doua regiune variabilă a lanțului ușor având o cisteină în poziția 80 ("Cys80²") în care Cys80² este conjugat cu un al doilea compus reactiv la tiol care cuprinde o a doua grupare reactivă la tiol, și în care imunoglobulină este derivată de la iepure și Cys80² se bazează pe sistemul de numerotare Kabat sau Chothia.

Intr-o altă variantă de realizare, prezenta invenție furnizează o moleculă de legare a antigenului produsă conform unei metode a prezentei invenții pentru generarea unei molecule de legare a antigenului.

Intr-o altă variantă de realizare, prezenta invenție furnizează o imunoglobulină derivată de la iepure care cuprinde o regiune variabilă a lanțului greu și o regiune variabilă a lanțului ușor, regiunea variabilă a lanțului ușor având o cisteină în poziția 80 ("Cys80"), în care Cys80 este neîmperecheat și un aminoacid altul decât Phe, Lys sau Cys în poziția 83 și în care Cys80 și poziția 83 se bazează pe sistemul de numerotare Kabat sau Chothia.

Intr-o altă variantă de realizare, prezenta invenție furnizează o imunoglobulină conjugată care cuprinde: o imunoglobulină conform prezentei invenții, în care cisteina din poziția 80 este conjugată cu un compus reactiv la tiol, compusul reactiv la tiol care cuprinde o grupare reactivă la tiol.

Intr-o altă variantă de realizare, prezenta invenție oferă o imunoglobulină mezotelină conjugată pentru utilizare într-o metodă de tratare a cancerului la un subiect, în care imunoglobulina mezotelină conjugată cuprinde:

(E) o imunoglobulină care se leagă imunospecific de mezotelina umană și cuprinde:

a. o regiune variabilă a lanțului greu cuprinzând aminoacizii 20-142 din xi33O11HC (SEQ ID NO:62) și o regiune variabilă a lanțului ușor cuprinzând aminoacizii 20-131 din xi33O11LC (SEQ ID NO:116);

b. o regiune variabilă a lanțului greu cuprinzând aminoacizii 20-145 din zu33O11HC (SEQ ID NO:64) și o regiune variabilă a lanțului ușor cuprinzând aminoacizii 20-131 din zu33O11LC-CXXA (SEQ ID NO:120) sau zu33O11LC-CXXI (SEQ ID NO:122);

c. o regiune variabilă a lanțului greu cuprinzând aminoacizii 20-137 din xi324O5HC (SEQ ID NO:66) și o regiune variabilă a lanțului ușor cuprinzând aminoacizii 20-127 din xi324O5LC (SEQ ID NO:124);

d. o regiune variabilă a lanțului greu cuprinzând aminoacizii 20-137 din xi178F16HC (SEQ ID NO:68) și o regiune variabilă a lanțului ușor cuprinzând aminoacizii 20-127 din xi178F16LC (SEQ ID NO:126);

e. o regiune variabilă a lanțului greu cuprinzând aminoacizii 20-132 din xi237N18HC (SEQ ID NO:70) și o regiune variabilă a lanțului ușor cuprinzând aminoacizii 20-127 din xi237N18LC (SEQ ID NO:128); sau

f. o regiune variabilă a lanțului greu cuprinzând aminoacizii 20-137 din xi383I18HC (SEQ ID NO:72) și o regiune variabilă a lanțului ușor cuprinzând aminoacizii 20-127 din xi383I18LC (SEQ ID NO:130), sau

(F) o imunoglobulină care se leagă imunospecific de mezotelina umană și cuprinde:

a. un lanț greu CDR1, CDR2 și CDR3 al xi33O11HC așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:176, 178 și respectiv 180, și un lanț ușor CDR1, CDR2 și CDR3 al xi33O11LC așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:338, 340 și respectiv, 342;

b. un lanț greu CDR1, CDR2 și CDR3 al zu33O11HC, așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:182, 184 și respectiv 186, și un lanț ușor CDR1, CDR2 și CDR3 al zu33O11LC-CXXA, așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:350, 352 și respectiv 354 sau zu33O11LC-CXXI așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:356, 358 și respectiv, 360;

c. un lanț greu CDR1, CDR2 și CDR3 al xi324O5HC așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:188, 190 și respectiv 192 și un lanț ușor CDR1, CDR2 și CDR3 al xi324O5LC așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:362, 364 și, respectiv, 366;

d. un lanț greu CDR1, CDR2 și CDR3 al xi178F16HC așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:194, 196 și respectiv 198 și un lanț ușor CDR1, CDR2 și CDR3 al xi178F16LC așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:368, 370 și, respectiv, 372;

e. un lanț greu CDR1, CDR2 și CDR3 al xi237N18HC așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:200, 202 și respectiv 204 și un lanț ușor CDR1, CDR2 și CDR3 al xi237N18LC așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:374, 376 și, respectiv, 378; sau

f. un lanț greu CDR1, CDR2 și CDR3 al xi383I18HC așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:206, 208 și respectiv 210 și un lanț ușor CDR1, CDR2 și CDR3 al xi383I18LC așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:380, 382 și, respectiv, 384 și

un compus reactiv la tiol care cuprinde o grupare reactivă la tiol, un linker și un agent funcțional, în care agentul funcțional cuprinde un fluorofor, colorant fluorescent, polipeptidă, imunoglobulină, antibiotic, acid nucleic, radionuclid, linker chimic, moleculă mică, chelator, lipide sau medicamente.

Intr-o altă variantă de realizare, prezenta invenție furnizează o moleculă de legare la antigen care cuprinde: o primă imunoglobulină conjugată cuprinzând o primă regiune variabilă a lanțului greu și o primă regiune variabilă a lanțului ușor, prima regiune variabilă a lanțului ușor având o cisteină în poziția 80 ("Cys80¹"), în care Cys80¹ este conjugat cu un prim compus reactiv la tiol care cuprinde o primă grupare reactivă la tiol și în care imunoglobulina este derivată de la iepure și Cys80¹ se bazează pe sistemul de numerotare Kabat sau Chothia și

o a doua imunoglobulină conjugată cuprinzând o a doua regiune variabilă a lanțului greu și o a doua regiune variabilă a lanțului ușor, a doua regiune variabilă a lanțului ușor având o cisteină în poziția 80 ("Cys80²") în care Cys80² este conjugat la un al doilea compus reactiv la tiol care cuprinde o a doua grupare reactivă la tiol, și în care imunoglobulină este derivată de la iepure și Cys80² se bazează pe sistemul de numerotare Kabat sau Chothia.

Intr-o altă variantă de realizare, prezenta invenție furnizează o moleculă de acid nucleic care codifică o imunoglobulină conform prezentei invenții.

Intr-o altă variantă de realizare, prezenta invenție furnizează o celulă gazdă cuprinzând o moleculă de acid nucleic conform prezentei invenții.

SCURTĂ DESCRIERE A DESENELOR

Rezumatul, precum și următoarea descriere detaliată, sunt înțelese în continuare atunci când sunt citite împreună cu desenele anexate. În scopul ilustrării metodelor dezvoltate, imunoglobuline conjugate, molecule de legare a antigenului, imunoglobuline și regiuni variabile ale lanțului ușor, sunt prezentate în desene exemple de variante de realizare; cu toate acestea, metodele, imunoglobulinele conjugate, moleculele care leagă antigenul, imunoglobulinele și regiunile variabile ale lanțului ușor nu sunt limitate la variante de realizare specifice dezvoltate. În desene:

FIG. 1 reprezintă o aliniere a secvențelor de lanț ușor de iepure și om. (A) Alinierea liniei germinale Vk secvențe de la iepure (IGKV1S2, X02336) și umane (IGKV1-5, Z00001). Reziduul aldin indică Cys80 (conform numerotării Kabat sau Chothia) în secvența iepurelui. (B) Alinierea secvențelor Cκ ale liniei germinale de la iepure (IGKC1, K01360) și umane (IGKC, J00241). Reziduul aldin indică Cys171 (numerotare UE) în secvența iepurelui.

FIG. 2 reprezintă modele structurale ale (A) mAb iepurelui, care prezintă legătura disulfură Cys80-Cys171, (B) mAb umană și (C) mAb chimeric iepure-uman care prezintă Cys80 neîmperecheat.

FIG. 3 ilustrează o aliniere a familiilor Vk ale liniei germinale de iepure. Reziduul din poziția 80 este indicat de săgeată.

FIG. 4 ilustrează o analiză exemplificativă a spectrometriei de masă a lanțului ușor xi155D5 atunci când (A) este redus utilizând condiții dure (20 mM DTT, 60°C, 5 minute) și (B) redus utilizând condiții ușoare (100 μM DTT, 22°C, 30 minute).

FIG. 5 ilustrează o analiză exemplificativă SE-HPLC a stabilității xi155D5. (A) Stabilitatea xi155D5 stocată la -80°C. (B) Stabilitatea xi155D5 stocată la 37°C timp de 1 săptămână. S-a observat doar o creștere foarte ușoară a formării agregatelor sau a produselor de degradare. Axa Y, mAU; axa x, timpul de retenție (minute).

FIG. 6 reprezintă un experiment exemplar de decapare care arată că capacul de cisteină Cys80 poate fi îndepărtat prin condiții ușoare de reducere (tampon conținând 5 mM cisteină timp de 16 ore urmat de spălare cu un tampon conținând Tris fără cisteină timp de 60 de ore; toate incubările efectuate la 4°C). Masa xi155D5 înainte (A) și după (B) decaparea a fost de 145.464 și respectiv 145.221 Da. Diferența (243 Da) corespunde aproximativ a două cisteine libere.

FIG. 7 reprezintă un experiment exemplar de conjugare care arată că un Cys80 decapat poate fi conjugat cu maleimidă-PEG2-biotină. (A) Lanțul ușor al xi155D5 redus (masa estimată de 23.399 Da) a avut o masă de 23.384 Da și (B) după incubare cu maleimidă-PEG2-biotină, 94% din produs a prezentat o creștere a masei cu 526 Da (23.910 Da). Asteriscurile denotă vârfuri de lanț non-ușoare.

FIG. 8 reprezintă secvențe de iepure 155D5 Vk și VH aliniate cu cele mai omoloage domenii variabile ale liniei germinale umane. Regiunea cadru (FWR) și regiunea de determinare complementară (CDR) bazate pe numerotarea Kabat sunt identificate deasupra secvențelor. CDR-urile bazate pe numerotarea Chothia sunt subliniate. Jumătatea C-terminală a Kabat CDR2 nu este considerată CDR prin numerotarea Chothia și este scris cursiv.

FIG. 9 ilustrează un exemplu de purificare standard a proteinei A a zu155D5-1. zu155D5-1 s-a găsit acoperit (A), dovadă fiind schimbarea masei după decapare (B) cu 233 Da, corespunzând aproximativ la două cisteine plafonante.

FIG. 10 ilustrează modele structurale exemplificatoare ale xi155D5 chimerizat. Modelarea pentru a determina proximitatea Cys80 a fost efectuată ca în FIG. 2. Reziduurile care diferă între xi155D5 și zu155D5-1 au fost evidențiate și distanța până la Cys80 a fost măsurată pentru fiecare. (A) Reziduuri Val11, Ala14, Gly17, Thr18; (B) Lys63; (C) Thr76, Gly77, Val78, Ala83; și (D) Glu103 și Leu104, se află la 11 Å de Cys80, cu excepția Lys63 (18 Å). Aceste reziduuri au fost schimbate înapoi la aminoacizii de iepure în prezența Cys80.

FIG. 11 ilustrează mAb-uri umanizate exemplificatoare ale secvențelor lanțului ușor 155D5, 1E4, 166B3 și 33011.

FIG. 12 reprezintă (AD) screeningul citometriei în flux al serurilor de la animalele imunizate și (E) screening-ul ELISA al serurilor de la animalele imunizate. (AD) Celulele au fost incubate cu seruri de sangerare post-imunizare la diluțiile indicate (A: post sangerare, ser de iepure 1 diluat în 1:1000; B: post sangerare, ser de iepure 1 diluat în 1:5000; C: post sangerare, ser de iepure 2 diluat în 1:1000; și D: post sangerare, ser de iepure 2 diluat în 1:5000). Se arată semnalul de la celule care exprimă tranzitoriul MSLN uman (+ MSLN) și cel de la celule MSLN negative (-MSLN). (E) Plăcile ELISA au fost acoperite cu 1 μg/ml MSLN uman la 4°C peste noapte și blocate folosind 1% BSA în PBS cu 0,01% Tween (PBST) timp de 2 ore la temperatura camerei. După îndepărtarea tamponului de blocare, s-au adăugat eșantioane diluate în serie de sângeri pre- și post-imunizare în godeuri. Placa a fost incubată timp de 2 ore la temperatura camerei și apoi spălată de trei ori cu PBST. Anticorp anti-iepure de capră conjugat HRP a

fost adăugat în tampon de blocare și incubat timp de 1 oră. Placa a fost spălată de trei ori și s-a adăugat substrat TMB. Reacția a fost oprită și absorbanta a fost măsurată la 450 nm.

FIG. 13 reprezintă un vârf proteic exemplar al analizei de spectrometrie de masă deconvoluată înainte și după conjugarea maleimido-PEG2-auristatin F (AuF) cu Cys80.

FIG. 14 ilustrează (A) citotoxicitatea mAbs conjugată Cys80 MSLN-AuF împotriva celulelor A431 MSLN negative și (B) Citotoxicitatea mAbs conjugată Cys80 MSLN-AuF împotriva celulelor A431-MSLN MSLN-pozitive.

FIG. 15 reprezintă volumul mediu al tumorii între diferitele grupuri de tratament.

FIG. 16 reprezintă (A) volumul mediu de tumori A431-MSLN (flancul stang) dintre diferitele grupuri de tratament și (B) volumul mediu de tumori între diferitele grupuri de tratament pentru A431 (flancul drept).

FIG. 17 reprezintă o analiză SDS-PAGE a unui anticorp conjugat xi155D5-800CW exemplar. (A) mwm, marker de greutate moleculară; banda 1, xi155D5, neconjugată, neredusă; banda 2, xi155D5, xi155D5-800CW, neredusă; banda 3, neconjugată; banda 4, neconjugată xi155D5, redusă; banda 5, xi155D5, xi155D5-800CW, redusă. Toate benzile conțin 5 μg de proteine, colorate cu Coomassie. (B) Același gel ca în A, imaginat pe sistemul IVIS. Rezultatele indică faptul că IRDye 800CW este conjugat numai pe lanțul ușor al xi155D5. Analiza ELISA a xi155D5-800CW indică faptul că legătura completă la CA9 este păstrată (datele nu sunt prezentate).

FIG. 18 ilustrează localizarea specifică tumorii a unui exemplar anticorp conjugat DyeIR 800CW (xi155D5-800CW). Celulele umane colo205 (AD) și HT-29 (EH) au fost grefate în șoareci goi, care ulterior au fost injectați cu xi155D5-800CW. Semnalul fluorescent (roșu-portocaliu) a fost monitorizat în diferite momente, inclusiv 0 ore (A și E), 4 ore (B și F), 24 ore (C și G) și 72 ore (D și H) (afișat doar 0-72 ore și flancul drept). Este prezentată localizarea aproximativă a rinichiului (K) și a tumorii (T).

FIG. 19 ilustrează o purificare exemplificativă a unei molecule bivalente/bispecifice de legare a antigenului xi155D5/xi1-55-2. Grafic de cromatografie prin filtrare pe gel care arată vârful corespunzător moleculei bivalente/bispecifice de legare a antigenului xi155D5/xi1-55-2 (denumită „biFab”) (A). Mărimea moleculară a fracției a fost analizată prin SDS-PAGE (B). Frațiile care conțin molecula bivalentă/bispecifică de legare a antigenului xi155D5/xi1-55-2 (biFab) au fost reunite și masa a fost determinată prin spectrometrie de masă (C).

FIG. 20 ilustrează bispecificitatea unei molecule bivalente/bispecifice de legare a antigenului xi155D5/xi1-55-2 (biFab). CA9 uman biotinilat a fost capturat pe varfurile biosenzorului de streptavidină Octet. Compușii au fost adăugați după cum este indicat de prima săgeată („compus”) și apoi s-au lăsat să se lege. Ulterior, s-a adăugat TEM-1 uman solubil (a doua săgeată; "TEM-1") și s-a măsurat legarea acestuia la complexe CA9/compus capturate. Deplasarea răspunsului (săgeată dublă), indicând captarea TEM-1 solubil, a fost observată numai cu molecula bivalentă/bispecifică de legare a antigenului xi155D5/xi1-55-2 (biFab).

FIG. 21 ilustrează o analiză SDS-PAGE a mAbs conjugate xi33O11-Aβ 1-16) Cys80 și a mAbs conjugate xi1-55-2-Aβ(1-16) Cys80. Sunt prezentate produsele înainte de (B) și după (A) conjugarea mAb-DBCO cu peptida Aβ(1-16). MW, marker de masă moleculară. LC, lanț ușor.

FIG. 22 ilustrează o analiză exemplificativă a spectrometriei de masă a lanțului ușor parental (LC) xil-55-2 și xi33O11 (A și B, respectiv), LC conjugat xil-55-2-DBCO Cys80 și LC conjugat xi33O11-DBCO Cys80 (C și D, respectiv), și LC conjugat xil-55-2-Aβ(1-16) Cys80 și LC conjugat xi33O11-Aβ(1-16) Cys80 (E și F, respectiv).

FIG. 23 ilustrează o schemă exemplificativă pentru generarea moleculelor de legare a antigenului. Imunoglobulinele derivate din iepure pot fi digerate cu papaină pentru a genera Fabs. Un prim Fab poate fi incubat cu maleimido-DBCO și un al doilea Fab poate fi incubat cu maleimido-azidă. Primul și al doilea Fab pot fi combinate pentru a forma o moleculă de legare bi-specifică-Fab-Fab. SPAAC = conjugare alchină-azidă promovată de tulpină.

DESCRIEREA DETALIATĂ A VARIANTELOR DE REALIZARE ILUSTRATIVE

Metodele dezvoltate, imunoglobulinele conjugate, moleculele care leagă antigenul, imunoglobulinele și regiunile variabile ale lanțului ușor pot fi înțelese mai ușor prin referire la următoarea descriere detaliată luată în legătură cu figurile însoțitoare, care fac parte din această dezvoltare. Trebuie să se înțeleagă că metodele dezvoltate, imunoglobulinele conjugate, moleculele care leagă antigenul, imunoglobulinele și regiunile variabile ale lanțului ușor nu sunt limitate la variante de realizare specifice descrise și/sau prezentate aici și că terminologia utilizată aici este în scopul descrierii concretizărilor particulare doar cu titlu de exemplu și nu se dorește a fi limitativă a metodelor revendicate, imunoglobuline conjugate, molecule care leagă antigenul, imunoglobuline și regiuni variabile ale lanțului ușor.

Cu excepția cazului în care se specifică altfel, orice descriere cu privire la un posibil mecanism sau mod de acțiune sau motiv de îmbunătățire este menită să fie doar ilustrativă, iar metodele dezvoltate, imunoglobuline conjugate, moleculele care leagă antigenul, imunoglobulinele și regiunile variabile ale

lanțului ușor nu trebuie să fie constrânse de corectitudinea sau incorectitudinea oricărui astfel de mecanism sugerat sau mod de acțiune sau motiv de îmbunătățire.

De-a lungul acestui text, descrierile se referă la imunoglobuline conjugate, molecule care leagă antigenul, imunoglobuline și regiuni variabile ale lanțului ușor și metode de generare a acestora. În cazul în care dezvoltarea descrie sau revendică o caracteristică sau o variantă de realizare asociată cu o imunoglobulină conjugată, o moleculă de legare a antigenului, imunoglobulină sau o regiune variabilă a lanțului ușor, o astfel de caracteristică sau variantă de realizare este aplicabilă în mod egal metodelor de generare a acesteia. De asemenea, în cazul în care dezvoltarea descrie sau revendică o caracteristică sau o variantă de realizare asociată cu o metodă de generare a unei imunoglobuline conjugate, a unei molecule de legare a antigenului, a imunoglobulinei sau a unei regiuni variabile a lanțului ușor, o astfel de caracteristică sau variantă de realizare este aplicabilă în mod egal imunoglobulinei conjugate, moleculei de legare a antigenului, imunoglobulină sau regiune variabilă a lanțului ușor.

Referirea la o anumită valoare numerică include cel puțin acea valoare particulară, cu excepția cazului în care contextul dictează în mod clar altfel. Când este exprimat un interval de valori, o altă variantă de realizare include de la o anumită valoare particulară și/sau la cealaltă valoare particulară. În plus, referința la valorile indicate în intervale include fiecare valoare din intervalul respectiv. Toate gamele sunt inclusive și combinabile.

Atunci când valorile sunt exprimate ca aproximări, prin utilizarea antecedentului „aproximativ”, se va înțelege că valoarea particulară formează o altă variantă de realizare.

Trebuie apreciat faptul că anumite caracteristici ale metodelor dezvoltate, imunoglobuline conjugate, molecule care leagă antigenul, imunoglobuline și regiuni variabile ale lanțului ușor care sunt, pentru claritate, descrise aici în contextul variantelor de realizare separate, pot fi de asemenea furnizate în combinație în o singură variantă de realizare. Dimpotrivă, diverse caracteristici ale metodelor dezvoltate, imunoglobuline conjugate, molecule care leagă antigenul, imunoglobuline și regiuni variabile ale lanțului ușor care sunt, pe scurt, descrise în contextul unei singure variante de realizare, pot fi de asemenea furnizate separat sau în orice subcombinație.

Așa cum se folosește aici, formele de singular „o”, „un” și „-ul” includ pluralul.

Termenul „cuprinzând” este destinat să includă exemple cuprinse de termenii „constând în esență din” și „constând din”; în mod similar, termenul "constand in esență din" este destinat să includă exemple cuprinse în termenul "constand din".

Diversi termeni care se referă la aspecte ale descrierii sunt utilizați în întreaga descriere și revendicări. Astfel de termeni trebuie să aibă sensul lor obișnuit în domeniu, cu excepția cazului în care se indică altfel. Alți termeni definiți în mod specific trebuie interpretați într-o manieră compatibilă cu definițiile furnizate aici.

Termenul „aproximativ” atunci când este utilizat în referință la intervale numerice, limite sau valori specifice este folosit pentru a indica faptul că valorile recitate pot varia cu până la 10% față de valoarea listată. Astfel, termenul „aproximativ” este utilizat pentru a cuprinde variații de $\pm 10\%$ sau mai puțin, variații de $\pm 5\%$ sau mai puțin, variații de $\pm 1\%$ sau mai puțin, variații de $\pm 0,5\%$ sau mai puțin sau variații de $\pm 0,1\%$ sau mai puțin din valoarea specificată.

Așa cum este utilizat aici, termenul "eșantion biologic" se referă la un eșantion obținut de la un subiect, inclusiv eșantion de țesut biologic sau de origine fluidă obținută *in vivo* sau *in vitro*. Astfel de eșantioane pot fi, dar nu se limitează la acestea, lichid corporal (de exemplu, sânge, plasmă sanguină, ser, lapte, lichid spinal, ascite sau urină), organe, țesuturi, fracții și celule izolate de mamifere, inclusiv de oameni. Eșantioanele biologice pot include, de asemenea, secțiuni ale eșantionului obținut de la un subiect, inclusiv țesuturi (de exemplu, porțiuni secționale ale unui organ sau țesut). Eșantioanele biologice pot include, de asemenea, extracte dintr-un eșantion obținut de la un subiect, de exemplu, un antigen dintr-un fluid biologic (de exemplu, sânge sau urină).

Termenul "cysteine capping" se referă la o cisteină liberă din soluție care formează o legătură disulfură cu Cys80 a regiunii variabile a lanțului ușor.

Termenul „chimerizat”, „chimeric”, "anticorp chimeric" și termeni similari se referă la o imunoglobulină care cuprinde o regiune variabilă a lanțului greu și regiune variabilă a lanțului ușor, *adică* regiune de legare a antigenului, dintr-o sursă sau specie și cel puțin o porțiune a unei regiuni constante a lanțului greu și a unei regiuni constante a lanțului ușor derivate dintr-o sursă sau specie diferită. Aceste porțiuni pot fi unite chimic prin tehnici convenționale (de exemplu, sintetice) sau preparate ca polipeptidă contiguă utilizând tehnici de inginerie genetică (de exemplu, ADN-ul care codifică porțiunile de proteine ale anticorpului chimeric poate fi exprimat pentru a produce un lanț polipeptidic contiguu). Exemple de imunoglobuline chimice includ cele care cuprind o regiune variabilă de iepure și o regiune constantă umană. Astfel de imunoglobuline chimice iepure/umane sunt produsul genelor de imunoglobulină exprimate cuprinzând segmente de ADN care codifică regiuni variabile de imunoglobulină de iepure și segmente de ADN care codifică regiuni constante de imunoglobulină umană. Alte forme de „imunoglobuline chimice” cuprinse în prezenta dezvoltare sunt cele în care clasa sau subclasa a fost

modificată sau modificată față de cea a imunoglobulinei originale (denumită și „imunoglobuline schimbate de clasă”). De-a lungul dezvoltării, imunoglobulinele chimerice sunt desemnate „xi”. Aici, „imunoglobulină chimerică” și termeni similari se referă mai degrabă la secvența imunoglobulinei decât la procesul utilizat pentru a genera anticorpur.

Așa cum este utilizat aici, „Cys80” se referă la un reziduu de cisteină în poziția 80 de aminoacizi a regiunii variabile a lanțului ușor față de o regiune variabilă a lanțului ușor absentă unei secvențe lider. De exemplu, regiunile variabile ale lanțului ușor dezvoltate în Tabelul 25 cuprind o secvență lider de 19 aminoacizi (codificată de o nucleotidă 57). „Cys80” apare în poziția 99 de aminoacizi atunci când secvența lider este prezentă și poziția aminoacizilor 80 când secvența lider este absentă.

Numerotarea Cys80 se bazează pe sistemul de numerotare Kabat/Chothia.

Termenul „decapare” se referă la îndepărtarea cisteinei de acoperire folosind metodele furnizate aici în condiții care reduc la minimum întreruperea disulfurilor native intra și inter-lanț ale imunoglobulinei.

Termenul „imunoglobulină derivată din” se referă la imunoglobuline sau porțiuni ale acestora, având cel puțin regiunile CDR ale unei imunoglobuline de iepure. „Imunoglobulină derivată din” include chimere de iepure/om sau imunoglobuline de iepure umanizate. Nivelul de variabilitate tolerat atunci când derivă o imunoglobulină de la un iepure poate fi determinat, de exemplu, de către United States Adopted Names Counsel (USAN) al American Medical Association (AMA).

Așa cum este utilizat aici, „agent funcțional” se referă la un agent având proprietăți terapeutice, de diagnostic sau alte proprietăți funcționale. Diferenți agenți funcționali care intră în sfera descrierii sunt descriși în altă parte aici.

Termenul „umanizat”, „imunoglobulină umanizată” și termeni similari se referă la imunoglobuline de origine iepurească în care secvența aminoacizilor din regiunile variabile este schimbată în secvențe cu omologie la o regiune variabilă umană. Exemplele de imunoglobuline umanizate pot cuprinde un domeniu variabil de iepure prin care reziduurile din toată regiunea cadru (FWR) și/sau CDR-urile sunt înlocuite cu secvențe omoloage cu o imunoglobulină umană. În unele cazuri, reziduurile FWR ale imunoglobulinei de iepure nu sunt înlocuite cu reziduuri umane corespunzătoare. Alternativ, „umanizat”, „imunoglobulină umanizată” și termeni similari se pot referi la imunoglobuline de origine umană în care reziduurile din FWR și/sau CDR au fost înlocuite cu secvențe omoloage cu o imunoglobulină de iepure. De exemplu, imunoglobulinele umanizate pot fi imunoglobuline umane în care reziduurile dintr-o regiune hipervariabilă a imunoglobulinei umane sunt înlocuite cu reziduuri dintr-o regiune hipervariabilă a unei imunoglobuline de iepure având specificitatea, afinitatea și capacitatea dorite. Mai mult, imunoglobulinele umanizate pot cuprinde reziduuri care nu se găsesc în imunoglobulina primitoare sau în imunoglobulina donatoare. Aceste modificări sunt făcute pentru a rafina în continuare performanța imunoglobulinei. În general, imunoglobulina umanizată va cuprinde în mod substanțial toate cel puțin unul, și, în mod tipic, două domenii variabile, în care toate sau practic toate buclele hipervariabile corespund cu cele ale unei imunoglobuline neumane și toate sau substanțial toate FWR-urile sunt cele ale unei secvențe de imunoglobulină umană. Imunoglobulina umanizată poate cuprinde opțional, de asemenea, cel puțin o porțiune dintr-o regiune constantă a imunoglobulinei (Fc), în mod tipic aceea a unei imunoglobuline umane. Vezi, de exemplu, Riechmann, L., și colab., *Nature* 332 (1988) 323-327; și Neuberger, MS, și colab., *Nature* 314 (1985) 268-270. Pe parcursul dezvoltării, „imunoglobulinele umanizate” sunt desemnate „zu”. Aici, „imunoglobulină umanizată” și termeni similari se referă mai degrabă la secvența imunoglobulinei decât la procesul utilizat pentru a genera imunoglobulina.

Termenul „imunoglobulină donator” se referă la o imunoglobulină non-umană care contribuie la secvențele de aminoacizi ale regiunilor sale variabile, CDR-urilor sau altor fragmente funcționale sau analogi ai acestora la imunoglobulina umanizată și, prin urmare, oferă imunoglobulinei umanizate specificitatea antigenică și caracteristica de neutralizare a activității imunoglobulinei donatoare.

Termenul „imunoglobulină primitoare” se referă la o imunoglobulină heterologă cu imunoglobulina donatoare, care furnizează secvențele de aminoacizi ale regiunilor sale cadru cu lanț greu și/sau ușor și/sau regiunile sale constante cu lanț greu și/sau ușor la imunoglobulina umanizată. Imunoglobulina primitoare poate fi derivată de la orice mamifer. În variante de realizare preferate, imunoglobulina primitoare este neimunogenă la om. Preferabil, imunoglobulina primitoare este o imunoglobulină umană.

„Umanizarea” se referă la un proces de generare a imunoglobulinei umanizate și include orice proces de generare a imunoglobulinelor umanizate având caracteristicile de mai sus, incluzând, dar fără a se limita la, umanizarea *in silico*, ingineria speciilor/CDR-urilor gazdă în imunoglobuline umane, substituind reziduurile regiunii cadru ale unei imunoglobuline chimerice pentru a se potrivi cu o regiune cadru umană corespunzătoare etc.

„Aminoacid hidrofob” se referă la un aminoacid care prezintă o hidrofobicitate mai mare decât zero în conformitate cu scara de hidrofobicitate consens normalizată a lui Eisenberg, 1984, *J. Mol. Biol.*

179:125-142. Aminoacizii hidrofobi codificați genetic includ Pro (P), Ile (I), Phe (F), Val (V), Leu (L), Trp (W), Met (M), Ala (A), Gly (G) și Tyr (Y).

"Imunoglobulină", așa cum este utilizată aici, se referă la o proteină constând din una sau mai multe polipeptide substanțial codificate de gene de imunoglobulină incluzând lanțurile ușoare kappa și lambda și lanțurile grele alfa, gamma, delta, epsilon și mu. „Lanțurile ușoare” de imunoglobulină de lungime completă (aproximativ 25 Kd sau 214 aminoacizi) sunt codificate de o genă de regiune variabilă la capătul NH₂ (aproximativ 110 aminoacizi) și o genă de regiune constantă kappa sau lambda la capătul COOH. „Lanțurile grele” ale imunoglobulinei de lungime completă (aproximativ 50 Kd sau 446 aminoacizi), sunt codificate în mod similar de o genă de regiune variabilă (aproximativ 116 aminoacizi) și una dintre celelalte gene de regiune constantă menționate anterior, de exemplu, gamma (codificând aproximativ 330 aminoacizi). „Imunoglobuline” includ: (a) polipeptide de imunoglobulină, *adică* polipeptide din familia imunoglobulinei care conțin un sit de legare a antigenului care se leagă în mod specific de un antigen specific (de exemplu, MSLN, CA9, TEM1 etc.), inclusiv toate izotipurile de imunoglobulină (IgG, IgA, IgE, IgM, IgD și IgY), clase (de exemplu IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2), subclase și diverse forme monomerice și polimerice ale fiecărui izotip, dacă nu se specifică altfel; și (b) variante conservate substituie ale unor astfel de polipeptide de imunoglobulină care se leagă imunospecific de antigen (de exemplu, MSLN, CA9, TEM1 etc.). Imunoglobulinele sunt descrise în general în, de exemplu, Harlow & Lane, *Antibodies: A Laboratory Manual* (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1988).

O formă de imunoglobulină descrisă aici constituie unitatea structurală de bază a unui anticorp. De exemplu, un anticorp poate include un tetramer și constă din două perechi identice de lanțuri de imunoglobulină, fiecare pereche având un lanț ușor și un lanț greu. În general, în fiecare pereche, lanțul ușor și regiunile variabile ale lanțului greu sunt împreună responsabile de legarea la un antigen, iar regiunile constante sunt responsabile pentru funcțiile efectorului anticorpului.

În plus față de anticorpi, imunoglobulinele pot exista sub o varietate de alte forme incluzând, de exemplu: fragmente care leagă antigenul sau porțiuni ale unei imunoglobuline, cum ar fi fragmente F_v, Fab, (Fab')₂ și F_v; și formate de anticorpi alternativi, cum ar fi imunoglobuline cu lanț unic (scFV și scFab), diacorpi, triacorpi, tetracorpi, anticorpi liniari și anticorpi multispecifici, pentru a numi doar cațiva. A se vedea, de exemplu, James D. Marks, *Antibody Engineering*, Capitolul 2, Oxford University Press (1995) (Carl K. Borrebaeck, Ed.)

Așa cum este utilizat aici, termenul "imunospecific" se referă la capacitatea unei imunoglobuline de a se lega în mod specific de un antigen împotriva căruia a fost generată imunoglobulina și de a nu se lega în mod specific de alte peptide sau proteine. O imunoglobulină care se leagă imunospecific de un antigen împotriva căruia a fost generată imunoglobulina, nu se poate lega de alte polipeptide sau proteine sau se poate lega de alte polipeptide sau proteine cu o afinitate de legare mai mică decât antigenul împotriva căruia a fost generată imunoglobulina, determinată de, pentru de exemplu, imunoanalize, BIAcore sau alte teste cunoscute în domeniu. O imunoglobulină se leagă imunospecific de un antigen împotriva căruia a fost generată imunoglobulina, atunci când se leagă de antigen cu o afinitate de legare mai mare decât de orice antigen cu reacție încrucișată, așa cum se determină folosind tehnici experimentale, cum ar fi, dar fără a se limita la, teste radioimuno (RIA) și teste imunosorbente legate de enzime (ELISAs) (A se vedea, de exemplu, Paul, ed., *Fundamental Immunology*, ediția a II-a, Raven Press, New York, paginile 332-336 (1989) pentru o discuție cu privire la specificitatea anticorpilor.).

"Linker", așa cum este utilizat aici, se referă la un distanțier, care poate fi un lanț liniar sau ramificat, pentru conectarea unei imunoglobuline (printr-o grupare reactivă la tiol pe Cys80 neimperecheat) la un agent funcțional. Astfel de linkerii pot fi clivabili (de exemplu, labil la acid sau clivabili cu protează) sau non-clivabili.

Termenul "anticorp monoclonal" se referă la un anticorp care este derivat dintr-o singură clonă celulară, incluzând orice clonă celulară eucariotă sau procariotă sau o clonă bacteriografică și nu metoda prin care este produs. Un anticorp monoclonal prezintă o singură specificitate și afinitate de legare pentru un anumit epitop. Termenul „anticorp monoclonal” nu se limitează la anticorpii produși prin tehnologia hibridomului.

"Nativ" se referă la secvența de imunoglobulină de tip sălbatic din specia în care este derivată imunoglobulina. De exemplu, în variante de realizare în care un Cys80 este prezent în regiunea variabilă a lanțului ușor din specia din care este derivat, se spune că Cys80 este prezent în regiunea variabilă a lanțului ușor nativ.

Așa cum este utilizat aici, „identitate procentuală” și termeni similari este utilizat pentru a descrie relațiile de secvență dintre doi sau mai mulți acizi nucleici, polinucleotide, proteine sau polipeptide și este înțeles în contextul și în legătură cu termenii care includ: (a) secvența de referință, (b) fereastra de comparație, (c) identitatea secvenței și (d) procentul identității secvenței.

(a) O "secvență de referință" este o secvență definită utilizată ca bază pentru compararea secvenței. O secvență de referință poate fi un subset al sau întregul unei secvențe specificate; de exemplu, un

segment al unei ADNc sau a unei secvențe genetice de lungime completă, sau a ADNc complet sau a unei secvențe genetice. Pentru polipeptide, lungimile exemplificatoare ale secvenței polipeptidice de referință includ cel puțin aproximativ 16 aminoacizi, cel puțin aproximativ 20 de aminoacizi, cel puțin aproximativ 25 de aminoacizi, cel puțin aproximativ 35 de aminoacizi, cel puțin aproximativ 50 de aminoacizi sau cel puțin aproximativ 100 de aminoacizi. Pentru acizii nucleici, lungimea exemplificativă a secvenței de acid nucleic de referință include cel puțin aproximativ 50 nucleotide, cel puțin aproximativ 60 nucleotide, cel puțin aproximativ 75 nucleotide, cel puțin aproximativ 100 nucleotide, sau cel puțin aproximativ 300 nucleotide, sau orice număr întreg apropiat sau între ele.

(b) O "fereastră de comparație" include referință la un segment contiguu și specificat al unei secvențe de polinucleotide sau polipeptide, în care secvența de polinucleotidă sau polipeptidă poate fi comparată cu o secvență de referință și în care porțiunea secvenței de polinucleotidă sau polipeptidă din fereastra de comparație poate cuprinde adăugiri, substituții sau ștergeri (adică goluri) comparativ cu secvența de referință (care nu cuprinde adăugiri, substituții sau ștergeri) pentru alinierea optimă a celor două secvențe. Exemple de ferestre de comparație pot avea cel puțin 20 de nucleotide sau aminoacizi adiacenți în lungime și opțional pot fi 30, 40, 50, 100 sau mai mult. Specialiștii în domeniu înțeleg că pentru a evita o asemănare înșelătoare de mare cu o secvență de referință datorită includerii lacunelor în secvența polinucleotidică sau polipeptidică, se introduce de obicei o penalizare a decalajului și se scade din numărul de potriviri.

(c) Metodele de aliniere a secvențelor pentru comparație sunt bine cunoscute în domeniu. Alinierea optimă a secvențelor pentru comparație poate fi realizată de algoritmul de omologie locală al lui Smith și Waterman, Adv. Aplic. Math., 2: 482, 1981; de algoritmul de aliniere a omologiei lui Needleman și Wunsch, J. Mol. Biol., 48: 443, 1970; prin căutarea metodei de similaritate a lui Pearson și Lipman, Proc. Natl. Acad. Știință. SUA, 8: 2444, 1988; prin implementări computerizate ale acestor algoritmi, incluzând, dar nelimitându-se la: CLUSTAL în programul PC/Gene de către Intelligenetics, Mountain View, California, GAP, BESTFIT, BLAST, FASTA și TFASTA în pachetul software Wisconsin Genetics, Genetics Computer Group (GCG), 7 Science Dr., Madison, Wis., SUA; programul CLUSTAL este bine descris de Higgins și Sharp, Gene, 73: 237-244, 1988; Corpet, și colab., Nucleic Acids Research, 16: 881-90, 1988; Huang, și colab., Computer Applications in the Biosciences, 8: 1-6, 1992; și Pearson și colab., Methods in Molecular Biology, 24: 7-331, 1994. Familia de programe BLAST care poate fi utilizată pentru căutările de similaritate în baza de date include: BLASTN pentru secvențe de interogare de nucleotide împotriva secvențelor de baze de date de nucleotide; BLASTX pentru secvențe de interogare a nucleotidelor împotriva secvențelor bazei de date proteice; BLASTP pentru secvențe de interogare a proteinelor împotriva secvențelor bazei de date proteice; TBLASTN pentru secvențe de interogare a proteinelor împotriva secvențelor bazei de date de nucleotide; și TBLASTX pentru secvențe de interogare de nucleotide împotriva secvențelor bazei de date de nucleotide. Vezi, Current Protocols in Molecular Biology, Capitolul 19, Ausubel, și colab., Eds., Greene Publishing și Wiley-Interscience, New York, 1995. Noile versiuni ale programelor de mai sus sau programele noi în ansamblu vor deveni fără îndoială disponibile în viitor și pot fi utilizate odată cu prezentarea dezvoltării.

(d) "Identitate procentuală" înseamnă valoarea determinată prin compararea a două secvențe aliniate optim într-o fereastră de comparație, în care porțiunea secvenței polinucleotidice sau polipeptidice din fereastra de comparație poate cuprinde adăugiri, substituții sau ștergeri (adică goluri) în comparație cu secvența de referință (care nu cuprinde adăugiri, substituții sau ștergeri) pentru alinierea optimă a celor două secvențe. Procentul este calculat prin determinarea numărului de poziții la care apare aceeași bază de acid nucleic sau reziduu de aminoacizi în ambele secvențe pentru a produce numărul de poziții potrivite, împărțind numărul de poziții potrivite la numărul total de poziții din fereastra de comparație și înmulțirea rezultatului cu 100 pentru a produce procentul de identitate a secvenței.

"Cantitate eficientă farmaceutică" se referă la o cantitate de imunoglobulină care tratează subiectul.

"Aminoacidul Polar" se referă la un aminoacid hidrofil care are un lanț lateral care este neîncărcat la pH fiziologic, dar care are cel puțin o legătură în care perechea de electroni folosiți la comun de doi atomi este ținută mai strâns de unul dintre atomi. Aminoacizii polari codificați genetic includ Asn (N), Gln (Q) Ser (S) și Thr (T).

Termenul "subiect", așa cum este utilizat aici, se referă la un organism uman sau neuman. Astfel, metodele, imunoglobulinele și imunoglobulinele conjugate descrise aici sunt aplicabile atât bolilor și condițiilor umane, cât și celor veterinare. Subiecții pot fi „pacienți”, *adică* oameni vii sau organisme neumane care primesc îngrijiri medicale pentru o boală sau afecțiune sau oameni sau organisme neumane fără boală definită, care sunt investigați pentru semne de patologie sau prezență/absență a unei anumite condiții.

„Înlocuirea” se referă la înlocuirea unui reziduu de aminoacid cu altul. "Înlocuirea" include, de exemplu, mutații de sens în una sau mai multe perechi de baze ADN care codifică reziduu de aminoacid sau care protejează proteina pentru a schimba un aminoacid cu altul.

Așa cum se utilizează aici, „tratarea” și termeni similari se referă la reducerea severității și/sau frecvenței simptomelor bolii, eliminarea simptomelor bolii și/sau a cauzei de bază a simptomelor menționate, reducerea frecvenței sau esșanționabilității simptomelor bolii și/sau a cauzei lor de bază și îmbunătățirea sau remedierea daunelor cauzate, direct sau indirect, de boli. Boli exemplificatoare includ,

dar nu se limitează la, cancer.

„Grupare reactivă la tiol” se referă la un reactiv sau grupare care poate forma o legătură covalentă cu gruparea tiol într-o cisteină.

„Cys80 neîmperecheat” se referă la un Cys80 prezent într-o imunoglobulină care are o grupare funcțională tiol care nu este implicată într-o legătură disulfură intramoleculară sau intermoleculară. De exemplu, un grup funcțional tiol al unui "Cys80 neîmperecheat" nu este implicat într-o legătură disulfură cu Cys171.

Așa cum se folosește aici "90% identic cu" cuprinde cel puțin 90% identic, 91% identic, 92% identic, 93% identic, 94% identic, 95% identic, 96% identic, 97% identic, 98% identic, 99% identic sau 100% identic cu elementul de referință (de exemplu, o secvență biologică).

Următoarele abrevieri sunt utilizate pe parcursul dezvoltării: conjugați de medicamente cu anticorpi (ADC-uri); medicament-la-anticorp (DAR); regiunea de lucru a cadrelor (FWR); regiune determinantă complementară (CDR); anhidrază carbonică IX (CA9); mezotelină (MSLN); auristatin F (AuF); regiune grea variabilă (VH); regiune ușoară variabilă (VL); kappa variabil (VK); iepure (Rb; iepure); regiunea constantă gamma (Cγ); regiunea constantă kappa (CK); anticorp monoclonal (mAb); cisteină în poziția de aminoacizi 80 (Cys80).

Generarea de imunoglobuline conjugate

Dezvăluite aici sunt metode pentru generarea unei imunoglobuline conjugate, metodele cuprinzând:

decaparea unei cisteine în poziția de aminoacizi 80 ("Cys80") într-o regiune variabilă a lanțului ușor al unei imunoglobuline derivate de la iepure, în care imunoglobulina cuprinde o regiune variabilă a lanțului greu și regiunea variabilă a lanțului ușor; și
conjugarea unui compus reactiv la tiol cu Cys80, în care compusul reactiv la tiol cuprinde o grupare reactivă la tiol.

Regiunile variabile ale lanțului ușor adecvat includ, de exemplu, o regiune variabilă a lanțului ușor kappa. Regiunea variabilă a lanțului ușor al imunoglobulinelor dezvoltate sunt derivate de la iepure. În unele variante de realizare, Cys80 poate fi prezent în regiunea variabilă a lanțului ușor nativ al imunoglobulinei de iepure. Iepuri exemplificatori din care poate fi derivată o regiune variabilă a lanțului ușor având un Cys80 includ, dar nu se limitează la, *Oryctolagus cuniculus*. În unele aspecte, de exemplu, regiunea variabilă a lanțului ușor poate fi derivată de la un iepure alb din Noua Zeelandă (NZW). În alte aspecte, regiunea variabilă a lanțului ușor poate fi derivată de la un iepure b9.

Metode exemplificatoare de decapare a unui Cys80 într-o regiune variabilă a lanțului ușor al unei imunoglobuline includ incubarea imunoglobulinei cu un tampon de reducere urmat de incubarea imunoglobulinei cu un tampon oxidant. Tampoanele de reducere cuprind unul sau mai mulți agenți de reducere. Agenții de reducere potriviți includ, de exemplu, cisteină (inclusiv L-cisteină și D-cisteină), 2-mercaptoetilamină, Tris (2-carboxietil) fosfină, acid 2-mercaptoetanosulfonic, acid 2-mercaptopropionic sau combinații ale acestora. În variante de realizare preferate, tamponul de reducere poate cuprinde un reductant ușor, cum ar fi cisteina. Concentrația agentului de reducere poate varia de la aproximativ 0,2 mM la aproximativ 100 mM, de la aproximativ 1 mM la aproximativ 100 mM, de la aproximativ 2 mM la aproximativ 100 mM, de la aproximativ 5 mM la aproximativ 100 mM, de la aproximativ 10 mM la aproximativ 100 mM, de la aproximativ 20 mM la aproximativ 100 mM, de la aproximativ 40 mM la aproximativ 100 mM, de la aproximativ 50 mM la aproximativ 100 mM, de la aproximativ 0,2 mM la aproximativ 90 mM, de la aproximativ 0,2 mM la aproximativ 80 mM, de la aproximativ 0,2 mM la aproximativ 70 mM, de la aproximativ 0,2 mM la aproximativ 50 mM, de la aproximativ 0,2 mM la aproximativ 30 mM, de la aproximativ 0,2 mM la aproximativ 25 mM, de la aproximativ 0,2 mM la aproximativ 10 mM, sau de la aproximativ 0,2 mM la aproximativ 5 mM. Concentrația agentului de reducere poate fi de aproximativ 0,2 mM. Concentrația agentului de reducere poate fi de aproximativ 1 mM. Concentrația agentului de reducere poate fi de aproximativ 2 mM. Concentrația agentului de reducere poate fi de aproximativ 5 mM. Concentrația agentului de reducere poate fi de aproximativ 10 mM. Concentrația agentului de reducere poate fi de aproximativ 15 mM. Concentrația agentului de reducere poate fi de aproximativ 20 mM. Concentrația agentului de reducere poate fi de aproximativ 25 mM. Concentrația agentului de reducere poate fi de aproximativ 30 mM. Concentrația agentului de reducere poate fi de aproximativ 40 mM. Concentrația agentului de reducere poate fi de aproximativ 50 mM. Concentrația agentului de reducere poate fi de aproximativ 60 mM. Concentrația agentului de reducere poate fi de aproximativ 70 mM. Concentrația agentului de reducere poate fi de aproximativ 80 mM. Concentrația agentului de reducere poate fi de aproximativ 90 mM. Concentrația agentului de reducere poate fi de aproximativ 100 mM.

In unele variante de realizare, de exemplu, agentul de reducere poate cuprinde de la aproximativ 2 mM la aproximativ 10 mM cisteină. În unele variante de realizare, agentul de reducere poate cuprinde de la aproximativ 2 mM la aproximativ 10 mM D-cisteină. În unele variante de realizare, agentul de reducere poate cuprinde de la aproximativ 2 mM la aproximativ 10 mM L-cisteină. În unele variante de realizare, agentul de reducere poate cuprinde de la aproximativ 10 mM la aproximativ 100 mM 2-mercaptoetilamină. În unele variante de realizare, agentul de reducere poate cuprinde de la aproximativ 0,2 mM la aproximativ 5 mM Tris (2-carboxietil) fosfină. În unele variante de realizare, agentul de reducere poate cuprinde de la aproximativ 2 mM la aproximativ 20 mM acid 2-mercaptoetanesulfonic. In unele variante de realizare, agentul de reducere poate cuprinde de la aproximativ 2 mM la aproximativ 20 mM acid 2-mercaptopropionic.

Tamponul de reducere poate cuprinde in plus agenți de tamponare cum ar fi fosfat de sodiu, fosfat de potasiu, MOPS, HEPES, borat de sodiu, borat de potasiu sau orice combinație a acestora. Concentrațiile adecvate de agent de tamponare includ, dar nu se limitează la, de la aproximativ 10 mM la aproximativ 100 mM, de la aproximativ 15 mM la aproximativ 100 mM, de la aproximativ 20 mM la aproximativ 100 mM, de la aproximativ 30 mM la aproximativ 100 mM, de la aproximativ 35 mM la aproximativ 100 mM, de la aproximativ 40 mM la aproximativ 100 mM, de la aproximativ 60 mM la aproximativ 100 mM, de la aproximativ 80 mM la aproximativ 100 mM, de la aproximativ 10 mM la aproximativ 90 mM, de la aproximativ 10 mM la aproximativ 80 mM, de la aproximativ 10 mM la aproximativ 60 mM, de la aproximativ 10 mM la aproximativ 40 mM, de la aproximativ 10 mM la aproximativ 30 mM, sau de la aproximativ 10 mM la aproximativ 20 mM

In unele variante de realizare, de exemplu, tamponul de reducere poate conține de la aproximativ 10 mM la aproximativ 100 mM fosfat de sodiu. In unele variante de realizare, tamponul de reducere poate conține de la aproximativ 10 mM la aproximativ 100 mM fosfat de potasiu. În unele variante de realizare, tamponul de reducere poate conține de la aproximativ 10 mM la aproximativ 100 mM MOPS. In unele variante de realizare, tamponul de reducere poate conține de la aproximativ 10 mM la aproximativ 100 mM HEPES. In unele variante de realizare, tamponul de reducere poate conține de la aproximativ 10 mM la aproximativ 100 mM borat de sodiu. In unele variante de realizare, tamponul de reducere poate conține de la aproximativ 10 mM la aproximativ 100 mM borat de potasiu.

Tamponul de reducere poate conține, de asemenea, un agent de chelare care include, dar nu se limitează la, EDTA (acid etilendiaminetetraacetic), DTPA (acid dietilen triamin pentaacetic) sau o combinație a acestora. Concentrațiile adecvate de agenți chelatori includ de la aproximativ 10 mM la aproximativ 100 mM, de la aproximativ 10 mM la aproximativ 80 mM, de la aproximativ 10 mM la aproximativ 60 mM, de la aproximativ 10 mM la aproximativ 40 mM, de la aproximativ 10 mM la aproximativ 30 mM, de la aproximativ 10 mM la aproximativ 20 mM, de la aproximativ 20 mM la aproximativ 100 mM, de la aproximativ 30 mM la aproximativ 100 mM, de la aproximativ 40 mM la aproximativ 100 mM, de la aproximativ 50 mM la aproximativ 100 mM, de la aproximativ 60 mM la aproximativ 100 mM, sau de la aproximativ 80 mM la aproximativ 100 mM.

Domeniile de pH adecvate ale tamponului de reducere includ de la aproximativ 6,8 până la aproximativ 8,0. In unele variante de realizare, pH-ul tamponului de reducere poate fi de aproximativ 6,8. In unele variante de realizare, pH-ul tamponului de reducere poate fi de aproximativ 6,9. In unele variante de realizare, pH-ul tamponului de reducere poate fi de aproximativ 7,0. In unele variante de realizare, pH-ul tamponului de reducere poate fi de aproximativ 7,1. In unele variante de realizare, pH-ul tamponului de reducere poate fi de aproximativ 7,2. In unele variante de realizare, pH-ul tamponului de reducere poate fi de aproximativ 7,3. In unele variante de realizare, pH-ul tamponului de reducere poate fi de aproximativ 7,4. In unele variante de realizare, pH-ul tamponului de reducere poate fi de aproximativ 7,5. In unele variante de realizare, pH-ul tamponului de reducere poate fi de aproximativ 7,6. In unele variante de realizare, pH-ul tamponului de reducere poate fi de aproximativ 7,7. In unele variante de realizare, pH-ul tamponului de reducere poate fi de aproximativ 7,8. In unele variante de realizare, pH-ul tamponului de reducere poate fi de aproximativ 7,9. In unele variante de realizare, pH-ul tamponului de reducere poate fi de aproximativ 8,0.

Imunoglobulina poate fi incubată cu tampon de reducere timp de aproximativ 12 ore până la aproximativ 96 de ore, de la aproximativ 18 ore la aproximativ 96 de ore, de la aproximativ 24 de ore la aproximativ 96 de ore, de la aproximativ 30 de ore la aproximativ 96 de ore, de la aproximativ 36 de ore la aproximativ 96 de ore, de la aproximativ 42 de ore la aproximativ 96 de ore, de la aproximativ 48 de ore la aproximativ 96 de ore, de la aproximativ 54 de ore la aproximativ 96 de ore, de la aproximativ 60 de ore la aproximativ 96 de ore, de la aproximativ 12 ore la aproximativ 90 de ore, de la aproximativ 12 ore până la aproximativ 84 de ore, de la aproximativ 12 ore la aproximativ 78 de ore, de la aproximativ 12 ore la aproximativ 72 de ore, de la aproximativ 12 ore la aproximativ 66 de ore, de la aproximativ 12 ore la aproximativ 60 de ore, de la aproximativ 12 ore la aproximativ 54 de ore, de la aproximativ 12 ore la aproximativ 48 de ore, de la aproximativ 12 ore la aproximativ 42 de ore, de la aproximativ 12 ore la aproximativ 36 de ore, sau de la aproximativ 12 ore la aproximativ 30 de ore. In unele variante de

realizare, imunoglobulina poate fi incubată cu tampon de reducere timp de aproximativ 12 ore. În unele variante de realizare, imunoglobulina poate fi incubată cu tampon de reducere timp de aproximativ 18 ore. În unele variante de realizare, imunoglobulina poate fi incubată cu tampon de reducere timp de aproximativ 24 de ore. În unele variante de realizare, imunoglobulina poate fi incubată cu tampon de reducere timp de aproximativ 30 de ore. În unele variante de realizare, imunoglobulina poate fi incubată cu tampon de reducere timp de aproximativ 36 de ore. În unele variante de realizare, imunoglobulina poate fi incubată cu tampon de reducere timp de aproximativ 42 de ore. În unele variante de realizare, imunoglobulina poate fi incubată cu tampon de reducere timp de aproximativ 48 de ore. În unele variante de realizare, imunoglobulina poate fi incubată cu tampon de reducere timp de aproximativ 54 de ore. În unele variante de realizare, imunoglobulina poate fi incubată cu tampon de reducere timp de aproximativ 60 de ore. În unele variante de realizare, imunoglobulina poate fi incubată cu tampon de reducere timp de aproximativ 66 ore. În unele variante de realizare, imunoglobulina poate fi incubată cu tampon de reducere timp de aproximativ 72 de ore. În unele variante de realizare, imunoglobulina poate fi incubată cu tampon de reducere timp de aproximativ 78 de ore. În unele variante de realizare, imunoglobulina poate fi incubată cu tampon de reducere timp de aproximativ 84 ore. În unele variante de realizare, imunoglobulina poate fi incubată cu tampon de reducere timp de aproximativ 90 de ore. În unele variante de realizare, imunoglobulina poate fi incubată cu tampon de reducere timp de aproximativ 96 de ore. În unele variante de realizare, imunoglobulina poate fi incubată cu tampon de reducere pentru mai mult de 96 de ore.

Tampoane oxidante adecvate includ, dar nu se limitează la acestea, pe bază de Tris, pe bază de glutamină, pe bază de arginină sau alte tampoane pe bază de aminoacizi sau pe bază de amină primară. Concentrația de tampon oxidant poate varia de la aproximativ 20 mM la aproximativ 100 mM, de la aproximativ 40 mM la aproximativ 100 mM, de la aproximativ 60 mM la aproximativ 100 mM, de la aproximativ 80 mM la aproximativ 100 mM, de la aproximativ 20 mM la aproximativ 80 mM, de la aproximativ 20 mM la aproximativ 60 mM, sau de la aproximativ 20 mM la aproximativ 40 mM. Concentrația de tampon oxidant poate fi de aproximativ 20 mM. Concentrația de tampon oxidant poate fi de aproximativ 25 mM. Concentrația de tampon oxidant poate fi de aproximativ 30 mM. Concentrația de tampon oxidant poate fi de aproximativ 40 mM. Concentrația de tampon oxidant poate fi de aproximativ 50 mM. Concentrația de tampon oxidant poate fi de aproximativ 60 mM. Concentrația de tampon oxidant poate fi de aproximativ 70 mM. Concentrația de tampon oxidant poate fi de aproximativ 80 mM. Concentrația de tampon oxidant poate fi de aproximativ 90 mM. Concentrația agentului de reducere poate fi de aproximativ 100 mM.

Imunoglobulina poate fi incubată cu tampon oxidant timp de aproximativ 24 de ore până la aproximativ 96 de ore, de la aproximativ 30 de ore la aproximativ 96 de ore, de la aproximativ 36 de ore la aproximativ 96 de ore, de la aproximativ 42 de ore la aproximativ 96 de ore, de la aproximativ 48 de ore la aproximativ 96 de ore, de la aproximativ 54 de ore la aproximativ 96 de ore, de la aproximativ 60 de ore la aproximativ 96 de ore, de la aproximativ 24 de ore la aproximativ 90 de ore, de la aproximativ 24 de ore la aproximativ 84 de ore, de la aproximativ 24 de ore la aproximativ 78 de ore, de la aproximativ 24 de ore la aproximativ 72 de ore, de la aproximativ 24 de ore la aproximativ 66 de ore, de la aproximativ 24 de ore la aproximativ 60 de ore, de la aproximativ 24 de ore la aproximativ 54 de ore, de la aproximativ 24 de ore la aproximativ 48 de ore, de la aproximativ 24 de ore la aproximativ 42 de ore, sau de la aproximativ 24 de ore la aproximativ 36 de ore. În unele variante de realizare, imunoglobulina poate fi incubată cu tampon oxidant timp de aproximativ 24 de ore. În unele variante de realizare, imunoglobulina poate fi incubată cu tampon oxidant timp de aproximativ 30 de ore. În unele variante de realizare, imunoglobulina poate fi incubată cu tampon oxidant timp de aproximativ 36 de ore. În unele variante de realizare, imunoglobulina poate fi incubată cu tampon oxidant timp de aproximativ 42 de ore. În unele variante de realizare, imunoglobulina poate fi incubată cu tampon oxidant timp de aproximativ 48 de ore. În unele variante de realizare, imunoglobulina poate fi incubată cu tampon oxidant timp de aproximativ 54 de ore. În unele variante de realizare, imunoglobulina poate fi incubată cu tampon oxidant timp de aproximativ 60 de ore. În unele variante de realizare, imunoglobulina poate fi incubată cu tampon oxidant timp de aproximativ 66 ore. În unele variante de realizare, imunoglobulina poate fi incubată cu tampon oxidant timp de aproximativ 72 de ore. În unele variante de realizare, imunoglobulina poate fi incubată cu tampon oxidant timp de aproximativ 78 de ore. În unele variante de realizare, imunoglobulina poate fi incubată cu tampon oxidant timp de aproximativ 84 de ore. În unele variante de realizare, imunoglobulina poate fi incubată cu tampon oxidant timp de aproximativ 90 de ore. În unele variante de realizare, imunoglobulina poate fi incubată cu tampon oxidant timp de aproximativ 96 de ore. În unele variante de realizare, imunoglobulina poate fi incubată cu tampon oxidant pentru mai mult de 96 de ore.

Intervalele de pH adecvate ale tamponului oxidant includ de la aproximativ 7,5 la aproximativ 9,0. În unele variante de realizare, pH-ul tamponului oxidant poate fi de aproximativ 7,5. În unele variante de realizare, pH-ul tamponului oxidant poate fi de aproximativ 7,6. În unele variante de realizare, pH-ul

tamponului oxidant poate fi de aproximativ 7,7. In unele variante de realizare, pH-ul tamponului oxidant poate fi de aproximativ 7,8. In unele variante de realizare, pH-ul tamponului oxidant poate fi de aproximativ 7,9. In unele variante de realizare, pH-ul tamponului oxidant poate fi de aproximativ 8,0. In unele variante de realizare, pH-ul tamponului oxidant poate fi de aproximativ 8,1. In unele variante de realizare, pH-ul tamponului oxidant poate fi de aproximativ 8,2. In unele variante de realizare, pH-ul tamponului oxidant poate fi de aproximativ 8,3. In unele variante de realizare, pH-ul tamponului oxidant poate fi de aproximativ 8,4. In unele variante de realizare, pH-ul tamponului oxidant poate fi de aproximativ 8,5. In unele variante de realizare, pH-ul tamponului oxidant poate fi de aproximativ 8,6. In unele variante de realizare, pH-ul tamponului oxidant poate fi de aproximativ 8,7. In unele variante de realizare, pH-ul tamponului oxidant poate fi de aproximativ 8,8. In unele variante de realizare, pH-ul tamponului oxidant poate fi de aproximativ 8,9. In unele variante de realizare, pH-ul tamponului oxidant poate fi de aproximativ 9,0.

Metoda poate cuprinde in continuare imobilizarea imunoglobulinei pe o matrice inainte de incubarea cu agentul de reducere și eluarea imunoglobulinei din matrice după incubarea cu tamponul oxidant. Matricile adecvate includ orice suprafață pe care o imunoglobulină poate fi legată și eluată, incluzand, dar nelimitandu-se la, proteina A, proteina G, proteina L, anticorp anti-Fab, anticorp anti-Fc, suporturi de afinitate pe bază de Mab și rășini puternice de schimb cationic. În unele variante de realizare, matricea poate fi proteina A. In unele variante de realizare, matricea poate fi proteina G. In unele variante de realizare, matricea poate fi proteina L. In unele variante de realizare, matricea poate cuprinde un anticorp anti-Fab. In unele variante de realizare, matricea poate cuprinde un anticorp anti-Fc. In unele variante de realizare, matricea poate cuprinde un anti-mAb. In unele variante de realizare, matricea poate cuprinde o rășină puternică de schimb de cationi.

Metodele dezvăluite pentru decaparea unei imunoglobuline pot cuprinde: echilibrarea unei matrice; imobilizarea imunoglobulinei pe matrice; incubarea imunoglobulinei imobilizate pe matrice cu un tampon de reducere pentru îndepărtarea grupei de acoperire; incubarea imunoglobulinei imobilizate pe matrice cu un tampon oxidant; eluarea imunoglobulinei din matrice și neutralizarea imunoglobulinei.

Specialiștii în domeniu ar recunoaște că tamponul, concentrația, pH-ul și timpul pentru eluarea imunoglobulinei din matrice vor depinde, cel puțin parțial, de matrice. De exemplu, in variante de realizare în care matricea este proteina A, imunoglobulina poate fi eluată din proteina A utilizând glicină (de exemplu, 0,1 M la pH 2,9). În unele variante de realizare, eluarea poate fi efectuată într-un tampon cu pH scăzut.

Neutralizarea imunoglobulinei poate cuprinde incubarea imunoglobulinei într-un tampon pe bază de Tris, pe bază de fosfat de sodiu sau pe bază de fosfat de potasiu (denumit aici "tampon de neutralizare"). Tamponul de neutralizare poate avea o concentrație de la aproximativ 0,5 M la aproximativ 2 M și un pH de la aproximativ 8,0 la aproximativ 9,5.

Conjugarea poate fi realizată prin dizolvarea unui compus reactiv la tiol într-o soluție de dizolvare și incubarea compusului reactiv la tiol dizolvat cu imunoglobulina într-un tampon de conjugare.

Pentru compușii reactivi la tiol insolubili în apă, care pot include, dar nu sunt limitați la, compuși pe bază de maleimidă, soluțiile de dizolvare adecvate includ solvenți organici, miscibili cu apa, cum ar fi dimetilsulfoxid (DMSO). Pentru compușii reactivi la tiol solubili în soluție apoasă, soluțiile de dizolvare adecvate includ, dar nu sunt limitate la, apă sau soluții apoase tamponate, cum ar fi soluție salină tamponată cu fosfat, pH 7,2 (1 x PBS).

Concentrațiile adecvate de compuși reactivi la tiol includ de la aproximativ 5 mM la aproximativ 100 mM, de la aproximativ 10 mM la aproximativ 100 mM, de la aproximativ 25 mM la aproximativ 100 mM, de la aproximativ 40 mM la aproximativ 100 mM, de la aproximativ 55 mM la aproximativ 100 mM, de la aproximativ 70 mM la aproximativ 100 mM, de la aproximativ 10 mM la aproximativ 90 mM, de la aproximativ 10 mM la aproximativ 75 mM, de la aproximativ 10 mM la aproximativ 60 mM, de la aproximativ 10 mM la aproximativ 50 mM, de la aproximativ 10 mM până la aproximativ 40 mM, sau de la aproximativ 10 mM la aproximativ 30 mM. In unele variante de realizare, concentrația compusului reactiv la tiol poate fi de aproximativ 10 mM. În unele variante de realizare, concentrația compusului reactiv la tiol poate fi de aproximativ 20 mM. In unele variante de realizare, concentrația compusului reactiv la tiol poate fi de aproximativ 30 mM. În unele variante de realizare, concentrația compusului reactiv la tiol poate fi de aproximativ 40 mM. In unele variante de realizare, concentrația compusului reactiv la tiol poate fi de aproximativ 50 mM. În unele variante de realizare, concentrația compusului reactiv la tiol poate fi de aproximativ 60 mM. În unele variante de realizare, concentrația compusului reactiv la tiol poate fi de aproximativ 70 mM. In unele variante de realizare, concentrația compusului reactiv la tiol poate fi de aproximativ 80 mM. În unele variante de realizare, concentrația compusului reactiv la tiol poate fi de aproximativ 90 mM. In unele variante de realizare, concentrația compusului reactiv la tiol poate fi de aproximativ 100 mM.

Concentrațiile adecvate de imunoglobulină includ de la aproximativ 0,1 mg/ml la aproximativ 20 mg/ml, de la aproximativ 0,5 mg/ml la aproximativ 20 mg/ml, de la aproximativ 1 mg/ml la

aproximativ 20 mg/ml, de la aproximativ 5 mg/ml la aproximativ 20 mg/ml, de la aproximativ 10 mg/ml la aproximativ 20 mg/ml, de la aproximativ 0,1 mg/ml la aproximativ 15 mg/ml, de la aproximativ 0,1 mg/ml la aproximativ 12 mg/ml, de la aproximativ 0,1 mg/ml la aproximativ 10 mg/ml, de la aproximativ 0,1 mg/ml la aproximativ 5 mg/ml, sau de la aproximativ 0,1 mg/ml la aproximativ 2 mg/ml. În unele variante de realizare, concentrația de imunoglobulină poate fi de aproximativ 0,1 mg/ml. În unele variante de realizare, concentrația de imunoglobulină poate fi de aproximativ 0,5 mg/ml. În unele variante de realizare, concentrația de imunoglobulină poate fi de aproximativ 1 mg/ml. În unele variante de realizare, concentrația de imunoglobulină poate fi de aproximativ 2 mg/ml. În unele variante de realizare, concentrația de imunoglobulină poate fi de aproximativ 5 mg/ml. În unele variante de realizare, concentrația de imunoglobulină poate fi de aproximativ 10 mg/ml. În unele variante de realizare, concentrația de imunoglobulină poate fi de aproximativ 15 mg/ml. În unele variante de realizare, concentrația de imunoglobulină poate fi de aproximativ 20 mg/ml.

Rapoartele adecvate ale compusului reactiv la tiol:imunoglobulină includ de la aproximativ 3:1 la 20:1. În unele variante de realizare, raportul compusului reactiv la tiol:imunoglobulină poate fi de 3:1. În unele variante de realizare, raportul compusului reactiv la tiol:imunoglobulină poate fi de 4:1. În unele variante de realizare, raportul compusului reactiv la tiol:imunoglobulină poate fi de 5:1. În unele variante de realizare, raportul compusului reactiv la tiol:imunoglobulină poate fi de 6:1. În unele variante de realizare, raportul compusului reactiv la tiol:imunoglobulină poate fi de 7:1. În unele variante de realizare, raportul compusului reactiv la tiol:imunoglobulină poate fi de 8:1. În unele variante de realizare, raportul compusului reactiv la tiol:imunoglobulină poate fi de 9:1. În unele variante de realizare, raportul compusului reactiv la tiol:imunoglobulină poate fi de 10:1. În unele variante de realizare, raportul compusului reactiv la tiol:imunoglobulină poate fi de 11:1. În unele variante de realizare, raportul compusului reactiv la tiol:imunoglobulină poate fi de 12:1. În unele variante de realizare, raportul compusului reactiv la tiol:imunoglobulină poate fi de 13:1. În unele variante de realizare, raportul compusului reactiv la tiol:imunoglobulină poate fi de 14:1. În unele variante de realizare, raportul compusului reactiv la tiol:imunoglobulină poate fi de 15:1. În unele variante de realizare, raportul compusului reactiv la tiol:imunoglobulină poate fi de 16:1. În unele variante de realizare, raportul compusului reactiv la tiol:imunoglobulină poate fi de 17:1. În unele variante de realizare, raportul compusului reactiv la tiol:imunoglobulină poate fi de 18:1. În unele variante de realizare, raportul compusului reactiv la tiol:imunoglobulină poate fi de 19:1. În unele variante de realizare, raportul compusului reactiv la tiol:imunoglobulină poate fi de 20:1.

Incubarea poate fi efectuată într-un număr de tamponuri de conjugare adecvate incluzând, de exemplu, 1xPBS, pH 7,2, fosfat de sodiu, fosfat de potasiu, borat de sodiu și HEPES, pentru a numi câteva. Concentrația tamponului de conjugare include de la aproximativ 5 mM la aproximativ 100 mM, de la aproximativ 10 mM la aproximativ 100 mM, de la aproximativ 20 mM la aproximativ 100 mM, de la aproximativ 30 mM la aproximativ 100 mM, de la aproximativ 45 mM la aproximativ 100 mM, de la aproximativ 60 mM la aproximativ 100 mM, de la aproximativ 75 mM la aproximativ 100 mM, de la aproximativ 10 mM la aproximativ 90 mM, de la aproximativ 10 mM la aproximativ 75 mM, de la aproximativ 10 mM la aproximativ 60 mM, de la aproximativ 10 mM la aproximativ 45 mM, sau de la aproximativ 10 mM la aproximativ 30 mM. În unele variante de realizare, concentrația tamponului de conjugare poate fi de aproximativ 10 mM. În unele variante de realizare, concentrația tamponului de conjugare poate fi de aproximativ 20 mM. În unele variante de realizare, concentrația tamponului de conjugare poate fi de aproximativ 30 mM. În unele variante de realizare, concentrația tamponului de conjugare poate fi de aproximativ 40 mM. În unele variante de realizare, concentrația tamponului de conjugare poate fi de aproximativ 50 mM. În unele variante de realizare, concentrația tamponului de conjugare poate fi de aproximativ 60 mM. În unele variante de realizare, concentrația tamponului de conjugare poate fi de aproximativ 70 mM. În unele variante de realizare, concentrația tamponului de conjugare poate fi de aproximativ 80 mM. În unele variante de realizare, concentrația tamponului de conjugare poate fi de aproximativ 90 mM. În unele variante de realizare, concentrația tamponului de conjugare poate fi de aproximativ 100 mM.

Tamponul de conjugare poate include în plus clorură de sodiu. Concentrațiile adecvate de clorură de sodiu includ de la aproximativ 0 mM la aproximativ 500 mM, de la aproximativ 25 mM la aproximativ 500 mM, de la aproximativ 50 mM la aproximativ 500 mM, de la aproximativ 75 mM la aproximativ 500 mM, de la aproximativ 100 mM la aproximativ 500 mM, de la aproximativ 150 mM la aproximativ 500 mM, de la aproximativ 200 mM la aproximativ 500 mM, de la aproximativ 250 mM la aproximativ 500 mM, de la aproximativ 300 mM la aproximativ 500 mM, de la aproximativ 350 mM la aproximativ 500 mM, de la aproximativ 400 mM la aproximativ 500 mM, de la aproximativ 0 mM la aproximativ 400 mM, de la aproximativ 0 mM la aproximativ 350 mM, de la aproximativ 0 mM la aproximativ 300 mM, de la aproximativ 0 mM la aproximativ 250 mM, de la aproximativ 0 mM la aproximativ 200 mM, de la aproximativ 0 mM la aproximativ 150 mM, de la aproximativ 0 mM la aproximativ 100 mM, de la aproximativ 0 mM la aproximativ 50 mM, sau de la aproximativ 0 mM la

aproximativ 25 mM. In unele variante de realizare, concentrația de clorură de sodiu poate fi de aproximativ 25 mM. In unele variante de realizare, concentrația de clorură de sodiu poate fi de aproximativ 50 mM. In unele variante de realizare, concentrația de clorură de sodiu poate fi de aproximativ 75 mM. In unele variante de realizare, concentrația de clorură de sodiu poate fi de aproximativ 100 mM. In unele variante de realizare, concentrația de clorură de sodiu poate fi de aproximativ 150 mM. In unele variante de realizare, concentrația de clorură de sodiu poate fi de aproximativ 200 mM. In unele variante de realizare, concentrația de clorură de sodiu poate fi de aproximativ 250 mM. In unele variante de realizare, concentrația de clorură de sodiu poate fi de aproximativ 300 mM. In unele variante de realizare, concentrația de clorură de sodiu poate fi de aproximativ 350 mM. In unele variante de realizare, concentrația de clorură de sodiu poate fi de aproximativ 400 mM. In unele variante de realizare, concentrația de clorură de sodiu poate fi de aproximativ 500 mM.

PH-ul tamponului de conjugare poate fi de la aproximativ 6,5 până la aproximativ 8,5. În unele variante de realizare, pH-ul tamponului de conjugare poate fi de aproximativ 6,5. In unele variante de realizare, pH-ul tamponului de conjugare poate fi de aproximativ 6,6. In unele variante de realizare, pH-ul tamponului de conjugare poate fi de aproximativ 6,7. In unele variante de realizare, pH-ul tamponului de conjugare poate fi de aproximativ 6,8. In unele variante de realizare, pH-ul tamponului de conjugare poate fi de aproximativ 6,9. In unele variante de realizare, pH-ul tamponului de conjugare poate fi de aproximativ 7,0. In unele variante de realizare, pH-ul tamponului de conjugare poate fi de aproximativ 7,1. In unele variante de realizare, pH-ul tamponului de conjugare poate fi de aproximativ 7,2. In unele variante de realizare, pH-ul tamponului de conjugare poate fi de aproximativ 7,3. In unele variante de realizare, pH-ul tamponului de conjugare poate fi de aproximativ 7,4. In unele variante de realizare, pH-ul tamponului de conjugare poate fi de aproximativ 7,5. In unele variante de realizare, pH-ul tamponului de conjugare poate fi de aproximativ 7,6. In unele variante de realizare, pH-ul tamponului de conjugare poate fi de aproximativ 7,7. In unele variante de realizare, pH-ul tamponului de conjugare poate fi de aproximativ 7,8. In unele variante de realizare, pH-ul tamponului de conjugare poate fi de aproximativ 7,9. In unele variante de realizare, pH-ul tamponului de conjugare poate fi de aproximativ 8,0. In unele variante de realizare, pH-ul tamponului de conjugare poate fi de aproximativ 8,1. In unele variante de realizare, pH-ul tamponului de conjugare poate fi de aproximativ 8,2. In unele variante de realizare, pH-ul tamponului de conjugare poate fi de aproximativ 8,3. In unele variante de realizare, pH-ul tamponului de conjugare poate fi de aproximativ 8,4. In unele variante de realizare, pH-ul tamponului de conjugare poate fi de aproximativ 8,5.

Pentru a facilita solubilitatea compusului reactiv la tiol in tamponul de conjugare, o concentrație finală de solvent organic, miscibil cu apa în tamponul de conjugare poate fi de la aproximativ 0% la aproximativ 20%, de la aproximativ 2% la aproximativ 20%, de la aproximativ 5% la aproximativ 20%, de la aproximativ 8% la aproximativ 20%, de la aproximativ 11% la aproximativ 20%, de la aproximativ 16% la aproximativ 20%, de la aproximativ 0% la aproximativ 18%, de la aproximativ 0% la aproximativ 15 %, de la aproximativ 0% la aproximativ 12%, de la aproximativ 0% la aproximativ 10%, de la aproximativ 0% la aproximativ 8%, de la aproximativ 0% la aproximativ 6%, sau de la aproximativ 0% la aproximativ 2%.

Tamponul de conjugare poate cuprinde suplimentar propilen glicol pentru a facilita solubilitatea compusului reactiv la tiol in tamponul de conjugare. Concentrațiile adecvate de propilen glicol includ de la aproximativ 10% la aproximativ 50%, de la aproximativ 20% la aproximativ 50%, de la aproximativ 30% la aproximativ 50%, de la aproximativ 40% la aproximativ 50%, de la aproximativ 10% la aproximativ 40%, de la aproximativ 10% la aproximativ 30%, sau de la aproximativ 10% la aproximativ 20%. In unele variante de realizare, concentrația de propilen glicol poate fi de aproximativ 10%. In unele variante de realizare, concentrația de propilen glicol poate fi de aproximativ 20%. În unele variante de realizare, concentrația de propilen glicol poate fi de aproximativ 30%. În unele variante de realizare, concentrația de propilen glicol poate fi de aproximativ 40%. In unele variante de realizare, concentrația de propilen glicol poate fi de aproximativ 50%.

Tamponul de conjugare poate cuprinde in plus un detergent neionic pentru a facilita solubilitatea imunoglobulinei conjugate in tamponul de conjugare. Exemple de detergenți neionici includ, dar nu se limitează la, polisorbit-20 sau polisorbit-80. Concentrațiile adecvate de detergent neionic includ de la aproximativ 0% la aproximativ 1%, de la aproximativ 0,1% la aproximativ 1%, de la aproximativ 0,3% la aproximativ 1%, de la aproximativ 0,5% la aproximativ 1%, de la aproximativ 0,7% la aproximativ 1%, de la aproximativ 0% la aproximativ 0,8%, de la aproximativ 0% la aproximativ 0,6%, de la aproximativ 0% la aproximativ 0,4%, sau de la aproximativ 0% la aproximativ 0,2%. In unele variante de realizare, concentrația de detergent neionic poate fi de aproximativ 0,1%. În unele variante de realizare, concentrația de detergent neionic poate fi de aproximativ 0,2%. În unele variante de realizare, concentrația de detergent neionic poate fi de aproximativ 0,3%. În unele variante de realizare, concentrația de detergent neionic poate fi de aproximativ 0,4%. În unele variante de realizare,

concentrația de detergent neionic poate fi de aproximativ 0,5%. În unele variante de realizare, concentrația de detergent neionic poate fi de aproximativ 0,6%. În unele variante de realizare, concentrația de detergent neionic poate fi de aproximativ 0,7%. În unele variante de realizare, concentrația de detergent neionic poate fi de aproximativ 0,8%. În unele variante de realizare, concentrația de detergent neionic poate fi de aproximativ 0,9%. În unele variante de realizare, concentrația de detergent neionic poate fi de aproximativ 1,0%.

Incubarea poate fi efectuată timp de aproximativ 2 ore până la aproximativ 48 de ore, timp de aproximativ 6 ore până la aproximativ 48 de ore, timp de aproximativ 12 ore până la aproximativ 48 de ore, timp de aproximativ 24 de ore până la aproximativ 48 de ore, timp de aproximativ 30 de ore până la aproximativ 48 de ore, timp de aproximativ 36 ore până la aproximativ 48 ore, timp de aproximativ 42 ore până la aproximativ 48 ore, timp de aproximativ 2 ore până la aproximativ 42 ore, timp de aproximativ 2 ore până la aproximativ 36 ore, timp de aproximativ 2 ore până la aproximativ 30 de ore, timp de aproximativ 2 ore până la aproximativ 24 de ore, timp de aproximativ 2 ore până la aproximativ 18 ore, timp de aproximativ 2 ore până la aproximativ 12 ore sau timp de aproximativ 2 ore până la aproximativ 6 ore. În unele variante de realizare, incubarea poate fi efectuată timp de 2 ore. În unele variante de realizare, incubarea poate fi efectuată timp de 6 ore. În unele variante de realizare, incubarea poate fi efectuată timp de 12 ore. În unele variante de realizare, incubarea poate fi efectuată timp de 18 ore. În unele variante de realizare, incubarea poate fi efectuată timp de 24 de ore. În unele variante de realizare, incubarea poate fi efectuată timp de 30 de ore. În unele variante de realizare, incubarea poate fi efectuată timp de 36 de ore. În unele variante de realizare, incubarea poate fi efectuată timp de 42 de ore. În unele variante de realizare, incubarea poate fi efectuată timp de 48 de ore.

Temperatura incubării poate fi de la aproximativ 18°C la aproximativ 37°C, de la aproximativ 20°C la aproximativ 37°C, de la aproximativ 22°C la aproximativ 37°C, de la aproximativ 24°C la aproximativ 37°C, de la aproximativ 26°C la aproximativ 37°C, de la aproximativ 28°C la aproximativ 37°C, de la aproximativ 30°C la aproximativ 37°C, de la aproximativ 32°C la aproximativ 37°C, de la aproximativ 34°C la aproximativ 37°C, de la aproximativ 18°C la aproximativ 34°C, de la aproximativ 18°C la aproximativ 32°C, de la aproximativ 18°C la aproximativ 30°C, de la aproximativ 18°C la aproximativ 28°C, de la aproximativ 18°C la aproximativ 26°C, sau de la aproximativ 18°C la aproximativ 24°C. În unele variante de realizare, incubarea poate fi efectuată la 18°C. În unele variante de realizare, incubarea poate fi efectuată la 20°C. În unele variante de realizare, incubarea poate fi efectuată la 24°C. În unele variante de realizare, incubarea poate fi efectuată la 26°C. În unele variante de realizare, incubarea poate fi efectuată la 28°C. În unele variante de realizare, incubarea poate fi efectuată la 30°C. În unele variante de realizare, incubarea poate fi efectuată la 32°C. În unele variante de realizare, incubarea poate fi efectuată la 34°C. În unele variante de realizare, incubarea poate fi efectuată la 37°C.

Compușii reactivi la tiol neincorporați pot fi separați de imunoglobulina conjugată prin cromatografie desalinizantă folosind un număr de rășini adecvate incluzând, dar fără a se limita la, rășina G-25, rășina G-50, Biogel P10 sau alte rășini cu limite de excludere cuprinse între 5.000 -10.000 Da. Cromatografia poate fi realizată în format coloană sau în coloană rotativă, în funcție de scară. Tampoanele adecvate pentru desalinizare includ, de exemplu, 1xPBS, fosfat de sodiu, fosfat de potasiu, borat de sodiu sau tampoane pe bază de HEPES pot înlocui 1x PBS.

Intr-o variantă de realizare exemplificatoare, conjugarea poate fi realizată prin dizolvarea unui compus reactiv la tiol pe bază de maleimidă în dimetilsulfoxid 100% (DMSO) la o concentrație finală de compus reactiv la tiol de 10 mM. Compusul dizolvat reactiv la tiol poate fi apoi incubat cu o imunoglobulină la o concentrație de imunoglobulină de 5 mg/ml în 1xPBS, pH 7,2 la un raport molar de 5:1 compus reactiv la tiol:imunoglobulină și amestecat bine. Incubarea poate fi efectuată 24 de ore la 22°C. Compusul reactiv la tiol necorporat poate fi îndepărtat din imunoglobulina conjugată prin cromatografie de desalinizare utilizând rășina G-25 cu 1x PBS ca tampon de rulare.

Preferabil, compusul reactiv la tiol este conjugat la Cys80 prin intermediul grupării reactive la tiol. Grupările reactive la tiol includ haloacetilii, maleimidele, aziridinele, acrililii, agenții de arilare, vinilsulfonele, piridil disulfurile, TNB-tiolii și agenții de reducere ai disulfurii. În unele variante de realizare, gruparea reactivă la tiol poate cuprinde o maleimidă. În unele variante de realizare, gruparea reactivă la tiol poate cuprinde un haloacetil. În unele variante de realizare, gruparea reactivă la tiol poate cuprinde o aziridină. În unele variante de realizare, gruparea reactivă la tiol poate cuprinde un acrilil. În unele variante de realizare, gruparea reactivă la tiol poate cuprinde un agent de arilare. În unele variante de realizare, gruparea reactivă la tiol poate cuprinde o vinilsulfonă. În unele variante de realizare, gruparea reactivă la tiol poate cuprinde o piridil disulfură. În unele variante de realizare, gruparea reactivă la tiol poate cuprinde un TNB-tiol. În unele variante de realizare, gruparea reactivă la tiol poate cuprinde un agent de reducere de disulfură.

Grupările reactive la tiol pot fi derivate dintr-un număr de reactivi adecvați, inclusiv iodoacetamide, maleimide, halogenuri benzilice și bromometilcetonele, care pot reacționa prin S-alchilarea tiolilor pentru a genera produse tioeter stabile.

Gruparea reactivă la tiol poate fi atașată la un linker. Linkerele pot fi linkere non-clivabile sau linkere clivabile. Exemple de linkeri includ, de exemplu, linkeri care conțin disulfură, linkeri pe bază de acetal și linkeri pe bază de ketal. În unele aspecte, linkerul poate fi un linker non-clivabil. Linkeri non-clivabili adecvați includ, dar nu se limitează la, polietilen glicol (PEG) sau un alchil. În unele variante de realizare, linkerul poate cuprinde PEG. În unele aspecte, linkerul poate fi un linker scindabil. Linkeri clivabili adecvați includ, de exemplu, valină-citrulină-para aminobenzil. În unele aspecte, linkerul poate fi un linker care conține disulfură. În unele aspecte, linkerul poate fi un linker pe bază de acetal. În unele aspecte, linkerul poate fi un linker pe bază de ketal. Exemple de linkeri atașați covalent la o grupare reactivă la tiol sunt furnizate, de exemplu, în US Publ. Nr. 20140050746.

Compusul reactiv la tiol poate cuprinde în plus un agent funcțional. Agenții funcționali adecvați includ, de exemplu, fluorofori, coloranți fluorescenți, polipeptide, imunoglobuline, antibiotice, acizi nucleici, radionuclizi, linkeri chimici, molecule mici, chelatori, lipide și medicamente. În unele aspecte, agentul funcțional poate cuprinde un fluorfor. În unele aspecte, agentul funcțional poate cuprinde un colorant fluorescent. În unele aspecte, agentul funcțional poate cuprinde o polipeptidă. În unele aspecte, agentul funcțional poate cuprinde o imunoglobulină. În unele aspecte, agentul funcțional poate cuprinde un antibiotic. În unele aspecte, agentul funcțional poate cuprinde un acid nucleic (cum ar fi ADN sau ARN). În unele aspecte, agentul funcțional poate cuprinde un radionuclid. În unele aspecte, agentul funcțional poate cuprinde un linker chimic (de exemplu dibenzilciclooctină (DBCO) sau azidă). În unele aspecte, agentul funcțional poate cuprinde o moleculă mică. În unele aspecte, agentul funcțional poate cuprinde un chelator (de exemplu, DOTA, CHX-A "-DTPA, NOTA, printre altele). În unele aspecte, agentul funcțional poate cuprinde o lipidă. În unele aspecte, agentul funcțional poate cuprinde un medicament. În unele aspecte, agentul funcțional poate cuprinde o combinație a oricăruia dintre agenții funcționali enumerați mai sus.

Compusul reactiv la tiol (adică un prim compus reactiv la tiol) poate fi legat de un al doilea compus reactiv la tiol, al doilea compus reactiv la tiol fiind legat de o a doua imunoglobulină având a doua regiune variabilă a lanțului greu și a doua regiune variabilă a lanțului ușor, a doua regiune variabilă a lanțului ușor având o cisteină în poziția 80 a aminoacizilor ("Cys80²"), în care al doilea compus reactiv la tiol cuprinde o a doua grupare reactivă la tiol legată de Cys80². De exemplu, primul compus reactiv la tiol și al doilea compus reactiv la tiol pot avea un prim și un al doilea linker chimic ca prim și respectiv al doilea agent funcțional. Primul și al doilea linker chimic poate fi legat unul de celălalt printr-un număr de mijloace adecvate, inclusiv, de exemplu, prin chimie click.

În variante de realizare preferate, Cys80 poate fi desperecheat. Mijloacele adecvate pentru desperecherea Cys80 includ, de exemplu, chimerizarea unei regiuni variabile a lanțului ușor având Cys80 cu un domeniu constant având un reziduu de aminoacizi în afară de cisteină în poziția 171.

Metodele dezvăluite pot fi efectuate pe o imunoglobulină chimerizată. Astfel, în unele variante de realizare, imunoglobulina poate fi o imunoglobulină chimerizată. În variante de realizare în care imunoglobulina este chimerizată, metodele pentru generarea unei imunoglobuline conjugate pot cuprinde: decaparea unui Cys80 într-o regiune variabilă a lanțului ușor al unei imunoglobuline chimerizate, în care imunoglobulina chimerizată cuprinde o regiune variabilă a lanțului greu și regiunea variabilă a lanțului ușor; și conjugarea unui compus reactiv la tiol cu Cys80, în care compusul reactiv la tiol cuprinde o grupare reactivă la tiol.

Alternativ, metodele dezvăluite mai pot cuprinde chimerizarea unei imunoglobuline înainte de decapare. De exemplu, metodele pentru generarea unei imunoglobuline conjugate pot cuprinde: chimerizarea unei imunoglobuline cuprinzând o regiune variabilă a lanțului greu și o regiune variabilă a lanțului ușor, regiunea variabilă a lanțului ușor având un Cys80; decaparea Cys80; și conjugarea unui compus reactiv la tiol cu Cys80, în care compusul reactiv la tiol cuprinde o grupare reactivă la tiol.

Metodele dezvăluite pot fi realizate pe o imunoglobulină umanizată. Astfel, în unele variante de realizare, imunoglobulina poate fi o imunoglobulină umanizată. În variante de realizare în care imunoglobulina este umanizată, metodele pentru generarea unei imunoglobuline conjugate pot cuprinde: decaparea unui Cys80 într-o regiune variabilă a lanțului ușor al unei imunoglobuline umanizate, în care imunoglobulina umanizată cuprinde o regiune variabilă a lanțului greu și regiunea variabilă a lanțului ușor; și conjugarea unui compus reactiv la tiol cu Cys80, în care compusul reactiv la tiol cuprinde o grupare reactivă la tiol.

Alternativ, metodele dezvăluite pot cuprinde în plus umanizarea unei imunoglobuline înainte de decapare. De exemplu, metodele pentru generarea unei imunoglobuline conjugate pot cuprinde: umanizarea unei imunoglobuline cuprinzând o regiune variabilă a lanțului greu și o regiune variabilă a lanțului ușor, regiunea variabilă a lanțului ușor având un Cys80; decaparea Cys80; și conjugarea unui compus reactiv la tiol cu Cys80, în care compusul reactiv la tiol cuprinde o grupare reactivă la tiol.

Metodele pot cuprinde in continuare substituirea unui aminoacid in poziția 83 cu un reziduu de aminoacizi altul decat Phe, Lys sau Cys. In unele aspecte, metodele pot cuprinde substituirea fenilalaninei in poziția 83 a regiunii variabile a lanțului ușor cu alanină ("Ala83"). In unele aspecte, metodele pot cuprinde substituirea fenilalaninei in poziția 83 a regiunii variabile a lanțului ușor cu valină ("Val83"). In unele aspecte, metodele pot cuprinde substituirea fenilalaninei in poziția 83 a regiunii variabile a lanțului ușor cu izoleucină ("Ile83"). In unele aspecte, metodele pot cuprinde substituirea fenilalaninei in poziția 83 a regiunii variabile a lanțului ușor cu treonină ("Thr83"). In unele aspecte, metodele pot cuprinde substituirea fenilalaninei in poziția 83 a regiunii variabile a lanțului ușor cu arginină ("Arg83"). In unele aspecte, metodele pot cuprinde substituirea fenilalaninei in poziția 83 a regiunii variabile a lanțului ușor cu asparagină ("Asn83"). In unele aspecte, metodele pot cuprinde substituirea fenilalaninei in poziția 83 a regiunii variabile a lanțului ușor cu acid aspartic ("Asp83"). In unele aspecte, metodele pot cuprinde substituirea fenilalaninei in poziția 83 a regiunii variabile a lanțului ușor cu acid glutamic ("Glu83"). In unele aspecte, metodele pot cuprinde substituirea fenilalaninei in poziția 83 a regiunii variabile a lanțului ușor cu glutamină ("Gln83"). In unele aspecte, metodele pot cuprinde substituirea fenilalaninei in poziția 83 a regiunii variabile a lanțului ușor cu glicină ("Gly83"). In unele aspecte, metodele pot cuprinde substituirea fenilalaninei in poziția 83 a regiunii variabile a lanțului ușor cu histidină ("His83"). In unele aspecte, metodele pot cuprinde substituirea fenilalaninei in poziția 83 a regiunii variabile a lanțului ușor cu leucină ("Leu83"). In unele aspecte, metodele pot cuprinde substituirea fenilalaninei in poziția 83 a regiunii variabile a lanțului ușor cu metionină ("Met83"). In unele aspecte, metodele pot cuprinde substituirea fenilalaninei in poziția 83 a regiunii variabile a lanțului ușor cu prolină ("Pro83"). In unele aspecte, metodele pot cuprinde substituirea fenilalaninei din poziția 83 a regiunii variabile a lanțului ușor cu serină ("Ser83"). In unele aspecte, metodele pot cuprinde substituirea fenilalaninei in poziția 83 a regiunii variabile a lanțului ușor cu triptofan ("Trp83"). In unele aspecte, metodele pot cuprinde substituirea fenilalaninei in poziția 83 a regiunii variabile a lanțului ușor cu tirozină ("Tyr83"). In unele variante de realizare, metodele pot cuprinde substituirea unui aminoacid in poziția 83 cu un aminoacid polar sau hidrofob incluzând, dar fără a se limita la, alanină, valină, izoleucină sau treonină.

Reziduurile de aminoacizi, altele decat Phe, Lys sau Cys in poziția 83 de aminoacizi în combinație cu metodele de decapare descrise pot reduce agregarea și pot crește eficiența conjugării Cys80 a imunoglobulinei. Agregarea adecvată a imunoglobulinei realizată prin metodele dezvăluite include, de exemplu, mai puțin de aproximativ 5%, mai puțin de aproximativ 7%, mai puțin de aproximativ 10%, mai puțin de aproximativ 12%, mai puțin de aproximativ 15%, mai puțin de aproximativ 17%, mai puțin decât aproximativ 20%, mai puțin de aproximativ 22% sau mai puțin de aproximativ 25%. Eficiențele adecvate de conjugare realizate prin metodele dezvăluite includ, de exemplu, mai mult de aproximativ 70%, mai mult de aproximativ 73%, mai mult de aproximativ 76%, mai mult de aproximativ 79%, mai mult de aproximativ 82%, mai mult de aproximativ 85%, mai mult decat aproximativ 88%, mai mult decat aproximativ 91%, mai mult decat aproximativ 94%, mai mult decat aproximativ 97% sau mai mult decat aproximativ 99%.

Metode de generare a moleculelor care leagă antigenul

De asemenea, aici sunt dezvăluite metode pentru generarea unei molecule care leagă antigenul, metoda cuprinzand incubarea unei prime imunoglobuline conjugată cu o a doua imunoglobulină conjugată pentru a genera molecula de legare a antigenului, in care:

prima imunoglobulină conjugată cuprinde o primă regiune variabilă a lanțului greu și o primă regiune variabilă a lanțului ușor, prima regiune variabilă a lanțului ușor având o cisteină în poziția 80 ("Cys80¹") in care Cys80¹ este conjugat la un prim compus reactiv la tiol care cuprinde o primă grupare reactivă la tiol; și

a doua imunoglobulină conjugată cuprinde o a doua regiune variabilă a lanțului greu și o a doua regiune variabilă a lanțului ușor, a doua regiune variabilă a lanțului ușor având o cisteină în poziția 80 ("Cys80²") in care Cys80² este conjugat la un al doilea compus reactiv la tiol care cuprinde un a doua grupare reactivă la tiol.

Moleculele care leagă antigenul includ molecule multivalente și/sau multispecifice care leagă antigenul. De exemplu, moleculele care leagă antigenul includ molecule bivalente, trivalente și tetravalente care leagă antigenul, care sunt monospecifice sau bispecifice. In unele aspecte, molecula care leagă antigenul poate fi bivalentă și monospecifică. In unele aspecte, molecula care leagă antigenul poate fi bivalentă și bispecifică. In unele aspecte, molecula care leagă antigenul poate fi trivalentă și bispecifică. In unele aspecte, molecula care leagă antigenul poate fi tetravalentă și bispecifică. In unele aspecte, molecula care leagă antigenul poate fi tetravalentă și bispecifică. In unele aspecte, valența poate fi mai mare decât tetravalentă. In unele aspecte, specificitatea poate fi mai mare decât bispecifică.

Cys80¹, Cys80² sau ambele pot fi despreccheteate. Mijloacele adecvate pentru desprecchetearea Cys80 includ, de exemplu, chimerizarea unei regiuni variabile a lanțului ușor avand Cys80 cu un domeniu constant având un reziduu de aminoacizi în afară de cisteină în poziția 171.

În unele aspecte, metodele pot cuprinde în continuare decaparea Cys80¹. În unele aspecte, metodele pot cuprinde în continuare decaparea Cys80². În alte aspecte, metodele pot cuprinde în continuare decaparea Cys80¹ și Cys80².

Decaparea poate cuprinde incubarea primei imunoglobuline, celei de-a doua imunoglobuline sau ambelor, cu un tampon de reducere urmat de incubarea primei imunoglobuline, celei de-a doua imunoglobuline sau ambelor, cu un tampon oxidant. În unele aspecte ale metodelor de generare a moleculelor care leagă antigenul, decaparea poate cuprinde în continuare imobilizarea primei imunoglobuline, celei de-a doua imunoglobuline sau ambelor pe o matrice înainte de incubarea cu tamponul de reducere și eluarea primei imunoglobuline, celei de-a doua imunoglobuline, sau ambelor din matrice în urma incubării cu tampon oxidant.

Condițiile adecvate de decapare și conjugare, inclusiv tampoane reducătoare, tampoane oxidante, concentrații, pH-uri, timpi și matrice, sunt dezvăluite în secțiunea intitulată „*generarea de imunoglobuline conjugate*” și sunt aplicabile în mod egal aici.

În unele aspecte, metodele pot cuprinde în continuare conjugarea unui prim compus reactiv la tiol cu Cys80¹, în care primul compus reactiv la tiol cuprinde o primă grupare reactivă la tiol. În unele aspecte, metodele pot cuprinde suplimentar conjugarea unui al doilea compus reactiv la tiol la Cys80², în care al doilea compus reactiv la tiol cuprinde o a doua grupare reactivă la tiol. În alte aspecte, metodele pot cuprinde în continuare conjugarea unui prim compus reactiv la tiol la Cys80¹ și unui al doilea compus reactiv la tiol la Cys80², în care primul compus reactiv la tiol cuprinde o primă grupare reactivă la tiol și al doilea compusul reactiv la tiol cuprinde o a doua grupare reactivă la tiol.

Metodele pot cuprinde în plus atât decaparea, cât și conjugarea. De exemplu, metodele pot cuprinde suplimentar, înainte de etapa de incubare, decaparea Cys80¹, Cys80² sau ambele; și conjugarea unui prim compus reactiv la tiol cu Cys80¹, un al doilea compus reactiv la tiol cu Cys80², sau ambii, în care primul compus reactiv la tiol cuprinde o primă grupare reactivă la tiol și al doilea compus reactiv la tiol cuprinde o a doua grupare reactivă la tiol.

Prima imunoglobulină, a doua imunoglobulină sau ambele pot fi chimerizate. Invers, metodele pot cuprinde în continuare chimerizarea primei imunoglobuline, chimerizarea celei de-a doua imunoglobuline sau chimerizarea atât a primei imunoglobuline, cât și a doua imunoglobulină. De exemplu, și fără a intenționa să fie limitative, metodele pot cuprinde în continuare, înainte de etapa de incubare:

chimerizarea unei prime imunoglobuline cuprinzând un Cys80¹ pentru a genera o primă imunoglobulină chimerică; chimerizarea celei de-a doua imunoglobuline cuprinzând un Cys80² pentru a genera o a doua de imunoglobulină chimerică; decaparea Cys80¹, Cys80² sau ambele; și conjugarea unui prim compus reactiv la tiol cu Cys80¹, unui al doilea compus reactiv la tiol cu Cys80² sau ambii, în care primul compus reactiv la tiol cuprinde o primă grupare reactivă la tiol și al doilea compus reactiv la tiol cuprinde o a doua grupare reactivă la tiol.

Prima imunoglobulină, a doua imunoglobulină sau ambele pot fi umanizate. Invers, metodele pot cuprinde în continuare umanizarea primei imunoglobuline, umanizarea celei de-a doua imunoglobuline sau umanizarea atât a primei imunoglobuline, cât și celei de-a doua imunoglobuline. De exemplu, și fără a intenționa să fie limitative, metodele pot cuprinde în continuare, înainte de etapa de incubare:

umanizarea unei prime imunoglobuline cuprinzând un Cys80¹ pentru a genera o primă imunoglobulină umanizată; umanizarea celei de-a doua imunoglobuline cuprinzând un Cys80² pentru a genera o a doua imunoglobulină umanizată; decaparea Cys80¹, Cys80² sau ambele; și conjugarea unui prim compus reactiv la tiol cu Cys80¹, unui al doilea compus reactiv la tiol cu Cys80² sau ambii, în care primul compus reactiv la tiol cuprinde o primă grupare reactivă la tiol și al doilea compus reactiv la tiol cuprinde o a doua grupare reactivă la tiol.

Preferabil, primul și al doilea compus reactiv la tiol sunt conjugate la Cys80¹ și Cys80², respectiv, prin prima grupare reactivă la tiol și a doua grupare reactivă la tiol. Grupările reactive la tiol adecvate includ haloacetili, maleimide, aziridine, acriloli, agenți de arilare, vinilsulfone, piridil disulfuri, TNB-tioli și agenți de reducere ai disulfurii. În unele variante de realizare, prima grupare reactivă la tiol, a doua grupare reactivă la tiol sau ambele pot cuprinde o maleimidă. În unele variante de realizare, prima grupare reactivă la tiol, a doua grupare reactivă la tiol sau ambele pot cuprinde un haloacetil. În unele variante de realizare, prima grupare reactivă la tiol, a doua grupare reactivă la tiol sau ambele pot cuprinde o aziridină. În unele variante de realizare, prima grupare reactivă la tiol, a doua grupare reactivă la tiol, sau ambele, pot cuprinde un acrilol. În unele variante de realizare, prima grupare reactivă la tiol, a doua grupare reactivă la tiol sau ambele pot cuprinde un agent de arilare. În unele variante de realizare, prima grupare reactivă la tiol, a doua grupare reactivă la tiol sau ambele pot cuprinde o vinilsulfonă. În unele variante de realizare, prima grupare reactivă la tiol, a doua grupare reactivă la tiol, sau ambele, pot cuprinde o piridil disulfură. În unele variante de realizare, prima grupare reactivă la tiol, a doua grupare

reactivă la tiol sau ambele pot cuprinde un TNB-tiol. În unele variante de realizare, prima grupare reactivă la tiol, a doua grupare reactivă la tiol, sau ambele, pot cuprinde un agent de reducere de disulfură.

Prima grupare reactivă la tiol, a doua grupare reactivă la tiol sau ambele pot fi atașate la un linker. În unele aspecte, prima grupare reactivă la tiol poate fi atașată la un linker („primul linker”). În unele aspecte, a doua grupare reactivă la tiol poate fi atașată la un linker („al doilea linker”). În alte aspecte, prima grupare reactivă la tiol poate fi atașată la un prim linker și a doua grupare reactivă la tiol poate fi atașată la un al doilea linker. Linkerii primi și secunzi pot fi linkeri non-clivabili sau linkeri clivabili. Linkerii primi și secunzi exemplificatori includ, de exemplu, linkeri care conțin disulfură, linkeri pe bază de acetal și linkeri pe bază de ketal. În unele aspecte, primul linker, al doilea linker sau ambii pot fi un linker non-clivabil. Linkeri non-clivabili adecvați includ, dar nu se limitează la, polietilen glicol (PEG) sau un alchil. În unele variante de realizare, primul linker, al doilea linker sau ambii pot cuprinde PEG. În unele aspecte, primul linker, al doilea linker sau ambii pot fi un linker clivabil. Linkeri clivabili adecvați includ, de exemplu, valină-citrulină-para aminobenzil. În unele aspecte, primul linker, al doilea linker sau ambii pot fi un linker care conține disulfură. În unele aspecte, primul linker, al doilea linker sau ambii pot fi un linker pe bază de acetal. În unele aspecte, primul linker, al doilea linker sau ambii pot fi un linker bazat pe ketal. Exemple de linkeri atașați covalent la o grupare reactivă la tiol sunt furnizate, de exemplu, în US Publ. Nr. 20140050746.

Primul compus reactiv la tiol, al doilea compus reactiv la tiol sau ambii pot cuprinde în plus un agent funcțional. În unele aspecte, primul compus reactiv la tiol poate cuprinde suplimentar un agent funcțional („primul agent funcțional”). În unele aspecte, al doilea compus reactiv la tiol poate cuprinde suplimentar un agent funcțional („al doilea agent funcțional”). În alte aspecte, primul compus reactiv la tiol poate cuprinde suplimentar un prim agent funcțional și al doilea compus reactiv la tiol poate cuprinde suplimentar un al doilea agent funcțional.

Agenții funcționali adecvați includ, de exemplu, linkeri chimici. Preferabil, linkerul chimic al primului compus reactiv la tiol („primul linker chimic”) și linkerul chimic al celui de-al doilea compus reactiv la tiol („al doilea linker chimic”) pot fi cuplate. De exemplu, și fără intenția de a fi limitativ, unul dintre primul sau al doilea linker chimici poate fi dibenzilciclooctina (DBCO), iar celălalt dintre primul sau al doilea linker chimici poate fi azidă. În unele variante de realizare, de exemplu, primul linker chimic poate fi DBCO și al doilea linker chimic poate fi azidă. Invers, primul linker chimic poate fi azidă și al doilea linker chimic poate fi DBCO. DBCO și azida pot fi cuplate, rezultând astfel conjugarea primei imunoglobuline și a celei de-a doua imunoglobuline. De exemplu, prima imunoglobulină și a doua imunoglobulină pot fi conjugate între ele prin chimie de clic.

Intr-o variantă de realizare, compușii reactivi la tiol pot include maleimido-PEG4-azidă și maleimido-PEG4-dibenzociclooctină. În unele aspecte, de exemplu, primul compus reactiv la tiol poate fi maleimido-PEG4-azidă și al doilea compus reactiv la tiol poate fi maleimido-PEG4-dibenzociclooctină. În unele aspecte, primul compus reactiv la tiol poate fi maleimido-PEG4-dibenzociclooctină și al doilea compus reactiv la tiol poate fi maleimido-PEG4-azidă.

Prima imunoglobulină, a doua imunoglobulină sau ambele pot fi Fabs. În unele variante de realizare, prima imunoglobulină poate fi un Fab („primul Fab”). În unele variante de realizare, a doua imunoglobulină poate fi un Fab („al doilea Fab”). În alte variante de realizare, prima imunoglobulină poate fi un prim Fab și a doua imunoglobulină poate fi un al doilea Fab.

În unele variante de realizare, metodele cuprind generarea unui prim Fab, un al doilea Fab sau ambele, înainte de incubare. Tehnicile adecvate pentru generarea Fab sunt cunoscute în domeniu și includ, de exemplu, digestia unei imunoglobuline totale sau parțiale pentru a produce un Fab sau exprimarea recombinantă a imunoglobulinei ca Fab. De exemplu, metodele de generare a moleculelor care leagă antigenul pot cuprinde în continuare, înainte de incubare,

digerarea unei prime imunoglobuline, unei a doua imunoglobuline sau ambelor, cu papaină pentru a genera un prim Fab, al doilea Fab sau primul și al doilea Fab, în care prima imunoglobulină cuprinde un prim lanț greu și un prim lanț ușor, primul lanț ușor având o cisteină în poziția 80 ("Cys80¹") și în care a doua imunoglobulină cuprinde un al doilea lanț greu și un al doilea lanț ușor, al doilea lanț ușor având o cisteină în poziția 80 ("Cys80²"); sau

exprimarea recombinantă a unui prim Fab care cuprinde un prim lanț greu și un prim lanț ușor având o cisteină în poziția 80 (Cys80¹), exprimarea recombinantă a unui al doilea Fab care cuprinde un al doilea lanț greu și un al doilea lanț ușor având o cisteină în poziția 80 (Cys80²), sau amândouă;

și conjugarea primului Fab la Cys80¹ cu un prim compus reactiv la tiol pentru a genera un prim Fab conjugat, conjugarea celui de-al doilea Fab la Cys80² la un al doilea compus reactiv la tiol pentru a genera un al doilea Fab conjugat sau ambii.

Metodele de generare a moleculelor care leagă antigenul pot cuprinde în continuare substituirea unui aminoacid în poziția 83 a primei regiuni variabile a lanțului ușor cu un reziduu de aminoacizi altul decât Phe, Lys sau Cys. Metodele de generare a moleculelor care leagă antigenul pot cuprinde în continuare substituirea unui aminoacid în poziția 83 a celei de-a doua regiuni variabile a lanțului ușor cu

un reziduu de aminoacizi altul decât Phe, Lys sau Cys. Metodele de generare a moleculelor care leagă antigenul pot cuprinde în continuare substituirea unui aminoacid în poziția 83 a primei regiuni variabile a lanțului ușor cu un reziduu de aminoacizi altul decât Phe, Lys sau Cys și substituirea unui aminoacid în poziția 83 a celei de-a doua regiuni variabile a lanțului ușor cu un reziduu de aminoacizi altul decât Phe, Lys sau Cys.

În unele aspecte, metodele pot cuprinde substituirea unui aminoacid în poziția 83 din prima regiune variabilă a lanțului ușor, substituirea unui aminoacid în poziția 83 a celei de-a doua regiuni variabile a lanțului ușor sau substituirea unui aminoacid în poziția 83 a primei regiuni variabile a lanțului ușor și a celei de-a doua regiuni variabile a lanțului ușor cu alanină ("Ala83"), valină ("Val83"), izoleucină ("Ile83"), treonină ("Thr83"), arginină ("Arg83"), asparagină ("Asn83"), acid aspartic ("Asp83"), acid glutamic ("Glu83"), glutamină ("Gln83"), glicină ("Gly83"), histidină ("His83"), leucină ("Leu83"), metionină ("Met83"), prolină ("Pro83"), serină ("Ser83"), triptofan ("Trp83") sau tirozină ("Tyr83").

Aminoacidul din poziția 83 din prima regiune variabilă a lanțului ușor poate fi același cu aminoacidul din poziția 83 din a doua regiune variabilă a lanțului ușor. În schimb, aminoacidul din poziția 83 din prima regiune variabilă a lanțului ușor poate fi diferit de aminoacidul polar sau hidrofob din poziția 83 din a doua regiune variabilă a lanțului ușor. Aminoacidul din poziția 83 altul decât Phe, Lys sau Cys în prima regiune variabilă a lanțului ușor și/sau aminoacidul din poziția 83 alta decât Phe, Lys sau Cys în a doua regiune variabilă a lanțului ușor poate fi un aminoacid polar sau hidrofob incluzând, dar fără a se limita la, alanină, valină, izoleucină sau treonină. În unele aspecte, metodele pot cuprinde substituirea unui aminoacid în poziția 83 a primei regiuni variabile a lanțului ușor, substituirea unui aminoacid în poziția 83 a celei de-a doua regiuni variabile a lanțului ușor sau substituirea unui aminoacid în poziția 83 a primei regiuni variabile a lanțului ușor și a celei de-a doua regiuni variabile a lanțului ușor cu valină ("Val83"). În unele aspecte, metodele pot cuprinde substituirea unui aminoacid în poziția 83 a primei regiuni variabile a lanțului ușor, substituirea unui aminoacid în poziția 83 a celei de-a doua regiuni variabile a lanțului ușor și a celei de-a doua regiuni variabile a lanțului ușor cu izoleucină ("Ile83"). În unele aspecte, metodele pot cuprinde substituirea unui aminoacid în poziția 83 a primei regiuni variabile a lanțului ușor, substituirea unui aminoacid în poziția 83 a celei de-a doua regiuni variabile a lanțului ușor sau substituirea unui aminoacid în poziția 83 a primei regiuni variabile a lanțului ușor și a celei de-a doua regiuni variabile a lanțului ușor cu treonină ("Thr83"). Aminoacidul polar sau hidrofob în poziția 83 din prima regiune variabilă a lanțului ușor poate fi același sau diferit de aminoacidul polar sau hidrofob în poziția 83 în a doua regiune variabilă a lanțului ușor.

Regiunile variabile ale lanțului ușor adecvat includ, de exemplu, o regiune variabilă a lanțului ușor kappa. În unele variante de realizare, Cys80¹, Cys80² sau ambele pot fi prezente în regiunea variabilă a lanțului ușor nativ. Prima regiune variabilă a lanțului ușor și a doua regiune variabilă a lanțului ușor sunt derivate de la iepure. Iepuri exemplificatori din care o primă regiune variabilă a lanțului ușor, o a doua regiune variabilă a lanțului ușor sau ambele pot fi derivate din includ, dar nu se limitează la, *Oryctolagus cuniculus*. În unele aspecte, de exemplu, regiunea variabilă a lanțului ușor poate fi derivată de la un iepure alb din Noua Zeelandă (NZW). În alte aspecte, regiunea variabilă a lanțului ușor poate fi derivată de la un iepure b9.

Componentele imunoglobulinei ale imunoglobulinelor conjugate

Dezvăluite aici sunt imunoglobuline care cuprind o regiune variabilă a lanțului greu și o regiune variabilă a lanțului ușor, regiunea variabilă a lanțului ușor având o cisteină în poziția 80 ("Cys80") și un aminoacid altul decât Phe, Lys sau Cys în poziția 83.

Regiunile variabile ale lanțului ușor adecvat includ, de exemplu, o regiune variabilă a lanțului ușor kappa. Regiunea variabilă a lanțului ușor este derivată de la iepure. În unele variante de realizare, Cys80 poate fi prezent în regiunea variabilă a lanțului ușor nativ al imunoglobulinei de iepure. Iepuri exemplificatori din care poate fi derivată o regiune variabilă a lanțului ușor având un Cys80 includ, dar nu se limitează la, *Oryctolagus cuniculus*. În unele aspecte, de exemplu, regiunea variabilă a lanțului ușor poate fi derivată de la un iepure alb din Noua Zeelandă (NZW). În alte aspecte, regiunea variabilă a lanțului ușor poate fi derivată de la un iepure b9.

Aminoacidul altul decât Phe, Lys sau Cys în poziția 83 include alanină ("Ala83"), valină ("Val83"), izoleucină ("Ile83"), treonină ("Thr83"), arginină ("Arg83"), asparagină ("Asn83"), acid aspartic ("Asp83"), acid glutamic ("Glu83"), glutamină ("Gln83"), glicină ("Gly83"), histidină ("His83"), leucină ("Leu83"), metionină ("Met83"), prolină ("Pro83"), serină ("Ser83"), triptofan ("Trp83") sau tirozină ("Tyr83").

În unele variante de realizare, aminoacidul altul decât Phe, Lys sau Cys în poziția 83 poate fi un aminoacid polar sau hidrofob incluzând, dar fără a se limita la, alanină, valină, izoleucină sau treonină. În unele aspecte, aminoacidul polar sau hidrofob, altul decât Phe în poziția 83, este alanina ("Ala83"). În unele aspecte, aminoacidul polar sau hidrofob, altul decât Phe în poziția 83 este valină ("Val83"). În unele

aspecte, aminoacidul polar sau hidrofob, altul decat Phe in poziția 83, este izoleucina ("Ile83"). În unele aspecte, aminoacidul polar sau hidrofob, altul decat Phe in poziția 83 este treonina ("Thr83").

Cys80 poate fi desperecheat. De exemplu, o regiune variabilă a lanțului ușor având Cys80 poate fi chimerizată cu un domeniu constant având un reziduu de aminoacizi, altul decât cisteina, în poziția 171.

Preferabil, Cys80 este decapat.

În unele variante de realizare, imunoglobulinele pot fi chimerizate. În alte variante de realizare, imunoglobulinele pot fi umanizate.

Intr-o variantă de realizare, imunoglobulina dezvăluită se leagă imunospecific de CA9 uman.

În unele variante de realizare, imunoglobulina care se leagă imunospecific de CA9 uman cuprinde:

a. o regiune variabilă a lanțului greu având o secvență de aminoacizi cel puțin 90% identică cu aminoacizii 20-141 din xi155D5HC (SEQ ID NO:52) și o regiune variabilă a lanțului ușor având o secvență de aminoacizi cel puțin 90% identică cu aminoacizii 20-130 din xi155D5LC (SEQ ID NO:78);

b. o regiune variabilă a lanțului greu având o secvență de aminoacizi cel puțin 90% identică cu aminoacizii 20-144 din zu155D5HC (SEQ ID NO:54) și o regiune variabilă a lanțului ușor având o secvență de aminoacizi cel puțin 90% identică cu aminoacizii 20-130 din zu155D5LC-3 (SEQ ID NO:84), zu155D5LC-4 (SEQ ID NO:86), zu155D5LC-5 (SEQ ID NO:88), zu155D5LC-6 (SEQ ID NO:90), zu155D5LC-7 (SEQ ID NO:92), zu155D5LC-huVK2-40 (SEQ ID NO:96), zu155D5LC-huVK4-1 (SEQ ID NO:100), zu155D5LC-huVK6-21 (SEQ ID NO:102), zu155D5LC-huVK6D -41 (SEQ ID NO:104); sau zu155D5LC-huVK7-3-Glu81 (SEQ ID NO:106);

c. o regiune variabilă a lanțului greu având o secvență de aminoacizi cel puțin 90% identică cu aminoacizii 20-138 a xi1E4HC (SEQ ID NO:58) și o regiune variabilă a lanțului ușor având o secvență de aminoacizi cel puțin 90% identică cu aminoacizii 20-130 din xi1E4LC (SEQ ID NO:110);

d. o regiune variabilă a lanțului greu având o secvență de aminoacizi cel puțin 90% identică cu aminoacizii 20-140 din zu1E4HC (SEQ ID NO:60) și o regiune variabilă a lanțului ușor având o secvență de aminoacizi cel puțin 90% identică cu aminoacizii 20-130 din zu1E4LC-CXXA (SEQ ID NO:114);

e. o regiune variabilă a lanțului greu având o secvență de aminoacizi cel puțin 90% identică cu aminoacizii 20-142 din xi166B3HC (SEQ ID NO:74) și o regiune variabilă a lanțului ușor având o secvență de aminoacizi cel puțin 90% identică cu aminoacizii 20-130 din xi166B3LC (SEQ ID NO:132); sau

f. o regiune variabilă a lanțului greu având o secvență de aminoacizi cel puțin 90% identică cu aminoacizii 20-145 din zu166B3HC (SEQ ID NO:76) și o regiune variabilă a lanțului ușor având o secvență de aminoacizi cel puțin 90% identică cu aminoacizii 20-130 din zu166B3LC-CXXA (SEQ ID NO:136).

În unele variante de realizare, imunoglobulina care se leagă imunospecific de CA9 uman cuprinde:

a. o regiune variabilă a lanțului greu, așa cum este prezentată ca aminoacizii 20-141 din xi155D5HC (SEQ ID NO:52) și o regiune variabilă a lanțului ușor, așa cum este prezentată ca aminoacizii 20-130 din xi155D5LC (SEQ ID NO:78);

b. o regiune variabilă a lanțului greu, așa cum este prezentată ca aminoacizii 20-144 din zu155D5HC (SEQ ID NO:54) și o regiune variabilă a lanțului ușor, așa cum este prezentată ca aminoacizii 20-130 din zu155D5LC-3 (SEQ ID NO:84), zu155D5LC-4 (SEQ ID NO:86), zu155D5LC-5 (SEQ ID NO:88), zu155D5LC-6 (SEQ ID NO:90), zu155D5LC-7 (SEQ ID NO:92), zu155D5LC-huVK2-40 (SEQ ID NO:96), zu155D5LC-huVK4-1 (SEQ ID NO:100), zu155D5LC-huVK6-21 (SEQ ID NO:102), zu155D5LC-huVK6D-41 (SEQ ID NO:104); sau zu155D5LC-huVK7-3-Glu81 (SEQ ID NO:106);

c. o regiune variabilă a lanțului greu, așa cum este prezentată ca aminoacizii 20-138 din xi1E4HC (SEQ ID NO:58) și o regiune variabilă a lanțului ușor, așa cum este prezentată ca aminoacizii 20-130 din xi1E4LC (SEQ ID NO:110);

d. o regiune variabilă a lanțului greu, așa cum este prezentată ca aminoacizii 20-140 din zu1E4HC (SEQ ID NO:60) și o regiune variabilă a lanțului ușor, așa cum este prezentată ca aminoacizii 20-130 din zu1E4LC-CXXA (SEQ ID NO:114);

e. o regiune variabilă a lanțului greu, așa cum este prezentată ca aminoacizii 20-142 din xi166B3HC (SEQ ID NO:74) și o regiune variabilă a lanțului ușor, așa cum este prezentată ca aminoacizii 20-130 din xi166B3LC (SEQ ID NO:132); sau

f. o regiune variabilă a lanțului greu, așa cum este prezentată ca aminoacizii 20-145 din zu166B3HC (SEQ ID NO:76) și o regiune variabilă a lanțului ușor, așa cum este prezentată ca aminoacizii 20-130 din zu166B3LC-CXXA (SEQ ID NO:136).

În unele variante de realizare, imunoglobulina care se leagă imunospecific de CA9 uman cuprinde:

- a. un lanț greu CDR1, CDR2 și CDR3 al xi155D5HC așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:146, 148 și respectiv 150 și un lanț ușor CDR1, CDR2 și CDR3 al xi155D5LC așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:224, 226 și, respectiv, 228;
- 5 b. un lanț greu CDR1, CDR2 și CDR3 al zu155D5HC așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:152, 154 și respectiv 156 și un lanț ușor CDR1, CDR2 și CDR3 al zu155D5LC-3 așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:242, 244 și respectiv 246, zu155D5LC-4 așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:248, 250 și respectiv 252, zu155D5LC-5 așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:254, 256 și respectiv 258, respectiv, zu155D5LC-6 conform SEQ ID NR: 260, 262 și respectiv 264, zu155D5LC-7 conform SEQ ID NR: 266, 268 și respectiv 270, zu155D5LC-huVK2-40 conform SEQ ID NO 278, 280 și, respectiv, 282,
- 10 zu155D5LC-huVK4-1, așa cum este prezentat ca SEQ ID NO 290, 292 și respectiv 294, zu155D5LC-huVK6-21, așa cum este prezentat ca SEQ ID NO 296, 298 și 300, respectiv, zu155D5LC-huVK6D-41 așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:302, 304 și respectiv 306; sau zu155D5LC-huVK7-3-Glu81 așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:308, 310 și respectiv 312;
- 15 c. un lanț greu CDR1, CDR2 și CDR3 al xi1E4HC așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:164, 166 și respectiv 168 și un lanț ușor CDR1, CDR2 și CDR3 al xi1E4LC așa cum este prezentat ca SEQ ID NO: 320, 322 și 324, respectiv;
- d. un lanț greu CDR1, CDR2 și CDR3 al zu1E4HC, așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:170, 172 și respectiv 174, și un lanț ușor CDR1, CDR2 și CDR3 al zu1E4LC-CXXA așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:332, 334 și, respectiv, 336;
- 20 e. un lanț greu CDR1, CDR2 și CDR3 al xi166B3HC așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:212, 214 și respectiv 216 și un lanț ușor CDR1, CDR2 și CDR3 al xi166B3LC așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:386, 388, respectiv 390; sau
- f. un lanț greu CDR1, CDR2 și CDR3 al zu166B3HC, așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:218, 220 și respectiv 222, și un lanț ușor CDR1, CDR2 și CDR3 al zu166B3LC-CXXA, așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:398, 400 și, respectiv, 402.
- 25 În unele variante de realizare, imunoglobulinele dezvăluite se leagă imunospecific de TEM1 uman. În unele variante de realizare, imunoglobulina care se leagă imunospecific de TEM1 uman cuprinde o regiune variabilă a lanțului greu având o secvență de aminoacizi cel puțin 90% identică cu aminoacizii 20-139 din xi1-55-2HC (SEQ ID NO:56) și o regiune variabilă a lanțului ușor având o
- 30 secvență de aminoacizi cel puțin 90% identică cu aminoacizii 20-129 din xi1-55-2LC (SEQ ID NO:108).
- În unele variante de realizare, imunoglobulina care se leagă imunospecific de TEM1 uman cuprinde o regiune variabilă a lanțului greu, așa cum este prezentată ca aminoacizii 20-139 din xi1-55-2HC (SEQ ID NO:56) și o regiune variabilă a lanțului ușor așa cum este prezentată ca aminoacizii 20-129 din xi1-55-2LC (SEQ ID NO:108).
- 35 În unele variante de realizare, imunoglobulina care se leagă imunospecific de TEM1 uman cuprinde un lanț greu CDR1, CDR2 și CDR3 al xi1-55-2HC, așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:158, 160 și respectiv 162, și un lanț ușor CDR1, CDR2 și CDR3 al xi1-55-2LC așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:314, 316 și respectiv 318.
- În unele variante de realizare, imunoglobulinele dezvăluite se leagă imunospecific de
- 40 mezotelina umană. În unele variante de realizare, imunoglobulina care se leagă imunospecific de mezotelina umană cuprinde:
- a. o regiune variabilă a lanțului greu având o secvență de aminoacizi cel puțin 90% identică cu aminoacizii 20-142 a xi33O11HC (SEQ ID NO:62) și o regiune variabilă a lanțului ușor având o secvență de aminoacizi cel puțin 90% identică cu aminoacizii 20 -131 din xi33O11LC (SEQ ID NO:116);
- 45 b. o regiune variabilă a lanțului greu având o secvență de aminoacizi cel puțin 90% identică cu aminoacizii 20-145 din zu33O11HC (SEQ ID NO:64) și o regiune variabilă a lanțului ușor având o secvență de aminoacizi cel puțin 90% identică cu aminoacizii 20 -131 din zu33O11LC-CXXA (SEQ ID NO:120) sau zu33O11LC-CXXI (SEQ ID NO:122);
- c. o regiune variabilă a lanțului greu având o secvență de aminoacizi cel puțin 90% identică cu aminoacizii 20-137 a xi324O5HC (SEQ ID NO:66) și o regiune variabilă a lanțului ușor având o secvență de aminoacizi cel puțin 90% identică cu aminoacizii 20 -127 din xi324O5LC (SEQ ID NO:124);
- 50 d. o regiune variabilă a lanțului greu având o secvență de aminoacizi cel puțin 90% identică cu aminoacizii 20-137 a xi178F16HC (SEQ ID NO:68) și o regiune variabilă a lanțului ușor având o secvență de aminoacizi cel puțin 90% identică cu aminoacizii 20 -127 din xi178F16LC (SEQ ID NO:126);
- 55 e. o regiune variabilă a lanțului greu având o secvență de aminoacizi cel puțin 90% identică cu aminoacizii 20-132 a xi237N18HC (SEQ ID NO:70) și o regiune variabilă a lanțului ușor având o secvență de aminoacizi cel puțin 90% identică cu aminoacizii 20 -127 din xi237N18LC (SEQ ID NO:128); sau

f. o regiune variabilă a lanțului greu având o secvență de aminoacizi cel puțin 90% identică cu aminoacizii 20-137 a xi383I18HC (SEQ ID NO:72) și o regiune variabilă a lanțului ușor având o secvență de aminoacizi cel puțin 90% identică cu aminoacizii 20-127 din xi383I18LC (SEQ ID NO:130).

În unele variante de realizare, imunoglobulina care se leagă imunospecific de mezotelina umană cuprinde:

a. o regiune variabilă a lanțului greu, așa cum este prezentată ca aminoacizii 20-142 din xi33O11HC (SEQ ID NO:62) și o regiune variabilă a lanțului ușor, așa cum este prezentată ca aminoacizii 20-131 din xi33O11LC (SEQ ID NO:116);

b. o regiune variabilă a lanțului greu, așa cum este prezentată ca aminoacizii 20-145 din zu33O11HC (SEQ ID NO:64) și o regiune variabilă a lanțului ușor, așa cum este prezentată ca aminoacizii 20-131 din zu33O11LC-CXXA (SEQ ID NO:120) sau zu33O11LC-CXXI (SEQ ID NO:122);

c. o regiune variabilă a lanțului greu, așa cum este prezentată ca aminoacizii 20-137 din xi324O5HC (SEQ ID NO:66) și o regiune variabilă a lanțului ușor, așa cum este prezentată ca aminoacizii 20-127 din xi324O5LC (SEQ ID NO:124);

d. o regiune variabilă a lanțului greu, așa cum este prezentată ca aminoacizii 20-137 din xi178F16HC (SEQ ID NO:68) și o regiune variabilă a lanțului ușor, așa cum este prezentată ca aminoacizii 20-127 din xi178F16LC (SEQ ID NO:126);

e. o regiune variabilă a lanțului greu, așa cum este prezentată ca aminoacizii 20-132 din xi237N18HC (SEQ ID NO:70) și o regiune variabilă a lanțului ușor, așa cum este prezentată ca aminoacizii 20-127 din xi237N18LC (SEQ ID NO:128); sau

f. o regiune variabilă a lanțului greu, așa cum este prezentată ca aminoacizii 20-137 din xi383I18HC (SEQ ID NO:72) și o regiune variabilă a lanțului ușor, așa cum este prezentată ca aminoacizii 20-127 din xi383I18LC (SEQ ID NO:130).

În unele variante de realizare, imunoglobulina care se leagă imunospecific de mezotelina umană cuprinde:

a. un lanț greu CDR1, CDR2 și CDR3 al xi33O11HC așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:176, 178 și respectiv 180 și un lanț ușor CDR1, CDR2 și CDR3 al xi33O11LC așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:338, 340, respectiv 342;

b. un lanț greu CDR1, CDR2 și CDR3 al zu33O11HC, așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:182, 184 și respectiv 186, și un lanț ușor CDR1, CDR2 și CDR3 al zu33O11LC-CXXA, așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:350, 352 și respectiv 354 sau zu33O11LC-CXXI așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:356, 358 și respectiv 360;

c. un lanț greu CDR1, CDR2 și CDR3 al xi324O5HC așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:188, 190 și respectiv 192 și un lanț ușor CDR1, CDR2 și CDR3 al xi324O5LC așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:362, 364 și, respectiv, 366;

d. un lanț greu CDR1, CDR2 și CDR3 al xi178F16HC așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:194, 196 și respectiv 198 și un lanț ușor CDR1, CDR2 și CDR3 al xi178F16LC așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:368, 370 și, respectiv, 372;

e. un lanț greu CDR1, CDR2 și CDR3 al xi237N18HC așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:200, 202 și respectiv 204 și un lanț ușor CDR1, CDR2 și CDR3 al xi237N18LC așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:374, 376 și, respectiv, 378; sau

f. un lanț greu CDR1, CDR2 și CDR3 al xi383I18HC așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:206, 208 și respectiv 210 și un lanț ușor CDR1, CDR2 și CDR3 al xi383I18LC așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:380, 382, respectiv 384.

Imunoglobuline conjugate

De asemenea, aici sunt dezvăluite imunoglobuline conjugați cuprinzând oricare dintre imunoglobulinele dezvăluite aici, în care cisteina în poziția 80 ("Cys80") este conjugată cu un compus reactiv la tiol, compusul reactiv la tiol cuprinzând o grupare reactivă la tiol.

În unele variante de realizare, imunoglobulinele conjugați cuprind o imunoglobulină care cuprinde o regiune variabilă a lanțului greu și o regiune variabilă a lanțului ușor, regiunea variabilă a lanțului ușor având un Cys80 și un alt aminoacid decât Phe, Lys sau Cys în poziția 83, în care Cys80 este conjugat cu un compus reactiv la tiol, compusul cu reactiv la tiol cuprinzând o grupare reactivă la tiol. În unele variante de realizare, regiunea variabilă a lanțului ușor poate avea un Cys80 și un aminoacid polar sau hidrofof, altul decât Phe, Lys sau Cys în poziția 83.

Imunoglobulina cuprinde o regiune variabilă a lanțului greu și o regiune variabilă a lanțului ușor. Regiunile variabile ale lanțului ușor adecvat includ, de exemplu, o regiune variabilă a lanțului ușor kappa. Regiunea variabilă a lanțului ușor este derivată de la iepure. În unele variante de realizare, Cys80 poate fi prezent în regiunea variabilă a lanțului ușor nativ al imunoglobulinei de iepure. Iepuri exemplificatori din care poate fi derivată o regiune variabilă a lanțului ușor având un Cys80 includ, dar nu se limitează la, *Oryctolagus cuniculus*. În unele aspecte, de exemplu, regiunea variabilă a lanțului ușor

poate fi derivată de la un iepure alb din Noua Zeelandă (NZW). În alte aspecte, regiunea variabilă a lanțului ușor poate fi derivată de la un iepure b9.

Regiunea variabilă a lanțului ușor poate avea un Cys80 și un alt aminoacid decât Phe, Lys sau Cys în poziția 83. Aminoacidul altul decât Phe, Lys sau Cys în poziția 83 include alanină ("Ala83"), valină ("Val83"), izoleucină ("Ile83"), treonină ("Thr83"), arginină ("Arg83"), asparagină ("Asn83"), acid aspartic ("Asp83"), acid glutamic ("Glu83"), glutamină ("Gln83"), glicină ("Gly83"), histidină ("His83"), leucină ("Leu83"), metionină ("Met83"), prolină ("Pro83"), serină ("Ser83"), triptofan ("Trp83") sau tirozină ("Tyr83"). În unele variante de realizare, regiunea variabilă a lanțului ușor poate avea un Cys80 și un aminoacid polar sau hidrofob, altul decât Phe, Lys sau Cys în poziția 83. Aminoacizii polari sau hidrofobi adecvați includ, dar nu se limitează la, alanină, valină, izoleucină sau treonină. În unele aspecte, aminoacidul polar sau hidrofob, altul decât Phe în poziția 83, este alanina ("Ala83"). În unele aspecte, aminoacidul polar sau hidrofob, altul decât Phe în poziția 83 este valină ("Val83"). În unele aspecte, aminoacidul polar sau hidrofob, altul decât Phe în poziția 83, este izoleucina ("Ile83"). În unele aspecte, aminoacidul polar sau hidrofob, altul decât Phe în poziția 83 este treonina ("Thr83").

Cys80 poate fi desperecheat. De exemplu, regiunea variabilă a lanțului ușor având Cys80 poate fi chimerizată cu un domeniu constant având un alt reziduu de aminoacizi decât cisteina în poziția 171.

Preferabil, Cys80 este decapat.

În unele variante de realizare, imunoglobulina poate fi chimerizată. În alte variante de realizare, imunoglobulina poate fi umanizată.

Preferabil, compusul reactiv la tiol este conjugat la Cys80 prin intermediul grupării reactive la tiol. Grupările reactive la tiol includ haloacetilii, maleimidele, aziridinele, acrililii, agenții de arilare, vinilsulfonele, piridil disulfurile, TNB-tiolii și agenții de reducere ai disulfurii. În unele variante de realizare, gruparea reactivă la tiol poate cuprinde o maleimidă. În unele variante de realizare, gruparea reactivă la tiol poate cuprinde un haloacetil. În unele variante de realizare, gruparea reactivă la tiol poate cuprinde o aziridină. În unele variante de realizare, gruparea reactivă la tiol poate cuprinde un acrilol. În unele variante de realizare, gruparea reactivă la tiol poate cuprinde un agent de arilare. În unele variante de realizare, gruparea reactivă la tiol poate cuprinde o vinilsulfonă. În unele variante de realizare, gruparea reactivă la tiol poate cuprinde o piridil disulfură. În unele variante de realizare, gruparea reactivă la tiol poate cuprinde un TNB-tiol. În unele variante de realizare, gruparea reactivă la tiol poate cuprinde un agent de reducere de disulfură.

Gruparea reactivă la tiol poate fi atașată la un linker. Linkerele pot fi linkere non-clivabile sau linkere clivabile. Exemple de linkeri includ, de exemplu, linkeri care conțin disulfură, linkeri pe bază de acetal și linkeri pe bază de ketal. În unele aspecte, linkerul poate fi un linker non-clivabil. Linkeri non-clivabili adecvați includ, dar nu se limitează la, polietilen glicol (PEG) sau un alchil. În unele variante de realizare, linkerul poate cuprinde PEG. În unele aspecte, linkerul poate fi un linker scindabil. Linkeri clivabili adecvați includ, de exemplu, valină-citrulină-para aminobenzil. În unele aspecte, linkerul poate fi un linker care conține disulfură. În unele aspecte, linkerul poate fi un linker pe bază de acetal. În unele aspecte, linkerul poate fi un linker pe bază de ketal. Exemple de linkeri atașați covalent la o grupare reactivă la tiol sunt furnizate, de exemplu, în US Publ. Nr. 20140050746.

Compusul reactiv la tiol poate cuprinde în plus un agent funcțional. Agenții funcționali adecvați includ, de exemplu, fluorofori, coloranți fluorescenți, polipeptide, imunoglobuline, antibiotice, acizi nucleici, radionuclizi, linkeri chimici, molecule mici, chelatori, lipide și medicamente. În unele aspecte, agentul funcțional poate cuprinde un fluorfor. În unele aspecte, agentul funcțional poate cuprinde un colorant fluorescent. În unele aspecte, agentul funcțional poate cuprinde o polipeptidă. În unele aspecte, agentul funcțional poate cuprinde o imunoglobulină. În unele aspecte, agentul funcțional poate cuprinde un antibiotic. În unele aspecte, agentul funcțional poate cuprinde un acid nucleic (cum ar fi ADN sau ARN). În unele aspecte, agentul funcțional poate cuprinde un radionuclid. În unele aspecte, agentul funcțional poate cuprinde un linker chimic (de exemplu dibenzilciclooctină (DBCO) sau azidă). În unele aspecte, agentul funcțional poate cuprinde o moleculă mică. În unele aspecte, agentul funcțional poate cuprinde un chelator (de exemplu, DOTA, CHX-A "-DTPA, NOTA, printre altele). În unele aspecte, agentul funcțional poate cuprinde o lipidă. În unele aspecte, agentul funcțional poate cuprinde un medicament. În unele aspecte, agentul funcțional poate cuprinde o combinație a oricăruia dintre agenții funcționali enumerați mai sus.

În consecință, imunoglobulinele conjugate dezvăluite includ: conjugați cu Cys80 imunoglobulină-fluorfor, conjugați cu Cys80 imunoglobulină-clororant fluorescent, conjugați cu Cys80 imunoglobulină-polipeptidă, conjugați cu Cys80 imunoglobulină-imunoglobulină, conjugați cu Cys80 imunoglobulină-antibiotic, conjugați cu Cys80 imunoglobulină-acid nucleic, conjugați cu Cys80 imunoglobulină-radionuclid, conjugați cu Cys80 imunoglobulină-linker chimic, conjugați cu Cys80 imunoglobulină-moleculă mică, conjugați cu Cys80 imunoglobulină-chelator, conjugați cu Cys80 imunoglobulină-lipidă și conjugați cu Cys80 imunoglobulină-medicament.

Oricare dintre imunoglobulinele descrise aici poate fi conjugată cu oricare dintre agenții funcționali dezluiți aici. De exemplu, imunoglobulina conjugată poate cuprinde o imunoglobulină care se leagă imunospecific de CA9 uman și un fluorofor, colorant fluorescent, polipeptidă, imunoglobulină, antibiotic, acid nucleic, radionuclid, linker chimic, moleculă mică, chelator, lipidă sau medicament. În unele variante de realizare, imunoglobulina conjugată este un conjugat Cys80 CA9-fluorofor. În unele variante de realizare, imunoglobulina conjugată este un conjugat Cys80 CA9-colorant fluorescent. În unele variante de realizare, imunoglobulina conjugată este un conjugat Cys80 CA9-polipeptidă. În unele variante de realizare, imunoglobulina conjugată este un conjugat Cys80 CA9-imunoglobulină. În unele variante de realizare, imunoglobulina conjugată este un conjugat Cys80 CA9-antibiotic. În unele variante de realizare, imunoglobulina conjugată este un conjugat Cys80 CA9-acid nucleic. În unele variante de realizare, imunoglobulina conjugată este un conjugat Cys80 CA9-radionuclid. În unele variante de realizare, imunoglobulina conjugată este un conjugat Cys80 CA9-linker chimic. În unele variante de realizare, imunoglobulina conjugată este un conjugat Cys80 CA9-moleculă mică. În unele variante de realizare, imunoglobulina conjugată este un conjugat Cys80 CA9-chelator. În unele variante de realizare, imunoglobulina conjugată este un conjugat Cys80 CA9-lipidă. În unele variante de realizare, imunoglobulina conjugată este un conjugat Cys80 CA9-medicament.

Imunoglobulinele adecvate care se leagă imunospecific de CA9 uman care pot fi conjugate la Cys80 cu oricare dintre agenții funcționali de mai sus includ:

a. o regiune variabilă a lanțului greu având o secvență de aminoacizi cel puțin 90% identică cu aminoacizii 20-141 din xi155D5HC (SEQ ID NO:52) și o regiune variabilă a lanțului ușor având o secvență de aminoacizi cel puțin 90% identică cu aminoacizii 20-130 din xi155D5LC (SEQ ID NO:78);

b. o regiune variabilă a lanțului greu având o secvență de aminoacizi cel puțin 90% identică cu aminoacizii 20-144 din zu155D5HC (SEQ ID NO:54) și o regiune variabilă a lanțului ușor având o secvență de aminoacizi cel puțin 90% identică cu aminoacizii 20-130 din zu155D5LC-3 (SEQ ID NO:84), zu155D5LC-4 (SEQ ID NO:86), zu155D5LC-5 (SEQ ID NO:88), zu155D5LC-6 (SEQ ID NO:90), zu155D5LC-7 (SEQ ID NO:92), zu155D5LC-huVK2-40 (SEQ ID NO:96), zu155D5LC-huVK4-1 (SEQ ID NO:100), zu155D5LC-huVK6-21 (SEQ ID NO:102), zu155D5LC-huVK6D-41 (SEQ ID NO:104); sau zu155D5LC-huVK7-3-Glu81 (SEQ ID NO:106);

c. o regiune variabilă a lanțului greu având o secvență de aminoacizi cel puțin 90% identică cu aminoacizii 20-138 a xi1E4HC (SEQ ID NO:58) și o regiune variabilă a lanțului ușor având o secvență de aminoacizi cel puțin 90% identică cu aminoacizii 20-130 din xi1E4LC (SEQ ID NO:110);

d. o regiune variabilă a lanțului greu având o secvență de aminoacizi cel puțin 90% identică cu aminoacizii 20-140 din zu1E4HC (SEQ ID NO:60) și o regiune variabilă a lanțului ușor având o secvență de aminoacizi cel puțin 90% identică cu aminoacizii 20-130 din zu1E4LC-CXXA (SEQ ID NO:114);

e. o regiune variabilă a lanțului greu având o secvență de aminoacizi cel puțin 90% identică cu aminoacizii 20-142 din xi166B3HC (SEQ ID NO:74) și o regiune variabilă a lanțului ușor având o secvență de aminoacizi cel puțin 90% identică cu aminoacizii 20-130 din xi166B3LC (SEQ ID NO:132);

f. o regiune variabilă a lanțului greu având o secvență de aminoacizi cel puțin 90% identică cu aminoacizii 20-145 din zu166B3HC (SEQ ID NO:76) și o regiune variabilă a lanțului ușor având o secvență de aminoacizi cel puțin 90% identică cu aminoacizii 20-130 din zu166B3LC-CXXA (SEQ ID NO:136);

g. o regiune variabilă a lanțului greu, așa cum este prezentată ca aminoacizii 20-141 din xi155D5HC (SEQ ID NO:52) și o regiune variabilă a lanțului ușor, așa cum este prezentată ca aminoacizii 20-130 din xi155D5LC (SEQ ID NO:78);

h. o regiune variabilă a lanțului greu, așa cum este prezentată ca aminoacizii 20-144 din zu155D5HC (SEQ ID NO:54) și o regiune variabilă a lanțului ușor, așa cum este prezentată ca aminoacizii 20-130 din zu155D5LC-3 (SEQ ID NO:84), zu155D5LC-4 (SEQ ID NO:86), zu155D5LC-5 (SEQ ID NO:88), zu155D5LC-6 (SEQ ID NO:90), zu155D5LC-7 (SEQ ID NO:92), zu155D5LC-huVK2-40 (SEQ ID NO:96), zu155D5LC-huVK4-1 (SEQ ID NO:100), zu155D5LC-huVK6-21 (SEQ ID NO:102), zu155D5LC-huVK6D-41 (SEQ ID NO:104); sau zu155D5LC-huVK7-3-Glu81 (SEQ ID NO:106);

i. o regiune variabilă a lanțului greu, așa cum este prezentată ca aminoacizii 20-138 din xi1E4HC (SEQ ID NO:58) și o regiune variabilă a lanțului ușor, așa cum este prezentată ca aminoacizii 20-130 din xi1E4LC (SEQ ID NO:110);

j. o regiune variabilă a lanțului greu, așa cum este prezentată ca aminoacizii 20-140 din zu1E4HC (SEQ ID NO:60) și o regiune variabilă a lanțului ușor, așa cum este prezentată ca aminoacizii 20-130 din zu1E4LC-CXXA (SEQ ID NO:114);

k. o regiune variabilă a lanțului greu, așa cum este prezentată ca aminoacizii 20-142 din xi166B3HC (SEQ ID NO:74) și o regiune variabilă a lanțului ușor, așa cum este prezentată ca aminoacizii 20-130 din xi166B3LC (SEQ ID NO:132);

l. o regiune variabilă a lanțului greu, așa cum este prezentată ca aminoacizii 20-145 din zu166B3HC (SEQ ID NO:76) și o regiune variabilă a lanțului ușor, așa cum este prezentată ca aminoacizii 20-130 din zu166B3LC-CXXA (SEQ ID NO:136);

m. un lanț greu CDR1, CDR2 și CDR3 al xi155D5HC așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:146, 148 și respectiv 150 și un lanț ușor CDR1, CDR2 și CDR3 al xi155D5LC așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:224, 226 și, respectiv, 228;

n. un lanț greu CDR1, CDR2 și CDR3 al zu155D5HC așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:152, 154 și respectiv 156 și un lanț ușor CDR1, CDR2 și CDR3 al zu155D5LC-3 așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:242, 244 și respectiv 246, zu155D5LC-4 așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:248, 250 și respectiv 252, zu155D5LC-5 așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:254, 256 și respectiv 258, respectiv, zu155D5LC-6 conform SEQ ID NR: 260, 262 și respectiv 264, zu155D5LC-7 conform SEQ ID NR: 266, 268 și respectiv 270, zu155D5LC-huVK2-40 conform SEQ ID NO 278, 280 și, respectiv, 282, zu155D5LC-huVK4-1, așa cum este prezentat ca SEQ ID NO 290, 292 și respectiv 294, zu155D5LC-huVK6-21, așa cum este prezentat ca SEQ ID NO 296, 298 și 300, respectiv, zu155D5LC-huVK6D-41 așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:302, 304 și respectiv 306; sau zu155D5LC-huVK7-3-Glu81 așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:308, 310 și respectiv 312;

o. un lanț greu CDR1, CDR2 și CDR3 al xi1E4HC așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:164, 166 și respectiv 168 și un lanț ușor CDR1, CDR2 și CDR3 al xi1E4LC așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:320, 322 și, respectiv, 324;

p. un lanț greu CDR1, CDR2 și CDR3 al zu1E4HC, așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:170, 172 și respectiv 174, și un lanț ușor CDR1, CDR2 și CDR3 al zu1E4LC-CXXA așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:332, 334 și, respectiv, 336;

q. un lanț greu CDR1, CDR2 și CDR3 al xi166B3HC așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:212, 214 și respectiv 216 și un lanț ușor CDR1, CDR2 și CDR3 al xi166B3LC așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:386, 388, respectiv 390; sau

r. un lanț greu CDR1, CDR2 și CDR3 al zu166B3HC, așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:218, 220 și respectiv 222, și un lanț ușor CDR1, CDR2 și CDR3 al zu166B3LC-CXXA, așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:398, 400 și, respectiv, 402.

Imunoglobulina conjugată poate cuprinde o imunoglobulină care se leagă imunospecific de TEM1 uman și un fluorofor, colorant fluorescent, polipeptidă, imunoglobulină, antibiotic, acid nucleic, radionuclid, linker chimic, moleculă mică, chelator, lipidă sau medicament. În unele variante de realizare, imunoglobulina conjugată este un conjugat Cys80 TEM1-fluorofor. În unele variante de realizare, imunoglobulina conjugată este un conjugat Cys80 TEM1-colorant fluorescent. În unele variante de realizare, imunoglobulina conjugată este un conjugat Cys80 TEM1-polipeptidă. În unele variante de realizare, imunoglobulina conjugată este un conjugat Cys80 TEM1-imunoglobulină. În unele variante de realizare, imunoglobulina conjugată este un conjugat Cys80 TEM1-antibiotic. În unele variante de realizare, imunoglobulina conjugată este un conjugat Cys80 TEM1-acid nucleic. În unele variante de realizare, imunoglobulina conjugată este un conjugat Cys80 TEM1-radionuclid. În unele variante de realizare, imunoglobulina conjugată este un conjugat Cys80 TEM1-linker chimic. În unele variante de realizare, imunoglobulina conjugată este un conjugat Cys80 TEM1-moleculă mică. În unele variante de realizare, imunoglobulina conjugată este un conjugat Cys80 TEM1-chelator. În unele variante de realizare, imunoglobulina conjugată este un conjugat Cys80 TEM1-lipidă. În unele variante de realizare, imunoglobulina conjugată este un conjugat Cys80 TEM1-medicament.

Imunoglobulinele adecvate care se leagă imunospecific de TEM1 uman care pot fi conjugate la Cys80 cu oricare dintre agenții funcționali de mai sus includ:

a. o regiune variabilă a lanțului greu având o secvență de aminoacizi cel puțin 90% identică cu aminoacizii 20-139 din xi1-55-2HC (SEQ ID NO:56) și o regiune variabilă a lanțului ușor având o secvență de aminoacizi cel puțin 90% identică la aminoacizii 20-129 din xil-55-2LC (SEQ ID NO:108);

b. o regiune variabilă a lanțului greu, așa cum este prezentată ca aminoacizii 20-139 din xi1-55-2HC (SEQ ID NO:56) și o regiune variabilă a lanțului ușor, așa cum este prezentată ca aminoacizii 20-129 din xil-55-2LC (SECV. ID NR: 108); sau

c. un lanț greu CDR1, CDR2 și CDR3 al xi1-55-2HC așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:158, 160 și respectiv 162 și un lanț ușor CDR1, CDR2 și CDR3 al xi1-55-2LC așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:314, 316 și respectiv 318.

Imunoglobulina conjugată poate cuprinde o imunoglobulină care se leagă imunospecific de MSLN uman și un fluorofor, colorant fluorescent, polipeptidă, imunoglobulină, antibiotic, acid nucleic, radionuclid, linker chimic, moleculă mică, chelator, lipidă sau medicament. În unele variante de realizare, imunoglobulina conjugată este un conjugat Cys80 MSLN-fluorofor. În unele variante de realizare, imunoglobulina conjugată este un conjugat Cys80 MSLN-colorant fluorescent. În unele variante de realizare, imunoglobulina conjugată este un conjugat Cys80 MSLN-polipeptidă. În unele variante de realizare, imunoglobulina conjugată este un conjugat Cys80 MSLN-imunoglobulină. În unele variante de

realizare, imunoglobulina conjugată este un conjugat Cys80 MSLN-antibiotic. În unele variante de realizare, imunoglobulina conjugată este un conjugat Cys80 MSLN-acid nucleic. În unele variante de realizare, imunoglobulina conjugată este un conjugat Cys80 MSLN-radionuclid. În unele variante de realizare, imunoglobulina conjugată este un conjugat Cys80 MSLN-linker chimic. În unele variante de realizare, imunoglobulina conjugată este un conjugat Cys80 MSLN-moleculă mică. În unele variante de realizare, imunoglobulina conjugată este un conjugat Cys80 MSLN-chelator. În unele variante de realizare, imunoglobulina conjugată este un conjugat Cys80 MSLN-lipidă. În unele variante de realizare, imunoglobulina conjugată este un conjugat Cys80 MSLN-medicament.

- Imunoglobulinele adecvate care se leagă imunospecific de MSLN uman care pot fi conjugate la Cys80 cu oricare dintre agenții funcționali de mai sus includ:
- a. o regiune variabilă a lanțului greu având o secvență de aminoacizi cel puțin 90% identică cu aminoacizii 20-142 a xi33O11HC (SEQ ID NO:62) și o regiune variabilă a lanțului ușor având o secvență de aminoacizi cel puțin 90% identică cu aminoacizii 20 -131 din xi33O11LC (SEQ ID NO:116);
 - b. o regiune variabilă a lanțului greu având o secvență de aminoacizi cel puțin 90% identică cu aminoacizii 20-145 din zu33O11HC (SEQ ID NO:64) și o regiune variabilă a lanțului ușor având o secvență de aminoacizi cel puțin 90% identică cu aminoacizii 20 -131 din zu33O11LC-CXXA (SEQ ID NO:120) sau zu33O11LC-CXXI (SEQ ID NO:122);
 - c. o regiune variabilă a lanțului greu având o secvență de aminoacizi cel puțin 90% identică cu aminoacizii 20-137 a xi324O5HC (SEQ ID NO:66) și o regiune variabilă a lanțului ușor având o secvență de aminoacizi cel puțin 90% identică cu aminoacizii 20 -127 din xi324O5LC (SEQ ID NO:124);
 - d. o regiune variabilă a lanțului greu având o secvență de aminoacizi cel puțin 90% identică cu aminoacizii 20-137 a xi178F16HC (SEQ ID NO:68) și o regiune variabilă a lanțului ușor având o secvență de aminoacizi cel puțin 90% identică cu aminoacizii 20 -127 din xi178F16LC (SEQ ID NO:126);
 - e. o regiune variabilă a lanțului greu având o secvență de aminoacizi cel puțin 90% identică cu aminoacizii 20-132 a xi237N18HC (SEQ ID NO:70) și o regiune variabilă a lanțului ușor având o secvență de aminoacizi cel puțin 90% identică cu aminoacizii 20 -127 din xi237N18LC (SEQ ID NO:128);
 - f. o regiune variabilă a lanțului greu având o secvență de aminoacizi cel puțin 90% identică cu aminoacizii 20-137 a xi383I18HC (SEQ ID NO:72) și o regiune variabilă a lanțului ușor având o secvență de aminoacizi cel puțin 90% identică cu aminoacizii 20 -127 din xi383I18LC (SEQ ID NO:130);
 - g. o regiune variabilă a lanțului greu, așa cum este prezentată ca aminoacizii 20-142 din xi33O11HC (SEQ ID NO:62) și o regiune variabilă a lanțului ușor, așa cum este prezentată ca aminoacizii 20-131 din xi33O11LC (SEQ ID NO:116);
 - h. o regiune variabilă a lanțului greu, așa cum este prezentată ca aminoacizii 20-145 din zu33O11HC (SEQ ID NO:64) și o regiune variabilă a lanțului ușor, așa cum este prezentată ca aminoacizii 20-131 din zu33O11LC-CXXA (SEQ ID NO:120) sau zu33O11LC-CXXI (SEQ ID NO:122);
 - i. o regiune variabilă a lanțului greu, așa cum este prezentată ca aminoacizii 20-137 din xi324O5HC (SEQ ID NO:66) și o regiune variabilă a lanțului ușor, așa cum este prezentată ca aminoacizii 20-127 din xi324O5LC (SEQ ID NO:124);
 - j. o regiune variabilă a lanțului greu, așa cum este prezentată ca aminoacizii 20-137 din xi178F16HC (SEQ ID NO:68) și o regiune variabilă a lanțului ușor, așa cum este prezentată ca aminoacizii 20-127 din xi178F16LC (SEQ ID NO:126);
 - k. o regiune variabilă a lanțului greu, așa cum este prezentată ca aminoacizii 20-132 din xi237N18HC (SEQ ID NO:70) și o regiune variabilă a lanțului ușor, așa cum este prezentată ca aminoacizii 20-127 din xi237N18LC (SEQ ID NO:128);
 - l. o regiune variabilă a lanțului greu, așa cum este prezentată ca aminoacizii 20-137 din xi383I18HC (SEQ ID NO:72) și o regiune variabilă a lanțului ușor, așa cum este prezentată ca aminoacizii 20-127 din xi383I18LC (SEQ ID NO:130);
 - m. un lanț greu CDR1, CDR2 și CDR3 al xi33O11HC așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:176, 178 și respectiv 180, și un lanț ușor CDR1, CDR2 și CDR3 al xi33O11LC așa cum este prezentat în SEQ ID NO:338, 340 și respectiv, 342;
 - n. un lanț greu CDR1, CDR2 și CDR3 al zu33O11HC, așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:182, 184 și respectiv 186, și un lanț ușor CDR1, CDR2 și CDR3 al zu33O11LC-CXXA, așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:350, 352 și respectiv 354 sau zu33O11LC-CXXI așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:356, 358 și respectiv 360;
 - o. un lanț greu CDR1, CDR2 și CDR3 al xi324O5HC așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:188, 190 și respectiv 192 și un lanț ușor CDR1, CDR2 și CDR3 al xi324O5LC așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:362, 364 și, respectiv, 366;

p. un lanț greu CDR1, CDR2 și CDR3 al xi178F16HC așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:194, 196 și respectiv 198 și un lanț ușor CDR1, CDR2 și CDR3 al xi178F16LC așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:368, 370 și, respectiv, 372;

q. un lanț greu CDR1, CDR2 și CDR3 al xi237N18HC așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:200, 202 și respectiv 204 și un lanț ușor CDR1, CDR2 și CDR3 al xi237N18LC așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:374, 376 și, respectiv, 378; sau

r. un lanț greu CDR1, CDR2 și CDR3 al xi383I18HC așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:206, 208 și respectiv 210 și un lanț ușor CDR1, CDR2 și CDR3 al xi383I18LC așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:380, 382, respectiv 384.

În unele variante de realizare, imunoglobulina care se leagă imunospecific de MSLN uman poate fi conjugată cu un agent antineoplazic cu molecule mici, cum ar fi o auristatină. În unele aspecte, agentul funcțional poate fi auristatin F (AuF). Astfel, imunoglobulinele conjugate dezvăluite includ oricare dintre imunoglobulinele dezvăluite mai sus care se leagă imunospecific de MSLN uman, în care imunoglobulina este conjugată cu auristatin F (conjugat Cys80 MSLN-AuF).

În variante de realizare în care imunoglobulina cuprinde două regiuni variabile ale lanțului ușor, imunoglobulina conjugată poate avea un raport imunoglobulină:agent funcțional de 2:1, fiecare lanț ușor având un agent funcțional conjugat la Cys80.

Molecule care leagă antigenul

Prezentate aici în continuare sunt moleculele care leagă antigenul cuprinzând:

o primă imunoglobulină conjugată cuprinzând o primă regiune variabilă a lanțului greu și o primă regiune variabilă a lanțului ușor, prima regiune variabilă a lanțului ușor având o cisteină în poziția 80 ("Cys80¹"), în care Cys80¹ este conjugat la un prim compus reactiv la tiol care cuprinde o primă grupare reactivă la tiol, și

o a doua imunoglobulină conjugată cuprinzând o a doua regiune variabilă a lanțului greu și o a doua regiune variabilă a lanțului ușor, a doua regiune variabilă a lanțului ușor având o cisteină în poziția 80 ("Cys80²") în care Cys80² este conjugat la un al doilea compus reactiv la tiol care cuprinde un a doua grupare reactivă la tiol.

Prima imunoglobulină conjugată și a doua imunoglobulină conjugată pot fi oricare dintre imunoglobulinele conjugate descrise aici.

Regiunile variabile ale lanțului ușor adecvat includ, de exemplu, o regiune variabilă a lanțului ușor kappa. Prima regiune variabilă a lanțului ușor și a doua regiune variabilă a lanțului ușor sunt derivate de la iepure. În unele variante de realizare, Cys80¹, Cys80², sau ambele, pot fi prezente în regiunea nativă variabilă a lanțului ușor al imunoglobulinei de iepure. Iepuri exemplificatori din care o primă regiune variabilă a lanțului ușor, o a doua regiune variabilă a lanțului ușor sau ambele pot fi derivate din includ, dar nu se limitează la, *Oryctolagus cuniculus*. În unele aspecte, de exemplu, regiunea variabilă a lanțului ușor poate fi derivată de la un iepure alb din Noua Zeelandă (NZW). În alte aspecte, regiunea variabilă a lanțului ușor poate fi derivată de la un iepure b9.

Cys80¹, Cys80² sau ambele pot fi desperecheate. Mijloace adecvate pentru desperechearea Cys80¹ și/sau Cys80² includ, de exemplu, chimerizarea unei regiuni variabile a lanțului ușor (o primă regiune variabilă a lanțului ușor, a doua regiune variabilă a lanțului ușor sau ambele) având un Cys80 cu un domeniu constant având un reziduu de amino acid, altul decât cisteina, în poziția 171.

Prima imunoglobulină, a doua imunoglobulină sau ambele pot fi chimerizate. În unele variante de realizare, prima imunoglobulină poate fi chimerizată. În unele variante de realizare, a doua imunoglobulină poate fi chimerizată. În unele variante de realizare, prima imunoglobulină și a doua imunoglobulină pot fi chimerizate.

Prima imunoglobulină, a doua imunoglobulină sau ambele pot fi umanizate. În unele variante de realizare, prima imunoglobulină poate fi umanizată. În unele variante de realizare, a doua imunoglobulină poate fi umanizată. În unele variante de realizare, prima imunoglobulină și a doua imunoglobulină pot fi umanizate.

În unele variante de realizare, prima imunoglobulină poate fi chimerizată și a doua imunoglobulină poate fi umanizată. În unele variante de realizare, prima imunoglobulină poate fi umanizată și a doua imunoglobulină poate fi chimerizată.

Aminoacidul din poziția 83 din prima regiune variabilă a lanțului ușor poate fi un alt aminoacid decât Phe, Lys sau Cys dacă aminoacidul din poziția 83 este Phe. Aminoacidul din poziția 83 a celei de-a doua regiuni variabile a lanțului ușor poate fi un alt aminoacid decât Phe, Lys sau Cys dacă aminoacidul din poziția 83 este Phe. Aminoacidul din poziția 83 din prima regiune variabilă a lanțului ușor poate fi un alt aminoacid decât Phe, Lys sau Cys dacă aminoacidul din poziția 83 este Phe și aminoacidul din poziția 83 din a doua regiune variabilă a lanțului ușor poate să fie un alt aminoacid decât Phe, Lys sau Cys dacă aminoacidul din poziția 83 este Phe. Aminoacidul din poziția 83 a primei regiuni variabile a lanțului ușor și/sau a doua regiune variabilă a lanțului ușor poate fi alanină ("Ala83"), valină ("Val83"), izoleucină ("Ile83"), treonină ("Thr83"), arginină ("Arg83"), asparagină ("Asn83"), acid aspartic ("Asp83"), acid

glutamic ("Glu83"), glutamină ("Gln83"), glicină ("Gly83"), histidină ("His83"), leucină ("Leu83"), metionină ("Met83"), prolină ("Pro83"), serină ("Ser83"), triptofan ("Trp83") sau tirozină ("Tyr83"). Aminoacidul din poziția 83 din prima regiune variabilă a lanțului ușor poate fi același cu aminoacidul din poziția 83 din a doua regiune variabilă a lanțului ușor. În schimb, aminoacidul din poziția 83 din prima regiune variabilă a lanțului ușor poate fi diferit de aminoacidul din poziția 83 din a doua regiune variabilă a lanțului ușor.

În unele variante de realizare, aminoacidul din poziția 83 a primei regiuni variabile a lanțului ușor poate fi un reziduu polar sau hidrofob, altul decât Phe dacă aminoacidul din poziția 83 este Phe. În unele variante de realizare, aminoacidul din poziția 83 a celei de-a doua regiuni variabile a lanțului ușor poate fi un reziduu polar sau hidrofob, altul decât Phe dacă aminoacidul din poziția 83 este Phe. În unele variante de realizare, aminoacidul din poziția 83 a primei regiuni variabile a lanțului ușor poate fi un reziduu polar sau hidrofob altul decât Phe dacă aminoacidul din poziția 83 este Phe și aminoacidul în poziția 83 a celei de-a doua regiuni variabile a lanțului ușor poate fi un reziduu polar sau hidrofob altul decât Phe dacă aminoacidul din poziția 83 este Phe. Aminoacizii polari sau hidrofobi adecvați includ, dar nu se limitează la alanină, valină, izoleucină sau treonină. În unele aspecte, aminoacidul din poziția 83 din prima regiune variabilă a lanțului ușor, aminoacidul în poziția 83 din a doua regiune variabilă a lanțului ușor sau aminoacidul în poziția 83 din prima regiune variabilă a lanțului ușor și aminoacidul în poziția 83 a celei de-a doua regiuni variabile a lanțului ușor poate fi alanină ("Ala83"). În unele aspecte, aminoacidul din poziția 83 din prima regiune variabilă a lanțului ușor, aminoacidul în poziția 83 din a doua regiune variabilă a lanțului ușor sau aminoacidul în poziția 83 din prima regiune variabilă a lanțului ușor și aminoacidul în poziția 83 a celei de-a doua regiuni variabile a lanțului ușor poate fi valină ("Val83"). În unele aspecte, aminoacidul din poziția 83 din prima regiune variabilă a lanțului ușor, aminoacidul în poziția 83 din a doua regiune variabilă a lanțului ușor și aminoacidul în poziția 83 a celei de-a doua regiuni variabile a lanțului ușor poate fi izoleucină ("Ile83"). În unele aspecte, aminoacidul din poziția 83 din prima regiune variabilă a lanțului ușor, aminoacidul în poziția 83 din a doua regiune variabilă a lanțului ușor sau aminoacidul în poziția 83 din prima regiune variabilă a lanțului ușor și aminoacidul în poziția 83 a celei de-a doua regiuni variabile a lanțului ușor poate fi Treonină ("Thr83"). Aminoacidul polar sau hidrofob în poziția 83 din prima regiune variabilă a lanțului ușor poate fi același sau diferit de aminoacidul polar sau hidrofob în poziția 83 în a doua regiune variabilă a lanțului ușor.

Prima imunoglobulină și a doua imunoglobulină se pot lega de aceiași antigeni. În unele aspecte, prima imunoglobulină și a doua imunoglobulină se pot lega de același epitop al aceluiași antigen. În alte aspecte, prima imunoglobulină și a doua imunoglobulină se pot lega de epitopi diferiți ai aceluiași antigen. În unele variante de realizare, de exemplu, prima imunoglobulină și a doua imunoglobulină pot fi o imunoglobulină care se leagă imunospecific de CA9 uman, în care prima imunoglobulină, a doua imunoglobulină sau ambele sunt conjugați cu oricare dintre fluorofor, clorant fluorescent, polipeptidă, imunoglobulină, antibiotic, acid nucleic, radionuclid, linker chimic, moleculă mică, chelator, lipid sau medicament. În unele variante de realizare, prima imunoglobulină și a doua imunoglobulină pot fi o imunoglobulină care se leagă imunospecific de TEM1 uman, în care prima imunoglobulină, a doua imunoglobulină sau ambele sunt conjugați cu oricare dintre fluorofor, clorant fluorescent, polipeptidă, imunoglobulină, antibiotic, acid nucleic, radionuclid, linker chimic, moleculă mică, chelator, lipid sau medicament. În unele variante de realizare, prima imunoglobulină și a doua imunoglobulină pot fi o imunoglobulină care se leagă imunospecific de MSLN uman, în care prima imunoglobulină, a doua imunoglobulină sau ambele sunt conjugați cu oricare dintre fluorofor, clorant fluorescent, polipeptidă, imunoglobulină, antibiotic, acid nucleic, radionuclid, linker chimic, moleculă mică, chelator, lipid sau medicament.

Prima imunoglobulină și a doua imunoglobulină se pot lega de antigeni diferiți. În unele variante de realizare, de exemplu, prima imunoglobulină conjugată poate fi o imunoglobulină care se leagă imunospecific de CA9 uman, în care prima imunoglobulină care se leagă de CA9 uman este conjugată cu oricare dintre fluorofor, clorant fluorescent, polipeptidă, imunoglobulină, antibiotic, nucleic acid, radionuclid, linker chimic, moleculă mică, chelator, lipid sau medicament, în timp ce a doua imunoglobulină poate fi o imunoglobulină care se leagă imunospecific de TEM1 uman sau MSLN uman. În astfel de variante de realizare, a doua imunoglobulină poate fi conjugată cu oricare dintre fluorofor, clorant fluorescent, polipeptidă, imunoglobulină, antibiotic, acid nucleic, radionuclid, linker chimic, moleculă mică, chelator, lipid sau medicament. În unele variante de realizare, prima imunoglobulină conjugată poate fi o imunoglobulină care se leagă imunospecific de TEM1 uman, în care imunoglobulina este conjugată cu oricare dintre fluorofor, clorant fluorescent, polipeptidă, imunoglobulină, antibiotic, acid nucleic, radionuclid, linker chimic, moleculă mică, chelator, lipid sau medicament, în timp ce a doua imunoglobulină poate fi o imunoglobulină care se leagă imunospecific de CA9 uman sau MSLN uman. În astfel de variante de realizare, a doua imunoglobulină poate fi conjugată cu oricare dintre fluorofor, clorant fluorescent, polipeptidă, imunoglobulină, antibiotic, acid nucleic, radionuclid, linker

chimic, moleculă mică, chelator, lipidă sau medicament. În unele variante de realizare, prima imunoglobulină conjugată poate fi o imunoglobulină care se leagă imunospecific de MSLN uman, în care imunoglobulina este conjugată cu oricare dintre fluorofor, colorant fluorescent, polipeptidă, imunoglobulină, antibiotic, acid nucleic, radionuclid, linker chimic, moleculă mică, chelator, lipidic sau medicament, în timp ce a doua imunoglobulină poate fi o imunoglobulină care se leagă imunospecific de CA9 uman sau TEM1 uman. În astfel de variante de realizare, a doua imunoglobulină poate fi conjugată cu oricare dintre fluorofor, colorant fluorescent, polipeptidă, imunoglobulină, antibiotic, acid nucleic, radionuclid, linker chimic, moleculă mică, chelator, lipidă sau medicament.

Grupările reactive la tiol adecvate includ haloacetili, maleimide, aziridine, acriloli, agenți de arilare, vinilsulfone, piridil disulfuri, TNB-tioli și agenți de reducere ai disulfurii. În unele variante de realizare, prima grupare reactivă la tiol, a doua grupare reactivă la tiol sau ambele pot cuprinde o maleimidă. În unele variante de realizare, prima grupare reactivă la tiol, a doua grupare reactivă la tiol sau ambele pot cuprinde un haloacetil. În unele variante de realizare, prima grupare reactivă la tiol, a doua grupare reactivă la tiol sau ambele pot cuprinde o aziridină. În unele variante de realizare, prima grupare reactivă la tiol, a doua grupare reactivă la tiol, sau ambele, pot cuprinde un acrilol. În unele variante de realizare, prima grupare reactivă la tiol, a doua grupare reactivă la tiol sau ambele pot cuprinde un agent de arilare. În unele variante de realizare, prima grupare reactivă la tiol, a doua grupare reactivă la tiol sau ambele pot cuprinde o vinilsulfonă. În unele variante de realizare, prima grupare reactivă la tiol, a doua grupare reactivă la tiol, sau ambele, pot cuprinde o piridil disulfură. În unele variante de realizare, prima grupare reactivă la tiol, a doua grupare reactivă la tiol sau ambele pot cuprinde un TNB-tiol. În unele variante de realizare, prima grupare reactivă la tiol, a doua grupare reactivă la tiol, sau ambele, pot cuprinde un agent de reducere de disulfură.

Prima grupare reactivă la tiol, a doua grupare reactivă la tiol sau ambele pot fi atașate la un linker. În unele aspecte, prima grupare reactivă la tiol poate fi atașată la un linker („primul linker”). În unele aspecte, a doua grupare reactivă la tiol poate fi atașată la un linker („al doilea linker”). În alte aspecte, prima grupare reactivă la tiol poate fi atașată la un prim linker și a doua grupare reactivă la tiol poate fi atașată la un al doilea linker. Linkerii primi și secunzi pot fi linkeri non-clivabili sau linkeri clivabili. Linkerii primi și secunzi exemplificatori includ, de exemplu, linkeri care conțin disulfură, linkeri pe bază de acetal și linkeri pe bază de ketal. În unele aspecte, primul linker, al doilea linker sau ambii pot fi un linker non-clivabil. Linkeri non-clivabili adecvați includ, dar nu se limitează la, polietilen glicol (PEG) sau un alchil. În unele variante de realizare, primul linker, al doilea linker sau ambii pot cuprinde PEG. În unele aspecte, primul linker, al doilea linker sau ambii pot fi un linker clivabil. Linkeri clivabili adecvați includ, de exemplu, valină-citrulină-para aminobenzil. În unele aspecte, primul linker, al doilea linker sau ambii pot fi un linker care conține disulfură. În unele aspecte, primul linker, al doilea linker sau ambii pot fi un linker pe bază de acetal. În unele aspecte, primul linker, al doilea linker sau ambii pot fi un linker bazat pe ketal. Exemple de linkeri atașați covalent la o grupare reactivă la tiol sunt furnizate, de exemplu, în US Publ. Nr. 20140050746.

Primul compus reactiv la tiol, al doilea compus reactiv la tiol sau ambii pot cuprinde în plus un agent funcțional. În unele aspecte, primul compus reactiv la tiol poate cuprinde suplimentar un agent funcțional („primul agent funcțional”). În unele aspecte, al doilea compus reactiv la tiol poate cuprinde suplimentar un agent funcțional („al doilea agent funcțional”). În alte aspecte, primul compus reactiv la tiol poate cuprinde suplimentar un prim agent funcțional și al doilea compus reactiv la tiol poate cuprinde suplimentar un al doilea agent funcțional.

Agenții funcționali adecvați includ, de exemplu, linkeri chimici. Preferabil, linkerul chimic al primului compus reactiv la tiol („primul linker chimic”) și linkerul chimic al celui de-al doilea compus reactiv la tiol („al doilea linker chimic”) pot fi cuplate. De exemplu, și fără intenția de a fi limitativ, unul dintre primul sau al doilea linkeri chimici poate fi dibenzilciclooctina (DBCO), iar celălalt dintre primul sau al doilea linkeri chimici poate fi azidă. În unele variante de realizare, de exemplu, primul linker chimic poate fi DBCO și al doilea linker chimic poate fi azidă. Invers, primul linker chimic poate fi azidă și al doilea linker chimic poate fi DBCO. DBCO și azida pot fi cuplate, rezultând astfel conjugarea primei imunoglobuline și a celei de-a doua imunoglobuline. De exemplu, prima imunoglobulină și a doua imunoglobulină pot fi conjugate între ele prin chimie de clic.

Intr-o variantă de realizare, compușii reactivi la tiol pot include maleimido-PEG4-azidă și maleimido-PEG4-dibenzociclooctină. În unele aspecte, de exemplu, primul compus reactiv la tiol poate fi maleimido-PEG4-azidă și al doilea compus reactiv la tiol poate fi maleimido-PEG4-dibenzociclooctină. În unele aspecte, primul compus reactiv la tiol poate fi maleimido-PEG4-dibenzociclooctină și al doilea compus reactiv la tiol poate fi maleimido-PEG4-azidă. Astfel, primul compus reactiv la tiol poate diferi de al doilea compus reactiv la tiol.

Prima imunoglobulină, a doua imunoglobulină sau ambele pot fi Fabs. În unele variante de realizare, prima imunoglobulină poate fi un Fab („primul Fab”). În unele variante de realizare, a doua

imunoglobulină poate fi un Fab ("al doilea Fab"). În alte variante de realizare, prima imunoglobulină poate fi un prim Fab și a doua imunoglobulină poate fi un al doilea Fab.

Imunoglobuline mezoteline conjugate pentru utilizare în metodele de tratare a cancerului la un subiect

De asemenea, aici sunt dezvăluite metode de tratare a cancerului la un subiect care cuprinde administrarea la subiect a unei cantități eficiente farmaceutic dintr-o imunoglobulină mezotelină conjugată, în care imunoglobulina mezotelină conjugată cuprinde:

oricare dintre imunoglobulinele mezotelinei conjugate dezvăluite aici și un compus reactiv la tiol cuprinzând o grupare reactivă la tiol, un linker și un agent funcțional.

Trebuie să se înțeleagă că oricare dintre caracteristicile, proprietățile și variantele de realizare referitoare la imunoglobulinele conjugate dezvăluite sunt aplicabile în mod egal acelor imunoglobuline conjugate pentru utilizare în metodele dezvăluite de tratare a cancerului. În consecință, metodele dezvăluite pot cuprinde administrarea la subiect a unei cantități eficiente farmaceutic dintr-o imunoglobulină mezotelină conjugată, în care imunoglobulina mezotelină conjugată cuprinde o regiune variabilă a lanțului greu și o regiune variabilă a lanțului ușor, regiunea variabilă a lanțului ușor având o cisteină în poziția 80 ("Cys80") și un aminoacid altul decât Phe, Lys sau Cys în poziția 83, în care Cys80 este conjugat la un compus reactiv la tiol, compusul reactiv la tiol cuprinzând o grupare reactivă la tiol, un linker și un agent funcțional. În unele variante de realizare, aminoacidul altul decât Phe, Lys sau Cys în poziția 83 este un aminoacid polar sau hidrofob.

Preferabil, cancerul este un cancer care exprimă mezotelina. În unele aspecte, anticorpul conjugat pentru utilizare în metodele dezvăluite pot cuprinde:

- a. o regiune variabilă a lanțului greu având o secvență de aminoacizi cel puțin 90% identică cu aminoacizii 20-142 a xi33O11HC (SEQ ID NO:62) și o regiune variabilă a lanțului ușor având o secvență de aminoacizi cel puțin 90% identică cu aminoacizii 20 -131 din xi33O11LC (SEQ ID NO:116);
- b. o regiune variabilă a lanțului greu având o secvență de aminoacizi cel puțin 90% identică cu aminoacizii 20-145 din zu33O11HC (SEQ ID NO:64) și o regiune variabilă a lanțului ușor având o secvență de aminoacizi cel puțin 90% identică cu aminoacizii 20 -131 din zu33O11LC-CXXA (SEQ ID NO:120) sau zu33O11LC-CXXI (SEQ ID NO:122);
- c. o regiune variabilă a lanțului greu având o secvență de aminoacizi cel puțin 90% identică cu aminoacizii 20-137 a xi324O5HC (SEQ ID NO:66) și o regiune variabilă a lanțului ușor având o secvență de aminoacizi cel puțin 90% identică cu aminoacizii 20 -127 din xi324O5LC (SEQ ID NO:124);
- d. o regiune variabilă a lanțului greu având o secvență de aminoacizi cel puțin 90% identică cu aminoacizii 20-137 a xi178F16HC (SEQ ID NO:68) și o regiune variabilă a lanțului ușor având o secvență de aminoacizi cel puțin 90% identică cu aminoacizii 20 -127 din xi178F16LC (SEQ ID NO:126);
- e. o regiune variabilă a lanțului greu având o secvență de aminoacizi cel puțin 90% identică cu aminoacizii 20-132 a xi237N18HC (SEQ ID NO:70) și o regiune variabilă a lanțului ușor având o secvență de aminoacizi cel puțin 90% identică cu aminoacizii 20 -127 din xi237N18LC (SEQ ID NO:128); sau
- f. o regiune variabilă a lanțului greu având o secvență de aminoacizi cel puțin 90% identică cu aminoacizii 20-137 a xi383I18HC (SEQ ID NO:72) și o regiune variabilă a lanțului ușor având o secvență de aminoacizi cel puțin 90% identică cu aminoacizii 20 -127 din xi383I18LC (SEQ ID NO:130).

Anticorpul (a)-(f) pot fi conjugat cu un număr de compuși reactivi la tiol adecvați incluzând, dar fără a se limita la aceia care au un agent antineoplazic, cum ar fi o auristatină, ca agent funcțional. Astfel, în unele aspecte, metodele pot cuprinde administrarea la subiect a unei cantități eficiente farmaceutic dintr-o imunoglobulină conjugată, în care imunoglobulina conjugată cuprinde una sau mai multe imunoglobuline (a)-(f), fiecare fiind conjugată cu un compus reactiv la tiol cuprinzând auristatină F, în care compusul reactiv la tiol este conjugat cu regiunea variabilă a lanțului ușor al imunoglobulinei la Cys80.

În unele variante de realizare, anticorpul conjugat pentru utilizare în metodele dezvăluite pot cuprinde:

- a. o regiune variabilă a lanțului greu, așa cum este prezentată ca aminoacizii 20-142 din xi33O11HC (SEQ ID NO:62) și o regiune variabilă a lanțului ușor, așa cum este prezentată ca aminoacizii 20-131 din xi33O11LC (SEQ ID NO:116);
- b. o regiune variabilă a lanțului greu, așa cum este prezentată ca aminoacizii 20-145 din zu33O11HC (SEQ ID NO:64) și o regiune variabilă a lanțului ușor, așa cum este prezentată ca aminoacizii 20-131 din zu33O11LC-CXXA (SEQ ID NO:120) sau zu33O11LC-CXXI (SEQ ID NO:122);
- c. o regiune variabilă a lanțului greu, așa cum este prezentată ca aminoacizii 20-137 din xi324O5HC (SEQ ID NO:66) și o regiune variabilă a lanțului ușor, așa cum este prezentată ca aminoacizii 20-127 din xi324O5LC (SEQ ID NO:124);

d. o regiune variabilă a lanțului greu, așa cum este prezentată ca aminoacizii 20-137 din xi178F16HC (SEQ ID NO:68) și o regiune variabilă a lanțului ușor, așa cum este prezentată ca aminoacizii 20-127 din xi178F16LC (SEQ ID NO:126);

5 e. o regiune variabilă a lanțului greu, așa cum este prezentată ca aminoacizii 20-132 din xi237N18HC (SEQ ID NO:70) și o regiune variabilă a lanțului ușor, așa cum este prezentată ca aminoacizii 20-127 din xi237N18LC (SEQ ID NO:128); sau

f. o regiune variabilă a lanțului greu, așa cum este prezentată ca aminoacizii 20-137 din xi383I18HC (SEQ ID NO:72) și o regiune variabilă a lanțului ușor, așa cum este prezentată ca aminoacizii 20-127 din xi383I18LC (SEQ ID NO:130).

10 Anticorpii (a)-(f) pot fi conjugați cu un număr de compuși reactivi la tiol adecvați incluzând, dar fără a se limita la aceia care au un agent antineoplazic, cum ar fi o auristatină, ca agent funcțional. Astfel, în unele variante de realizare, metodele pot cuprinde administrarea la subiect a unei cantități eficiente farmaceutic dintr-o imunoglobulină conjugată, în care imunoglobulina conjugată cuprinde una sau mai multe imunoglobuline (a)-(f), fiecare fiind conjugată cu un compus reactiv la tiol cuprinzând

15 auristatin F, în care compusul reactiv la tiol este conjugat cu regiunea variabilă a lanțului ușor al imunoglobulinei la Cys80.

În unele variante de realizare, anticorpii conjugați pentru utilizare în metodele dezvăluite pot cuprinde:

20 a. un lanț greu CDR1, CDR2 și CDR3 al xi33O11HC așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:176, 178 și respectiv 180, și un lanț ușor CDR1, CDR2 și CDR3 al xi33O11LC așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:338, 340 și respectiv, 342;

b. un lanț greu CDR1, CDR2 și CDR3 al zu33O11HC, așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:182, 184 și respectiv 186, și un lanț ușor CDR1, CDR2 și CDR3 al zu33O11LC-CXXA, așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:350, 352 și respectiv 354 sau zu33O11LC-CXXI așa cum este prezentat ca SEQ

25 ID NO:356, 358 și respectiv 360;

c. un lanț greu CDR1, CDR2 și CDR3 al xi324O5HC așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:188, 190 și respectiv 192 și un lanț ușor CDR1, CDR2 și CDR3 al xi324O5LC așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:362, 364 și, respectiv, 366;

30 d. un lanț greu CDR1, CDR2 și CDR3 al xi178F16HC așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:194, 196 și respectiv 198 și un lanț ușor CDR1, CDR2 și CDR3 al xi178F16LC așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:368, 370 și, respectiv, 372;

e. un lanț greu CDR1, CDR2 și CDR3 al xi237N18HC așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:200, 202 și respectiv 204 și un lanț ușor CDR1, CDR2 și CDR3 al xi237N18LC așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:374, 376 și, respectiv, 378; sau

35 f. un lanț greu CDR1, CDR2 și CDR3 al xi383I18HC așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:206, 208 și respectiv 210 și un lanț ușor CDR1, CDR2 și CDR3 al xi383I18LC așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:380, 382, respectiv 384.

Anticorpii (a)-(f) pot fi conjugați cu un număr de compuși reactivi la tiol adecvați incluzând, dar fără a se limita la aceia care au un agent antineoplazic, cum ar fi o auristatină, ca agent funcțional.

40 Astfel, în unele variante de realizare, metodele pot cuprinde administrarea la subiect a unei cantități eficiente farmaceutic dintr-o imunoglobulină conjugată, în care imunoglobulina conjugată cuprinde una sau mai multe imunoglobuline (a)-(f), fiecare fiind conjugată cu un compus reactiv la tiol cuprinzând auristatin F, în care compusul reactiv la tiol este conjugat cu regiunea variabilă a lanțului ușor al imunoglobulinei la Cys80.

45 *Metode de depistare a cancerului*

De asemenea, sunt dezvăluite aici metode de detectare a cancerului la un subiect. În unele aspecte, metodele pot fi efectuate pe subiect. De exemplu, metodele pot cuprinde administrarea la subiect a unei cantități eficiente farmaceutic dintr-o imunoglobulină conjugată, în care imunoglobulina conjugată cuprinde o regiune variabilă a lanțului greu și o regiune variabilă a lanțului ușor, regiunea variabilă a lanțului ușor având o cisteină în poziția 80 ("Cys80") și un aminoacid, altul decât Phe, Lys sau Cys în poziția 83, în care Cys80 este conjugat cu un compus reactiv la tiol, compusul reactiv la tiol cuprinzând o grupare reactivă la tiol, un linker și un agent funcțional. În unele aspecte, aminoacidul altul decât Phe, Lys sau Cys în poziția 83 este un polar sau hidrofob.

50

Alternativ, metodele pot fi efectuate pe un eșantion biologic obținut de la subiect. De exemplu, metodele pot cuprinde contactarea unui eșantion biologic cu o imunoglobulină conjugată, în care imunoglobulina conjugată cuprinde o regiune variabilă a lanțului greu și o regiune variabilă a lanțului ușor, regiunea variabilă a lanțului ușor având o cisteină în poziția 80 ("Cys80") și un aminoacid altul decât Phe, Lys sau Cys în poziția 83, în care Cys80 este conjugat cu un compus reactiv la tiol, compusul reactiv la tiol cuprinzând o grupare reactivă la tiol, un linker și un agent funcțional. Aminoacidul altul decât Phe, Lys sau Cys în poziția 83 este polar sau hidrofob. În unele aspecte, metodele pot fi realizate *ex vivo*. În unele aspecte, metodele pot fi realizate *in vivo*.

60

Agentul funcțional este un fluorofor sau o clolorant fluorescent.

Oricare dintre imunoglobulinele descrise aici poate fi conjugată cu un fluorofor sau o clolorant fluorescent și utilizată în metodele descrise de detectare a cancerului. În unele aspecte, cancerul este un cancer care exprimă CA9, iar imunoglobulina conjugată este un conjugat Cys80 CA9-fluorofor sau un conjugat Cys80 CA9-clolorant fluorescent care cuprinde:

- a. o regiune variabilă a lanțului greu având o secvență de aminoacizi cel puțin 90% identică cu aminoacizii 20-141 din xi155D5HC (SEQ ID NO:52) și o regiune variabilă a lanțului ușor având o secvență de aminoacizi cel puțin 90% identică cu aminoacizii 20-130 din xi155D5LC (SEQ ID NO:78);
- b. o regiune variabilă a lanțului greu având o secvență de aminoacizi cel puțin 90% identică cu aminoacizii 20-144 din zu155D5HC (SEQ ID NO:54) și o regiune variabilă a lanțului ușor având o secvență de aminoacizi cel puțin 90% identică cu aminoacizii 20-130 din zu155D5LC-3 (SEQ ID NO:84), zu155D5LC-4 (SEQ ID NO:86), zu155D5LC-5 (SEQ ID NO:88), zu155D5LC-6 (SEQ ID NO:90), zu155D5LC-7 (SEQ ID NO:92), zu155D5LC-huVK2-40 (SEQ ID NO:96), zu155D5LC-huVK4-1 (SEQ ID NO:100), zu155D5LC-huVK6-21 (SEQ ID NO:102), zu155D5LC-huVK6D-41 (SEQ ID NO:104); sau zu155D5LC-huVK7-3-Glu81 (SEQ ID NO:106);
- c. o regiune variabilă a lanțului greu având o secvență de aminoacizi cel puțin 90% identică cu aminoacizii 20-138 a xi1E4HC (SEQ ID NO:58) și o regiune variabilă a lanțului ușor având o secvență de aminoacizi cel puțin 90% identică cu aminoacizii 20-130 din xi1E4LC (SEQ ID NO:110);
- d. o regiune variabilă a lanțului greu având o secvență de aminoacizi cel puțin 90% identică cu aminoacizii 20-140 din zu1E4HC (SEQ ID NO:60) și o regiune variabilă a lanțului ușor având o secvență de aminoacizi cel puțin 90% identică cu aminoacizii 20-130 din zu1E4LC-CXXA (SEQ ID NO:114);
- e. o regiune variabilă a lanțului greu având o secvență de aminoacizi cel puțin 90% identică cu aminoacizii 20-142 din xi166B3HC (SEQ ID NO:74) și o regiune variabilă a lanțului ușor având o secvență de aminoacizi cel puțin 90% identică cu aminoacizii 20-130 din xi166B3LC (SEQ ID NO:132);
- f. o regiune variabilă a lanțului greu având o secvență de aminoacizi cel puțin 90% identică cu aminoacizii 20-145 din zu166B3HC (SEQ ID NO:76) și o regiune variabilă a lanțului ușor având o secvență de aminoacizi cel puțin 90% identică cu aminoacizii 20-130 din zu166B3LC-CXXA (SEQ ID NO:136);
- g. o regiune variabilă a lanțului greu, așa cum este prezentată ca aminoacizii 20-141 din xi155D5HC (SEQ ID NO:52) și o regiune variabilă a lanțului ușor, așa cum este prezentată ca aminoacizii 20-130 din xi155D5LC (SEQ ID NO:78);
- h. o regiune variabilă a lanțului greu, așa cum este prezentată ca aminoacizii 20-144 din zu155D5HC (SEQ ID NO:54) și o regiune variabilă a lanțului ușor, așa cum este prezentată ca aminoacizii 20-130 din zu155D5LC-3 (SEQ ID NO:84), zu155D5LC-4 (SEQ ID NO:86), zu155D5LC-5 (SEQ ID NO:88), zu155D5LC-6 (SEQ ID NO:90), zu155D5LC-7 (SEQ ID NO:92), zu155D5LC-huVK2-40 (SEQ ID NO:96), zu155D5LC-huVK4-1 (SEQ ID NO:100), zu155D5LC-huVK6-21 (SEQ ID NO:102), zu155D5LC-huVK6D-41 (SEQ ID NO:104); sau zu155D5LC-huVK7-3-Glu81 (SEQ ID NO:106);
- i. o regiune variabilă a lanțului greu, așa cum este prezentată ca aminoacizii 20-138 din xi1E4HC (SEQ ID NO:58) și o regiune variabilă a lanțului ușor, așa cum este prezentată ca aminoacizii 20-130 din xi1E4LC (SEQ ID NO:110);
- j. o regiune variabilă a lanțului greu, așa cum este prezentată ca aminoacizii 20-140 din zu1E4HC (SEQ ID NO:60) și o regiune variabilă a lanțului ușor, așa cum este prezentată ca aminoacizii 20-130 din zu1E4LC-CXXA (SEQ ID NO:114);
- k. o regiune variabilă a lanțului greu, așa cum este prezentată ca aminoacizii 20-142 din xi166B3HC (SEQ ID NO:74) și o regiune variabilă a lanțului ușor, așa cum este prezentată ca aminoacizii 20-130 din xi166B3LC (SEQ ID NO:132);
- l. o regiune variabilă a lanțului greu, așa cum este prezentată ca aminoacizii 20-145 din zu166B3HC (SEQ ID NO:76) și o regiune variabilă a lanțului ușor, așa cum este prezentată ca aminoacizii 20-130 din zu166B3LC-CXXA (SEQ ID NO:136);
- m. un lanț greu CDR1, CDR2 și CDR3 al xi155D5HC așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:146, 148 și respectiv 150 și un lanț ușor CDR1, CDR2 și CDR3 al xi155D5LC așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:224, 226 și, respectiv, 228;
- n. un lanț greu CDR1, CDR2 și CDR3 al zu155D5HC așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:152, 154 și respectiv 156 și un lanț ușor CDR1, CDR2 și CDR3 al zu155D5LC-3 așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:242, 244 și respectiv 246, zu155D5LC-4 așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:248, 250 și respectiv 252, zu155D5LC-5 așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:254, 256 și respectiv 258, respectiv, zu155D5LC-6 conform SEQ ID NO: 260, 262 și respectiv 264, zu155D5LC-7 conform SEQ ID NO: 266, 268 și respectiv 270, zu155D5LC-huVK2-40 conform SEQ ID NO 278, 280 și, respectiv, 282, zu155D5LC-huVK4-1, așa cum este prezentat ca SEQ ID NO 290, 292 și respectiv 294, zu155D5LC-huVK6-21, așa cum este prezentat ca SEQ ID NO 296, 298 și 300, respectiv, zu155D5LC-huVK6D-41

aşa cum este prezentat ca SEQ ID NO:302, 304 şi respectiv 306; sau zu155D5LC-huVK7-3-Glu81 aşa cum este prezentat ca SEQ ID NO:308, 310 şi respectiv 312;

o. un lanţ greu CDR1, CDR2 şi CDR3 al xi1E4HC aşa cum este prezentat ca SEQ ID NO:164, 166 şi respectiv 168 şi un lanţ uşor CDR1, CDR2 şi CDR3 al xi1E4LC aşa cum este prezentat ca SEQ ID NO:320, 322 şi, respectiv, 324;

p. un lanţ greu CDR1, CDR2 şi CDR3 al zu1E4HC, aşa cum este prezentat ca SEQ ID NO:170, 172 şi respectiv 174, şi un lanţ uşor CDR1, CDR2 şi CDR3 al zu1E4LC-CXXA aşa cum este prezentat ca SEQ ID NO:332, 334 şi, respectiv, 336;

q. un lanţ greu CDR1, CDR2 şi CDR3 al xi166B3HC aşa cum este prezentat ca SEQ ID NO:212, 214 şi respectiv 216 şi un lanţ uşor CDR1, CDR2 şi CDR3 al xi166B3LC aşa cum este prezentat ca SEQ ID NO:386, 388, respectiv 390; sau

r. un lanţ greu CDR1, CDR2 şi CDR3 al zu166B3HC, aşa cum este prezentat ca SEQ ID NO:218, 220 şi respectiv 222, şi un lanţ uşor CDR1, CDR2 şi CDR3 al zu166B3LC-CXXA, aşa cum este prezentat ca SEQ ID NO:398, 400 şi, respectiv, 402.

În unele aspecte, cancerul este un cancer care exprimă TEM1 şi imunoglobulina conjugată este un conjugat Cys80 TEM1-fluorofor sau un conjugat CY80 TEM1-clolorant fluorescent care cuprinde:

a. o regiune variabilă a lanţului greu având o secvenţă de aminoacizi cel puţin 90% identică cu aminoacizii 20-139 din xi1-55-2HC (SEQ ID NO:56) şi o regiune variabilă a lanţului uşor având o secvenţă de aminoacizi cel puţin 90% identică la aminoacizii 20-129 din xi1-55-2LC (SEQ ID NO:108);

b. o regiune variabilă a lanţului greu, aşa cum este prezentată ca aminoacizii 20-139 din xi1-55-2HC (SEQ ID NO:56) şi o regiune variabilă a lanţului uşor, aşa cum este prezentată ca aminoacizii 20-129 din xi1-55-2LC (SECV. ID NR: 108); sau

c. un lanţ greu CDR1, CDR2 şi CDR3 al xi1-55-2HC aşa cum este prezentat ca SEQ ID NO:158, 160 şi respectiv 162 şi un lanţ uşor CDR1, CDR2 şi CDR3 al xi1-55-2LC aşa cum este prezentat ca SEQ ID NO:314, 316 şi respectiv 318.

În unele aspecte, cancerul este un cancer care exprimă MSLN şi imunoglobulina conjugată este un conjugat Cys80 MSLN-fluorofor sau un conjugat Cys80 MSLN-clolorant fluorescent care cuprinde:

a. o regiune variabilă a lanţului greu având o secvenţă de aminoacizi cel puţin 90% identică cu aminoacizii 20-142 a xi33O11HC (SEQ ID NO:62) şi o regiune variabilă a lanţului uşor având o secvenţă de aminoacizi cel puţin 90% identică cu aminoacizii 20 -131 din xi33O11LC (SEQ ID NO:116);

b. o regiune variabilă a lanţului greu având o secvenţă de aminoacizi cel puţin 90% identică cu aminoacizii 20-145 din zu33O11HC (SEQ ID NO:64) şi o regiune variabilă a lanţului uşor având o secvenţă de aminoacizi cel puţin 90% identică cu aminoacizii 20 -131 din zu33O11LC-CXXA (SEQ ID NO:120) sau zu33O11LC-CXXI (SEQ ID NO:122);

c. o regiune variabilă a lanţului greu având o secvenţă de aminoacizi cel puţin 90% identică cu aminoacizii 20-137 a xi324O5HC (SEQ ID NO:66) şi o regiune variabilă a lanţului uşor având o secvenţă de aminoacizi cel puţin 90% identică cu aminoacizii 20 -127 din xi324O5LC (SEQ ID NO:124);

d. o regiune variabilă a lanţului greu având o secvenţă de aminoacizi cel puţin 90% identică cu aminoacizii 20-137 a xi178F16HC (SEQ ID NO:68) şi o regiune variabilă a lanţului uşor având o secvenţă de aminoacizi cel puţin 90% identică cu aminoacizii 20 -127 din xi178F16LC (SEQ ID NO:126);

e. o regiune variabilă a lanţului greu având o secvenţă de aminoacizi cel puţin 90% identică cu aminoacizii 20-132 a xi237N18HC (SEQ ID NO:70) şi o regiune variabilă a lanţului uşor având o secvenţă de aminoacizi cel puţin 90% identică cu aminoacizii 20 -127 din xi237N18LC (SEQ ID NO:128);

f. o regiune variabilă a lanţului greu având o secvenţă de aminoacizi cel puţin 90% identică cu aminoacizii 20-137 a xi383I18HC (SEQ ID NO:72) şi o regiune variabilă a lanţului uşor având o secvenţă de aminoacizi cel puţin 90% identică cu aminoacizii 20 -127 din xi383I18LC (SEQ ID NO:130);

g. o regiune variabilă a lanţului greu, aşa cum este prezentată ca aminoacizii 20-142 din xi33O11HC (SEQ ID NO:62) şi o regiune variabilă a lanţului uşor, aşa cum este prezentată ca aminoacizii 20-131 din xi33O11LC (SEQ ID NO:116);

h. o regiune variabilă a lanţului greu, aşa cum este prezentată ca aminoacizii 20-145 din zu33O11HC (SEQ ID NO:64) şi o regiune variabilă a lanţului uşor, aşa cum este prezentată ca aminoacizii 20-131 din zu33O11LC-CXXA (SEQ ID NO:120) sau zu33O11LC-CXXI (SEQ ID NO:122);

i. o regiune variabilă a lanţului greu, aşa cum este prezentată ca aminoacizii 20-137 din xi324O5HC (SEQ ID NO:66) şi o regiune variabilă a lanţului uşor, aşa cum este prezentată ca aminoacizii 20-127 din xi324O5LC (SEQ ID NO:124);

j. o regiune variabilă a lanţului greu, aşa cum este prezentată ca aminoacizii 20-137 din xi178F16HC (SEQ ID NO:68) şi o regiune variabilă a lanţului uşor, aşa cum este prezentată ca aminoacizii 20-127 din xi178F16LC (SEQ ID NO:126);

k. o regiune variabilă a lanțului greu, așa cum este prezentată ca aminoacizii 20-132 din xi237N18HC (SEQ ID NO:70) și o regiune variabilă a lanțului ușor, așa cum este prezentată ca aminoacizii 20-127 din xi237N18LC (SEQ ID NO:128);

l. o regiune variabilă a lanțului greu, așa cum este prezentată ca aminoacizii 20-137 din xi383I18HC (SEQ ID NO:72) și o regiune variabilă a lanțului ușor, așa cum este prezentată ca aminoacizii 20-127 din xi383I18LC (SEQ ID NO:130);

m. un lanț greu CDR1, CDR2 și CDR3 al xi33O11HC așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:176, 178 și respectiv 180, și un lanț ușor CDR1, CDR2 și CDR3 al xi33O11LC așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:338, 340 și respectiv, 342;

n. un lanț greu CDR1, CDR2 și CDR3 al zu33O11HC, așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:182, 184 și respectiv 186, și un lanț ușor CDR1, CDR2 și CDR3 al zu33O11LC-CXXA, așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:350, 352 și respectiv 354 sau zu33O11LC-CXXI așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:356, 358 și respectiv 360;

o. un lanț greu CDR1, CDR2 și CDR3 al xi324O5HC așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:188, 190 și respectiv 192 și un lanț ușor CDR1, CDR2 și CDR3 al xi324O5LC așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:362, 364 și, respectiv, 366;

p. un lanț greu CDR1, CDR2 și CDR3 al xi178F16HC așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:194, 196 și respectiv 198 și un lanț ușor CDR1, CDR2 și CDR3 al xi178F16LC așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:368, 370 și, respectiv, 372;

q. un lanț greu CDR1, CDR2 și CDR3 al xi237N18HC așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:200, 202 și respectiv 204 și un lanț ușor CDR1, CDR2 și CDR3 al xi237N18LC așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:374, 376 și, respectiv, 378; sau

r. un lanț greu CDR1, CDR2 și CDR3 al xi383I18HC așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:206, 208 și respectiv 210 și un lanț ușor CDR1, CDR2 și CDR3 al xi383I18LC așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:380, 382, respectiv 384.

Exemple de fluorofori pentru conjugarea cu imunoglobulina includ, de exemplu, IRDye-800CW.

Metodele pot cuprinde administrarea imunoglobulinei conjugate la subiect sau contactarea eșantionului biologic cu imunoglobulina conjugată și detectarea legării imunoglobulinei conjugate la un antigen (CA9, TEM1 sau MSLN) prezent la subiect sau, respectiv, în eșantionul biologic. Metodele adecvate de detectare includ, de exemplu, imagistica fluorescență. Detectarea legării imunoglobulinei conjugate de antigen (de exemplu, prin emisia unui semnal fluorescent) este indicativă a cancerului.

Compoziții farmaceutice

De asemenea, aici sunt furnizate compoziții farmaceutice. În unele variante de realizare, compozițiile farmaceutice pot cuprinde oricare dintre imunoglobulinele dezvoltate aici. În unele variante de realizare, compozițiile farmaceutice pot cuprinde oricare dintre imunoglobulinele conjugate dezvoltate aici.

Administrarea unei imunoglobuline conjugate în conformitate cu metodele de tratament sau diagnostic descrise aici poate fi prin orice mijloace cunoscute în domeniu.

Regiuni variabile ale lanțurilor ușoare pentru utilizare în imunoglobuline conjugate

Dezvăluite aici sunt regiunile variabile ale lanțului ușor pentru utilizare într-o imunoglobulină conjugată, regiunea variabilă a lanțului ușor având o cisteină în poziția aminoacidului 80 ("Cys80") și un reziduu de aminoacizi altul decât Phe, Lys sau Cys în poziția aminoacizilor 83, în care Cys80 este neimperecheat. În unele aspecte, aminoacidul altul decât Phe, Lys sau Cys în poziția 83 este un polar sau hidrofob.

În aspectele preferate, lanțul ușor are un motiv Cys80-Xaa₁-Xaa₂-Xaa₃, în care Xaa₃ este un alt aminoacid decât Phe, Lys sau Cys.

Regiunile variabile ale lanțului ușor adecvat includ, de exemplu, o regiune variabilă a lanțului ușor kappa. Regiunea variabilă a lanțului ușor este derivată de la iepure. În unele aspecte, Cys80 poate fi prezent în regiunea variabilă a lanțului ușor nativ al imunoglobulinei de iepure. Iepuri exemplificatori din care poate fi derivată o regiune variabilă a lanțului ușor având un Cys80 includ, dar nu se limitează la, *Oryctolagus cuniculus*. În unele aspecte, de exemplu, regiunea variabilă a lanțului ușor poate fi derivată de la un iepure alb din Noua Zeelandă (NZW). În alte aspecte, regiunea variabilă a lanțului ușor poate fi derivată de la un iepure b9.

Cys80 poate fi neacoperit, poate fi implicat într-o legătură disulfură intramoleculară sau intermoleculară sau poate avea o cisteină de limită.

În unele aspecte, regiunea variabilă a lanțului ușor poate fi chimerizată. În alte aspecte, regiunea variabilă a lanțului ușor poate fi umanizată.

Regiunea variabilă a lanțului ușor poate cuprinde, consta din sau consta în esență din:

a. o regiune variabilă a lanțului ușor având o secvență de aminoacizi cel puțin 90% identică cu aminoacizii 20-130 din xi155D5LC (SEQ ID NO:78);

- b. o regiune variabilă a lanțului ușor având o secvență de aminoacizi cel puțin 90% identică cu aminoacizii 20-130 din zu155D5LC-3 (SEQ ID NO:84), zu155D5LC-4 (SEQ ID NO:86), zu155D5LC-5 (SEQ ID NO:88), zu155D5LC-6 (SEQ ID NO:90), zu155D5LC-7 (SEQ ID NO:92), zu155D5LC-huVK2-40 (SEQ ID NO:96), zu155D5LC-huVK4-1 (SEQ ID NO:100), zu155D5LC-huVK6-21 (SEQ ID NO:102), zu155D5LC-huVK6D-41 (SEQ ID NO:104); sau zu155D5LC-huVK7-3-Glu81 (SEQ ID NO:106);
- c. o regiune variabilă a lanțului ușor având o secvență de aminoacizi cel puțin 90% identică cu aminoacizii 20-130 din xi1E4LC (SEQ ID NO:110);
- d. o regiune variabilă a lanțului ușor având o secvență de aminoacizi cel puțin 90% identică cu aminoacizii 20-130 din zu1E4LC-CXXA (SEQ ID NO:114);
- e. o regiune variabilă a lanțului ușor având o secvență de aminoacizi cel puțin 90% identică cu aminoacizii 20-130 din xi166B3LC (SEQ ID NO:132);
- f. o regiune variabilă a lanțului ușor având o secvență de aminoacizi cel puțin 90% identică cu aminoacizii 20-130 din zu166B3LC-CXXA (SEQ ID NO:136);
- g. o regiune variabilă a lanțului ușor având o secvență de aminoacizi cel puțin 90% identică cu aminoacizii 20-129 din xi1-55-2LC (SEQ ID NO:108);
- h. o regiune variabilă a lanțului ușor având o secvență de aminoacizi cel puțin 90% identică cu aminoacizii 20-131 ai xi33O11LC (SEQ ID NO:116);
- i. o regiune variabilă a lanțului ușor având o secvență de aminoacizi cel puțin 90% identică cu aminoacizii 20-131 din zu33O11LC-CXXA (SEQ ID NO:120) sau zu33O11LC-CXXI (SEQ ID NO:122);
- j. o regiune variabilă a lanțului ușor având o secvență de aminoacizi cel puțin 90% identică cu aminoacizii 20-127 din xi324O5LC (SEQ ID NO:124);
- k. o regiune variabilă a lanțului ușor având o secvență de aminoacizi cel puțin 90% identică cu aminoacizii 20-127 din xi178F16LC (SEQ ID NO:126);
- l. o regiune variabilă a lanțului ușor având o secvență de aminoacizi cel puțin 90% identică cu aminoacizii 20-127 din xi237N18LC (SEQ ID NO:128); sau
- m. o regiune variabilă a lanțului ușor având o secvență de aminoacizi cel puțin 90% identică cu aminoacizii 20-127 din xi383I18LC (SEQ ID NO:130).
- 30 *Molecule de acid nucleic care codifică imunoglobuline și celule gazdă cuprinzând aceleași*
- De asemenea, aici sunt furnizate molecule de acid nucleic care codifică o imunoglobulină conform prezentei invenții. În unele aspecte, moleculele de acid nucleic codifică o imunoglobulină care cuprinde o regiune variabilă a lanțului greu și o regiune variabilă a lanțului ușor, regiunea variabilă a lanțului ușor având o cisteină în poziția 80 ("Cys80") și un aminoacid altul decât Phe, Lys, sau Cys în poziția 83. În unele variante de realizare, aminoacidul altul decât Phe, Lys sau Cys în poziția 83 este polar sau hidrofob.
- Moleculele de acid nucleic dezvăluite pot codifica o imunoglobulină care se poate lega imunospecific de CA9 uman. În unele variante de realizare, molecula de acid nucleic codifică:
- a. o regiune variabilă a lanțului greu având o secvență de aminoacizi cel puțin 90% identică cu aminoacizii 20-141 din xil55D5HC (SEQ ID NO:52) și o regiune variabilă a lanțului ușor având o secvență de aminoacizi cel puțin 90% identică cu aminoacizii 20-130 din xil55D5LC (SEQ ID NO:78);
- b. o regiune variabilă a lanțului greu având o secvență de aminoacizi cel puțin 90% identică cu aminoacizii 20-144 din zul55D5HC (SEQ ID NO:54) și o regiune variabilă a lanțului ușor având o secvență de aminoacizi cel puțin 90% identică cu aminoacizii 20-130 din zu155D5LC-3 (SEQ ID NO:84), zu155D5LC-4 (SEQ ID NO:86), zu155D5LC-5 (SEQ ID NO:88), zu155D5LC-6 (SEQ ID NO:90), zu155D5LC-7 (SEQ ID NO:92), zu155D5LC-huVK2-40 (SEQ ID NO:96), zu155D5LC-huVK4-1 (SEQ ID NO:100), zu 155D5LC-huVK6-21 (SEQ ID NO:102), zu155D5LC- huVK6D-41 (SEQ ID NO:104); sau zu155D5LC-huVK7-3-Glu81 (SEQ ID NO:106);
- c. o regiune variabilă a lanțului greu având o secvență de aminoacizi cel puțin 90% identică cu aminoacizii 20-138 din xilE4HC (SEQ ID NO:58) și o regiune variabilă a lanțului ușor având o secvență de aminoacizi cel puțin 90% identică cu aminoacizii 20-130 din xilE4LC (SEQ ID NO:110);
- d. o regiune variabilă a lanțului greu având o secvență de aminoacizi cel puțin 90% identică cu aminoacizii 20-140 din zulE4HC (SEQ ID NO:60) și o regiune variabilă a lanțului ușor având o secvență de aminoacizi cel puțin 90% identică cu aminoacizii 20-130 din zu1E4LC-CXXA (SEQ ID NO:114);
- e. o regiune variabilă a lanțului greu având o secvență de aminoacizi cel puțin 90% identică cu aminoacizii 20-142 din xil66B3HC (SEQ ID NO:74) și o regiune variabilă a lanțului ușor având o secvență de aminoacizi cel puțin 90% identică cu aminoacizii 20-130 din xi166B3LC (SEQ ID NO:132); sau
- f. o regiune variabilă a lanțului greu având o secvență de aminoacizi cel puțin 90% identică cu aminoacizii 20-145 din zu166B3HC (SEQ ID NO:76) și o regiune variabilă a lanțului ușor având o

secvență de aminoacizi cel puțin 90% identică cu aminoacizii 20-130 din zu166B3LC-CXXA (SEQ ID NO:136).

În unele variante de realizare, molecula de acid nucleic codifică:

- a. o regiune variabilă a lanțului greu, așa cum este prezentată ca aminoacizii 20-141 din xi155D5HC (SEQ ID NO:52) și o regiune variabilă a lanțului ușor, așa cum este prezentată ca aminoacizii 20-130 din xi155D5LC (SEQ ID NO:78);
- b. o regiune variabilă a lanțului greu, așa cum este prezentată ca aminoacizii 20-144 din zu155D5HC (SEQ ID NO:54) și o regiune variabilă a lanțului ușor, așa cum este prezentată ca aminoacizii 20-130 din zu155D5LC-3 (SEQ ID NO:84), zu155D5LC-4 (SEQ ID NO:86), zu155D5LC-5 (SEQ ID NO:88), zu155D5LC-6 (SEQ ID NO:90), zu155D5LC-7 (SEQ ID NO:92), zu155D5LC-huVK2-40 (SEQ ID NO:96), zu155D5LC-huVK4-1 (SEQ ID NO:100), zu155D5LC-huVK6-21 (SEQ ID NO:102), zu155D5LC-huVK6D-41 (SEQ ID NO:104); sau zu155D5LC-huVK7-3-Glu81 (SEQ ID NO:106);
- c. o regiune variabilă a lanțului greu, așa cum este prezentată ca aminoacizii 20-138 din xi1E4HC (SEQ ID NO:58) și o regiune variabilă a lanțului ușor, așa cum este prezentată ca aminoacizii 20-130 din xi1E4LC (SEQ ID NO:110);
- d. o regiune variabilă a lanțului greu, așa cum este prezentată ca aminoacizii 20-140 din zu1E4HC (SEQ ID NO:60) și o regiune variabilă a lanțului ușor, așa cum este prezentată ca aminoacizii 20-130 din zu1E4LC-CXXA (SEQ ID NO:114);
- e. o regiune variabilă a lanțului greu, așa cum este prezentată ca aminoacizii 20-142 din xi166B3HC (SEQ ID NO:74) și o regiune variabilă a lanțului ușor, așa cum este prezentată ca aminoacizii 20-130 din xi166B3LC (SEQ ID NO:132); sau
- f. o regiune variabilă a lanțului greu, așa cum este prezentată ca aminoacizii 20-145 din zu166B3HC (SEQ ID NO:76) și o regiune variabilă a lanțului ușor, așa cum este prezentată ca aminoacizii 20-130 din zu166B3LC-CXXA (SEQ ID NO:136).

În unele variante de realizare, molecula de acid nucleic codifică:

- a. un lanț greu CDR1, CDR2 și CDR3 al xi155D5HC așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:146, 148 și respectiv 150 și lanț ușor CDR1, CDR2 și CDR3 al xi155D5LC așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:224, 226, respectiv 228;
- b. un lanț greu CDR1, CDR2 și CDR3 al zu155D5HC așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:152, 154 și respectiv 156 și un lanț ușor CDR1, CDR2 și CDR3 al zu155D5LC-3 așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:242, 244 și respectiv 246, zu155D5LC-4 așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:248, 250 și respectiv 252, zu155D5LC-5 așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:254, 256 și respectiv 258, respectiv, zu155D5LC-6 așa cum este prezentat ca SEQ ID NR: 260, 262 și respectiv 264, zu155D5LC-7 așa cum este prezentat ca SEQ ID NR: 266, 268 și respectiv 270, zu155D5LC-huVK2-40 conform SEQ ID NO 278, 280 și, respectiv, 282, zu155D5LC-huVK4-1, așa cum este prezentat ca SEQ ID NO 290, 292 și respectiv 294, zu155D5LC-huVK6-21, așa cum este prezentat ca SEQ ID NO 296, 298 și 300, respectiv, zu155D5LC-huVK6D-41 așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:302, 304 și respectiv 306; sau zu155D5LC-huVK7-3-Glu81 așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:308, 310 și respectiv 312;
- c. un lanț greu CDR1, CDR2 și CDR3 al xi1E4HC așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:164, 166 și respectiv 168 și un lanț ușor CDR1, CDR2 și CDR3 al xi1E4LC așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:320, 322 și, respectiv, 324;
- d. un lanț greu CDR1, CDR2 și CDR3 al zu1E4HC, așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:170, 172 și respectiv 174, și un lanț ușor CDR1, CDR2 și CDR3 al zu1E4LC-CXXA așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:332, 334 și, respectiv, 336;
- e. un lanț greu CDR1, CDR2 și CDR3 al xi166B3HC așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:212, 214 și respectiv 216 și un lanț ușor CDR1, CDR2 și CDR3 al xi166B3LC așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:386, 388, respectiv 390; sau
- f. un lanț greu CDR1, CDR2 și CDR3 al zu166B3HC, așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:218, 220 și respectiv 222, și un lanț ușor CDR1, CDR2 și CDR3 al zu166B3LC-CXXA, așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:398, 400 și, respectiv, 402.

Moleculele de acid nucleic dezvăluite pot codifica o imunoglobulină care se poate lega imunospecific de TEM1 uman. În unele variante de realizare, molecula de acid nucleic codifică o regiune variabilă a lanțului greu având o secvență de aminoacizi cel puțin 90% identică cu aminoacizii 20-139 din xi1-55-2HC (SEQ ID NO:56) și o regiune variabilă a lanțului ușor având o secvență de aminoacizi cel puțin 90% identică cu aminoacizii 20-129 din xi1-55-2LC (SEQ ID NO:108). În unele variante de realizare, molecula de acid nucleic codifică o regiune variabilă a lanțului greu, așa cum este prezentată ca aminoacizii 20-139 din xi1-55-2HC (SEQ ID NO:56) și o regiune variabilă a lanțului ușor așa cum este prezentată ca aminoacizii 20-129 din xi1-55-2LC (SEQ ID NO:108). În unele variante de realizare, molecula de acid nucleic codifică un lanț greu CDR1, CDR2 și CDR3 al xi1-55-2HC, așa cum este

prezentat ca SEQ ID NO:158, 160 și respectiv 162, și un lanț ușor CDR1, CDR2 și CDR3 al xi1-55-2LC așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:314, 316 și respectiv 318.

Moleculele de acid nucleic dezvăluite pot codifica o imunoglobulină care se poate lega imunospecific de MSLN uman. În unele variante de realizare, molecula de acid nucleic codifică:

- 5 a. o regiune variabilă a lanțului greu având o secvență de aminoacizi cel puțin 90% identică cu aminoacizii 20-142 a xi33O11HC (SEQ ID NO:62) și o regiune variabilă a lanțului ușor având o secvență de aminoacizi cel puțin 90% identică cu aminoacizii 20 -131 din xi33O11LC (SEQ ID NO:116);
- b. o regiune variabilă a lanțului greu având o secvență de aminoacizi cel puțin 90% identică cu aminoacizii 20-145 din zu33O11HC (SEQ ID NO:64) și o regiune variabilă a lanțului ușor având o
- 10 secvență de aminoacizi cel puțin 90% identică cu aminoacizii 20 -131 din zu33O11LC-CXXA (SEQ ID NO:120) sau zu33O11LC-CXXI (SEQ ID NO:122);
- c. o regiune variabilă a lanțului greu având o secvență de aminoacizi cel puțin 90% identică cu aminoacizii 20-137 a xi324O5HC (SEQ ID NO:66) și o regiune variabilă a lanțului ușor având o secvență de aminoacizi cel puțin 90% identică cu aminoacizii 20 -127 din xi324O5LC (SEQ ID NO:124);
- 15 d. o regiune variabilă a lanțului greu având o secvență de aminoacizi cel puțin 90% identică cu aminoacizii 20-137 a xi178F16HC (SEQ ID NO:68) și o regiune variabilă a lanțului ușor având o secvență de aminoacizi cel puțin 90% identică cu aminoacizii 20 -127 din xi178F16LC (SEQ ID NO:126);
- e. o regiune variabilă a lanțului greu având o secvență de aminoacizi cel puțin 90% identică cu
- 20 aminoacizii 20-132 a xi237N18HC (SEQ ID NO:70) și o regiune variabilă a lanțului ușor având o secvență de aminoacizi cel puțin 90% identică cu aminoacizii 20 -127 din xi237N18LC (SEQ ID NO:128); sau
- f. o regiune variabilă a lanțului greu având o secvență de aminoacizi cel puțin 90% identică cu aminoacizii 20-137 a xi383I18HC (SEQ ID NO:72) și o regiune variabilă a lanțului ușor având o secvență
- 25 de aminoacizi cel puțin 90% identică cu aminoacizii 20 -127 din xi383I18LC (SEQ ID NO:130).

În unele variante de realizare, molecula de acid nucleic codifică:

- a. o regiune variabilă a lanțului greu, așa cum este prezentată ca aminoacizii 20-142 din xi33O11HC (SEQ ID NO:62) și o regiune variabilă a lanțului ușor, așa cum este prezentată ca aminoacizii 20-131 din xi33O11LC (SEQ ID NO:116);
- 30 b. o regiune variabilă a lanțului greu, așa cum este prezentată ca aminoacizii 20-145 din zu33O11HC (SEQ ID NO:64) și o regiune variabilă a lanțului ușor, așa cum este prezentată ca aminoacizii 20-131 din zu33O11LC-CXXA (SEQ ID NO:120) sau zu33O11LC-CXXI (SEQ ID NO:122);
- c. o regiune variabilă a lanțului greu, așa cum este prezentată ca aminoacizii 20-137 din
- 35 xi324O5HC (SEQ ID NO:66) și o regiune variabilă a lanțului ușor, așa cum este prezentată ca aminoacizii 20-127 din xi324O5LC (SEQ ID NO:124);
- d. o regiune variabilă a lanțului greu, așa cum este prezentată ca aminoacizii 20-137 din xi178F16HC (SEQ ID NO:68) și o regiune variabilă a lanțului ușor, așa cum este prezentată ca aminoacizii 20-127 din xi178F16LC (SEQ ID NO:126);
- 40 e. o regiune variabilă a lanțului greu, așa cum este prezentată ca aminoacizii 20-132 din xi237N18HC (SEQ ID NO:70) și o regiune variabilă a lanțului ușor, așa cum este prezentată ca aminoacizii 20-127 din xi237N18LC (SEQ ID NO:128); sau
- f. o regiune variabilă a lanțului greu, așa cum este prezentată ca aminoacizii 20-137 din
- 45 xi383I18HC (SEQ ID NO:72) și o regiune variabilă a lanțului ușor, așa cum este prezentată ca aminoacizii 20-127 din xi383I18LC (SEQ ID NO:130).

În unele variante de realizare, molecula de acid nucleic codifică:

- a. un lanț greu CDR1, CDR2 și CDR3 al xi33O11HC așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:176, 178 și respectiv 180, și un lanț ușor CDR1, CDR2 și CDR3 al xi33O11LC așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:338, 340 și respectiv, 342;
- 50 b. un lanț greu CDR1, CDR2 și CDR3 al zu33O11HC, așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:182, 184 și respectiv 186, și un lanț ușor CDR1, CDR2 și CDR3 al zu33O11LC-CXXA, așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:350, 352 și respectiv 354 sau zu33O11LC-CXXI așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:356, 358 și respectiv 360;
- c. un lanț greu CDR1, CDR2 și CDR3 al xi324O5HC așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:188, 190 și respectiv 192 și un lanț ușor CDR1, CDR2 și CDR3 al xi324O5LC așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:362, 364 și, respectiv, 366;
- 55 d. un lanț greu CDR1, CDR2 și CDR3 al xi178F16HC așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:194, 196 și respectiv 198 și un lanț ușor CDR1, CDR2 și CDR3 al xi178F16LC așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:368, 370 și, respectiv, 372;

e. un lanț greu CDR1, CDR2 și CDR3 al xi237N18HC așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:200, 202 și respectiv 204 și un lanț ușor CDR1, CDR2 și CDR3 al xi237N18LC așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:374, 376 și, respectiv, 378; sau

f. un lanț greu CDR1, CDR2 și CDR3 al xi383I18HC așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:206, 208 și respectiv 210 și un lanț ușor CDR1, CDR2 și CDR3 al xi383I18LC așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:380, 382, respectiv 384.

De asemenea, sunt dezvăluite celulele gazdă cuprinzând oricare dintre moleculele de acid nucleic dezvăluite. Celulele gazdă adecvate includ, dar nu se limitează la acestea, celule de mamifere, celule bacteriene, celule de drojdie, celule de insecte, pentru a numi doar câteva.

Următoarele exemple sunt furnizate pentru a descrie în continuare unele dintre variante de realizare dezvăluite aici. Exemplele sunt destinate să ilustreze, nu să limiteze, variantele de realizare dezvăluite.

EXEMPLE

Exemplul 1 - Metode Exemplificatoare

Generarea de mAbs de iepure specific TEM1 uman (endosialin/CD248)

Imunizarea iepurelui: Pentru a genera mAbs de iepure specific TEM1 uman (hTEM1), a fost preparată o proteină de fuziune Fc de domeniu de șoarece extracelular endosialină umană („endosialină umană/domeniu extracelular TE M1 fuzionat cu IgG2b Fc de șoarece”). Domeniul extracelular al hTEM1 a fost clonat în cadrul EcoRI/HpaI la pEF6-EK-IgG2b, care conținea un sit de clivare enterokinază urmat de fragmentul IgG2b Fc gamma murin. Celulele CHO-K1 au fost transfectate cu acest construct și selectate cu 5 μg/ml blasticidină. TEM1-Fc secretat a fost electroforizat pe un gel PAGE 4-12% și colorat Coomassie, urmat de excizia benzilor. Feliile de gel au fost emulsionate în adjuvant complet/incomplet și injectate în iepuri albi din Noua Zeelandă la fiecare 3 până la 4 săptămâni, patru injecții. Splina de la un iepure care prezintă cele mai bune titruri împotriva hTEM1, evaluată de ELISA, a fost recoltată pentru generarea de hibridoame.

Generarea de hibridoame: Fuziunile au fost efectuate după cum urmează: celule de splină ($1,5 \times 10^8$) de iepuri imunizați și de la partenerul de fuziune 240E 1-1-2 au fost fuzionate la un raport de 2:1 cu 50% PEG 4000 (EM Science, Cherry Hill, NJ) la 37°C în mediu fără ser. Celulele au fost placate în plăci de microtitrare cu 48 de godeuri, la aproximativ 2×10^5 celule de splină pe godeu, în mediu cu 15% FCS. După 72 de ore, s-a adăugat hipoxantină-aminopterin-timidină (HAT). Mediul a fost schimbat la fiecare 5-6 zile. Supernatanții au fost examinați de ELISA pentru prezența anticorpului specific pentru TEM-1 folosind plăci acoperite cu TEM1-Fc și controlați împotriva Fc de șoarece. Supernatanții din hibridome au fost selectați pentru reactivitatea hTEM1 prin ELISA și clona 1-55-2 a fost aleasă pentru clonarea recombinantă.

Amplificarea regiunilor variabile ale lanțului ușor și greu anti-hTEM1 1-55-2: ARN a fost izolat din hibridomul de iepure 1-55-2 folosind mini kitul RNeasy (Qiagen, Valencia, CA). Două μg de ARN au fost utilizate pentru RT-PCR folosind sistemul SuperScript III One-Step RT-PCR cu Platinum Taq High Fidelity (Invitrogen). Fragmentele de lanț greu variabil de iepure și fragmente de gene ale lanțului ușor cu lungime completă au fost amplificate folosind perechile de primer N02937/N02898 și respectiv N02937/N02347 (Tabelul 1). Parametrii de ciclu pentru amplificarea RT-PCR au fost după cum urmează: 55°C 30 min; 94°C 2 min; 30 de cicluri de (94°C 15 sec, 55°C 30 sec, 68°C 1 min); 68°C 2 min.

Aceste produse PCR au fost ulterior utilizate într-o a doua rundă PCR pentru a amplifica fragmente susceptibile de a genera IgG-uri de iepure chimerice/umane folosind perechile de primer N02416/N02761 și N02417/N02764 (Tabelul 1). Parametrii ciclului pentru a doua rundă PCR au fost după cum urmează: 94°C timp de 2 minute; 30 de cicluri de (94°C 30 sec, 55°C 30 sec, 68°C 1 min); 68°C 2 min,

Tabelul 1. Primeri utilizate pentru RT-PCR și clonarea anti-hTEM1 1-55-2

Cod Primer	Secvență primer	Fragment
N02937	GATCAAGCTTGCCGCCACCATGGGCTGGTCCTGCATCATCCTGTT TCTGGTGGCGGCCGCCACCGGCGTGCACTCC (SEQ ID NO:1)	Iepure VH
N02898	GTGCCTTTGGCTGGCCTGARGAGAYGGTGACCAGGGTGCC (SEQ ID NO:2)	Iepure VH
N02937	GATCAAGCTTGCCGCCACCATGGGCTGGTCCTGCATCATCCTGTT TCTGGTGGCGGCCGCCACCGGCGTGCACTCC (SEQ ID NO:3)	Iepure LC
N02347	GATCGGCGCGCCTCACTTGCCGGGGCTCCGG (SEQ ID NO:4)	Iepure LC
N02416	GCCACCGGCGTGCACTCCCAGTCGGTGRAGGAGTCCRGGGG	xi rb-hu HC

	(SEQ ID NO:5)	
N02761	GGGCCCTTGGTGGATGCTGARGAGAYGGTGACCAGGGTGCC (SEQ ID NO:6)	xi rb-hu HC
N02417	GCCACCGGCGTGCACTCCGAGCTCGTGATGACCCAGACTCCA (SEQ ID NO:7)	xi rb-hu LC
N02764	AGCCACAGTTCGTTTGACCSACCACCTCGGTCCC (SEQ ID NO:8)	xi rb-hu LC

Produsele PCR au fost apoi separate prin electroforeză într-un gel de agaroză. Produsele PCR având dimensiunile moleculare corecte pentru produsele VL și VH au fost purificate prin QIAquick® Gel Extraction Kit (Qiagen, Valencia, CA) și clonate așa cum este descris mai jos.

5 Generarea de mAbs de iepure specifică CA9 uman

Imunizarea iepurelui: Pentru a genera anticorpi de iepure specifici pentru CA9 uman, s-a generat recombinant domeniul extracelular CA9 uman („domeniul extracelular CA9 uman” sau „CA9-ECD”). Doi iepuri b9 au fost imunizați utilizând CA9-ECD. Pe scurt, iepurii au fost injectați subcutanat cu antigene la fiecare 21 de zile. Fiecare iepure a primit 400 µg de CA9-ECD și Adjuvant Complet Freund (FCA) în prima injecție și 200 µg de CA9-ECD și Adjuvant Incomplet Freund (FIA) în injecțiile ulterioare. Sangerarea pre și testare au fost colectate pentru testarea titrării anticorpilor.

10 Sangele pre- și post-imunizare a fost testat pentru legarea CA9 folosind un test imunosorbent legat de enzime (ELISA) așa cum este descris aici. Sângerările au fost diluate în serie și adăugate la microplăcile acoperite cu proteină CA9-ECD. Când titrul a atins 1:15.000 după patru injecții, iepurii au fost în cele din urmă injectați prin injecție intravenoasă de 400 µg de CA9-ECD fără adjuvant. Splinele de iepure au fost colectate la o săptămână după injectarea finală. Au fost colectate până la 100 ml sângerări de exsanguinare în prezența anti-coagulantului și limfocitele din splină și ganglionii limfatici au fost izolate de la fiecare iepure.

20 Generarea de hibridome: Splenocitele de iepure au fost rapid dezghețate, centrifugate la 1200 rpm la temperatura camerei timp de 5 minute și resuspendate în cIMDM plus 10% FBS conținând 100 µg/ml DNază. Celulele au fost stimulate cu 2,5 µg/ml mitogen de pokeweed la 37°C timp de cel puțin 1 oră. După stimulare, celulele au fost centrifugate la 1200 rpm la temperatura camerei timp de 5 minute și resuspendate în mediu proaspăt. Numărul de celule și viabilitatea au fost determinate.

25 Celulele partenere de fuziune CBF7 au fost decongelate și cultivate la 37°C cu 5% CO₂ timp de o săptămână înainte de fuziune. O cantitate adecvată de splenocite de iepure și celule partenere de fuziune CBF7 au fost amestecate la raportul dorit (1:1,55 ~ 1:4) în tuburi de 50 ml. Amestecul de celule a fost centrifugat la 1000 rpm la temperatura camerei timp de 5 min și spălat de două ori cu 20 ml mediu de fuziune CytoPulse rece (CPFM Formula C: CytoPulse Sciences # LCM-C) la 4°C. Celulele au fost resuspendate în CPFM la 10⁶ celule/ml.

30 Aparatul de fuziune celulară CytoPulse CEEF-50 (CytoPulse Sciences) a fost utilizat pentru fuziune. Un volum adecvat de celule a fost mutat în camera de fuziune și fuziunea a fost efectuată prin activarea conexiunii de înaltă tensiune. După fuziune, celulele au fost incubate în cameră la temperatura camerei timp de 5 minute, resuspendate ușor în mediu post-fuziune (RPMI1640 cu 10% FBS, conținând glutamat, piruvat, aminoacizi neesențiali, β-mercaptoetanol, penicilină, streptomycină, și fără Roșu Fenol)

35 și apoi transferat într-un balon. Camera a fost spălată cu același volum de mediu post-fuziune pentru a obține celule suplimentare. Celulele au fost incubate la temperatura camerei timp de 25 min și apoi peste noapte la 37°C, 5% CO₂.

40 La o zi după fuziune, celulele au fost diluate în mediu de însămânțare pre-încălzit (cIMDM plus 10% FBS conținând IX hipoxantină-aminopterin-timidină) la densitatea dorită (35.000 celule/ml) și placcate la 200 µl/godeu în microplăci cu 96 de godeuri. Plăcile au fost incubate la 37°C, 5% CO₂ și alimentat cu mediu proaspăt în fiecare săptămână timp de 3-4 săptămâni.

Screening-ul mAbs anti-CA9: celulele B din splenocite de iepure au fost fuzionate cu celulele partenere de fuziune CBF7 pentru a genera hibridome așa cum este descris aici. La patru săptămâni după placarea celulelor, supernatanții din culturi individuale de hibridom au fost colectați și selectați utilizând un ELISA specific CA9. Plăcile de testare (Greiner Bio-One High Binding 384-well clear plate, cat # 655081) au fost acoperite cu 1 µg/ml CA9 ECD peste noapte la 4°C și blocate cu Tampon de Testare IX (PBS plus 1% BSA, conținând 0,05% Tween-20). Apoi, 25 µl/godeu de supernatanți și martori au fost adăugați la plăcile blocate și incubate peste noapte la 4°C. Plăcile de testare au fost spălate de trei ori și 25 µl/godeu de anticorpi secundari (IgG anti-soarece de capră conjugat cu HRP, Jackson # 115-035-146) diluate 1:10.000 în Tampon de Testare au fost adăugate plăcilor. După incubare la temperatura camerei timp de o oră, plăcile de testare au fost spălate de trei ori și 25 µl/godeu de substrat TMB (KPL # 52-000-04) au fost adăugate plăcilor. După incubare la temperatura camerei timp de 5 min, se adaugă 25 µl/godeu de soluție de stopare IX (1:10 H₂SO₄, VWR #EM-SX1244-75). Absorbanța eșantionului la 450 nm a fost

măsurată utilizând cititorul de plăci Paradigm (Beckman). Loviturile pozitive din ecranul primar au fost confirmate de un al doilea ELISA specific CA9.

Clonarea și mutageneza

- 5 Amplificarea regiunilor VH și VK de mAbs CA9 și hTEM1: Celulele de hibridom care secretă mAbs de iepure de intere au fost lizate pentru a extrage ARN. ARN a fost apoi utilizat pentru amplificarea ADN-ului kappa variabil (VK) și regiunile variabile ale lanțului greu (VH) utilizând metoda reacției în lanț a transcriptazei inverse-polimerază (RT-PCR). O sută până la 10.000 de celule de hibridom cultivate au fost spălate cu PBS rece cu gheață și lizate prin adăugarea a 100 μl de soluție de lizare/legare (Ambion, 8540G5) și pipetare. Celulele lizate au fost rapid înghețate pe gheață carbonică. ARN-ul a fost izolat cu Ambion RNAqueous Kit conform procedurii de fabricație. Aproximativ 5 ng ARN-uri au fost
- 10 supuse primei runde de RT-PCR folosind primerii enumerați în Tabelul 2 în fiecare reacție.

Tabelul 2. Primeri utilizați pentru prima rundă de RT-PCR

Rabb.VHA1.F	5'-CAGTCGCTGCTCGAGTCCGGGGGT-3' (SEQ ID NO:9)
Rabb.VHB1.F	5'-CTCTGGCACAGGAGCTC-3' (SEQ ID NO:10)
Rabb.IgM_CH1.R	5'-GGAGACGAGCGGGTACAGAGT-3' (SEQ ID NO:11)
Rabb.IgG Hinge.R	5'-CGTGGGCTTGCTGCATGTCTG-3' (SEQ ID NO:12)
Rabb.VK.F	5'-GTGATGACCCAGACTCCA-3' (SEQ ID NO:13)
Rabb.VK1B4.R	5'-ACAGTCACCCCTATTGAAGCTCTGG-3' (SEQ ID NO:14)
Rabb.VK2B4.R	5'-GCAGTCACCCCTGTTGAAGCTCTG-3' (SEQ ID NO:15)

- 15 Parametrii de ciclu pentru amplificarea RT-PCR au fost după cum urmează: 55°C 30 min; 95°C 2 min; 30 de cicluri de (94°C 1 min, 54°C 50 sec, 68°C 1,5 min); 68°C 10 min.

Produsele din prima rundă RT-PCR au fost supuse unei a doua runde de amplificare PCR în reacție separată pentru lanțul greu și lanțul ușor, folosind primerii enumerați în Tabelul 3.

Tabelul 3. Primeri utilizați pentru a doua rundă de amplificare PCR

Lanț Greu	
ldr-Rabb.VHA1.F	gccaccggcggtgcaactccCAGTCGGTGRAGGAGTCCRGGGG (SEQ ID NO:16)
R-Rb-VH1-hugamma	gggcccttggtgtagcTGARGAGAYGGTGACCAGGGTGCC (SEQ ID NO:17)
Lanț Ușor	
ldr-Rabb.VK.F	gccaccggcggtgcaactccGAGCTCGTGATGACCCAGACTCCA (SEQ ID NO:18)
R-Rb-VK1m-hukappa	agccacagttcgTTTGATCTCCAGCTCGGTCCC (SEQ ID NO:19)
R-Rb-VK2-hu-kappa	agccacagttcgTTTGATTTCACATTGGTGCC (SEQ ID NO:20)
R-Rb-VK3-hu-kappa	agccacagttcgTTTGACSAACCTCGGTCCC (SEQ ID NO:21)

- 20 Parametrii ciclului pentru a doua rundă de amplificare PCR au fost după cum urmează: 95°C 5 min; 40 de cicluri de (94°C 1 min, 54°C 50 sec, 68°C 1,5 min); 68°C 10 min; 4°C Înmuiați.

- 25 Produsele PCR au fost apoi separate prin electroforeză pe gel de agaroză. Produsele PCR având dimensiunile moleculare corecte pentru produsele VL și VH au fost purificate prin QIAquick® Gel Extraction Kit (Qiagen, Valencia, CA), iar fragmentele au fost subclonate într-o plasmidă de expresie conținând o regiune constantă gama (Cy) sau kappa (CK) umană folosind un kit de clonare InFusion HD (Clontech). Toate clonele au fost secvențiate pentru a confirma prezența și fidelitatea inserțiilor.

- 30 Sinteza genelor: Domenii VH umanizate și domenii VK zu155D5LC-1, -huVK1-39, -huVK2-40, -huVK3-11, -huVK4-1, -huVK5-2, -huVK6-21, -huVK6D-41, -huVK7-3, zu1E4LC-1 și zu166B3LC-1 au fost optimizate cu codoni pentru expresie în celulele umane și au fost sintetizate de ADN 2.0. Domeniile variabile au fost sintetizate cu o secvență Kozak și o secvență lider Ig și au inclus 15 perechi de baze la capetele 5' și 3' omoloage sitului de clonare din cadrul vectorului de subclonare. După excizia

din vectorul ADN 2.0, fragmentele au fost subclonate într-o plasmidă de expresie conținând o regiune Cy sau Ck umană folosind un kit de clonare InFusion HD. Toate clonele au fost secvențiate pentru a confirma prezența și fidelitatea inserțiilor.

- 5 QuikChange: Mutageneza domeniilor VK optimizate cu codoni au fost realizate folosind QuikChange XL de la Stratagene conform protocolului producătorului. Toate clonele au fost secvențiate pentru a confirma prezența mutației.

Cultură de celule

- 10 Transfecție și generare stabilă a liniei celulare: cu o zi înainte de transfecție, celulele 293F au fost însemănțate la $6,0 \times 10^5$ celule/ml în mediu 293FreeStyle (Thermo Fisher Scientific) într-un balon agitat și incubate la 37°C, 8% CO₂, cu agitare la 125 rpm. În ziua transfecției, celulele au fost însemănțate la 1×10^6 celule/ml ca mai sus. Celulele au fost transfectate folosind PEI (25 kDa, liniar; Polysciences) sau ExpiFectamine (Thermo Fisher Scientific). Pentru transfecțiile PEI, 166,7 ng plasmidă HC, 166,7 ng plasmidă LC, 2,2 μg PEI și 50 μl OptiPro (Thermo Fisher Scientific) pe ml de celule transfectate au fost incubate timp de 15 minute la 22°C. ADN: Amestecul PEI a fost adăugat la celule în timp ce se agită și
- 15 incubat la 37°C, 8% CO₂, agitând la 125 rpm. După 48-72 ore, celulele au fost hrănite la o concentrație finală de 10 g/l Yeastolate (BD Biosciences), acid valeric 5 mM (Sigma Aldrich) și 1:100 CD Concentrat de Lipide (Thermo Fisher Scientific).

- 20 Pentru fiecare ml de celule care trebuie transfectate cu ExpiFectamine, 333,3 ng plasmidă HC și 333,3 ng plasmidă LC au fost incubate timp de 10 minute în 50 μl Opti-MEM (Thermo Fisher Scientific). La fel, 2,67 μl ExpiFectamine au fost incubate în 50 μl Opti-MEM. Soluția ExpiFectamine a fost adăugată la amestecul de ADN și incubată timp de 30 min la 22°C. ADN: Amestecul ExpiFectamine a fost adăugat la celule în timp ce turbionară și se incubează la 37°C, 8% CO₂, sub agitare la 125 rpm. A doua zi, s-au adăugat la transfecție 3 μl de amplificator 1 și 30 μl de amplificator 2 pe ml de celule, continuând să se incubeze încă 7 sau 10 zile, în funcție de densitatea celulară.

- 25 Piscinele stabile care exprimă anticorpi au fost selectate prin adăugarea a 3 ml de transfectanți la 12 ml DMEM într-un balon T75 cu 5 μg/ml blasticidină și 400 μg/ml zeocină (Thermo Fisher Scientific) la una sau trei zile după transfecție. După ce celulele rezistente la medicamente au crescut până la confluență, mediul a fost înlocuit cu mediul de expresie FreeStyle 293. După 24 sau 48 de ore, celulele au fost dislocate fizic atingând vasul (tripsinizare avut ca rezultat viabilitate scăzută; datele nu sunt prezentate) și apoi au fost însemănțate la 6×10^5 celule/ml în 30 ml mediu de expresie FreeStyle 293 într-un flacon cu agitare de 125 ml. Culturile au fost incubate la 37°C în 8% CO₂, cu agitare la 125 rpm.

Producția de mAb: Producția de anticorpi din bazine stabile a fost realizată prin una dintre cele două metode:

- 35 1. Bazine de linie celulară transfectate stabil au fost însemănțate la 0,6 până la 1×10^6 celule/ml în mediu 293FreeStyle. La două zile după ce cultura a atins o densitate de 1×10^6 celule/ml, culturile au fost hrănite așa cum este descris aici; sau

- 40 2. Bazinele de linie celulară transfectate stabil au fost centrifugate la 1000 rpm într-o centrifugă Beckman Allegra 6 timp de 5 minute. Supernatantul a fost îndepărtat și celulele au fost resuspendate în 1 l mediu expi293 (Gibco) la $0,5-0,8 \times 10^6$ celule/ml într-un balon de agitare de 2,8 l. Celulele au fost incubate la 37°C, 8% CO₂, sub agitare la 125 rpm.

Pentru ambele metode, culturile au fost incubate la 37°C în 8% CO₂, cu agitare la 125 rpm, timp de 7-10 zile, în funcție de când viabilitatea celulară a scăzut la aproximativ 50%, timp în care au fost centrifugate culturi timp de 1 oră la 8000 rpm într-un rotor Beckman JLA8.1000. Supernatantul a fost apoi filtrat printr-un filtru PES de 0,2 μm și depozitat la 4°C sau -20°C până la purificare.

purificarea mAb

- 45 Purificarea anticorpilor prin cromatografie de afinitate cu proteina A: Folosind un AKTA Explorer (GE Healthcare), o coloană de proteină A (GE Healthcare) a fost echilibrată cu 10 volume de coloane (CV) de 20 mM fosfat de sodiu, 10 mM EDTA, pH 7,2. Eșantionul a fost apoi încărcat, urmată de spălarea materialului nelegat cu 10 CV de tampon de echilibrare. Eșantionul a fost eluat folosind 5 CV de glicină 0,1 M pH 2,9. Frațiunile care conțin mAb au fost reunite și dializate în tampon fosfat Dulbecco (DPBS) folosind un MWCO 20K Slide-A-Lyzer (Thermo Fisher Scientific).

- 50 Decaparea cisteinei: Folosind un AKTA Explorator (GE Healthcare), o coloană de proteină A (GE Healthcare) a fost echilibrată cu 10 CV de 20 mM fosfat de sodiu, 10 mM EDTA, pH 7,2 (tampon de echilibrare). Eșantionul a fost apoi încărcat, urmată de spălarea materialului nelegat cu 10 CV de tampon de echilibrare. Coloana a fost spălată cu 16 CV de fosfat de sodiu 20 mM, 10 mM EDTA, 5 mM cisteină, pH 7,2 la 0,5 ml/min timp de 16 ore la 4°C pentru a îndepărta grupul de acoperire. Coloana a fost apoi spălată cu 60 CV de 20 mM Tris, pH 7,5 la 0,5 ml/min timp de 60 de ore la 4°C. Eșantionul a fost eluat folosind 5 CV de glicină 0,1 M pH 2,9 și imediat neutralizat folosind 5% volum 2M Tris, pH 9,0. Frațiile care conțin mAb au fost reunite și dializate în DPBS folosind un MWCO 20K Slide-A-Lyzer (Thermo Fisher Scientific).

Analize de mapare a cisteinilării LC-MS/MS și a legăturilor disulfurice

mAb a fost schimbat cu tampon în 50 mM tampon de bicarbonat de amoniu, pH 7,8 folosind o coloană de desalinizare Zeba spin (Thermo-Fisher). Concentrația a fost ajustată la 1 mg/ml și RapiGest (Waters) a fost adăugat la 0,1%. mAb a fost apoi digerat cu Glu-C (New England BioLabs) (25:1 gr/gr) la 37°C timp de 4 ore, urmat de digestie cu Asp-N (New England BioLabs) (25:1 gr/gr) la 37°C timp de 18 ore. După digestie, s-a adăugat acid trifluoroacetic 5% (TFA) la 0,5% și s-a incubat la 37°C timp de 90 min. Eșantionul a fost centrifugat la 13.000 rpm timp de 30 min pentru îndepărtarea peletelor și analizat prin LC-MS/MS utilizând metodologia MS^E în a doua fază de ionizare. Metodologia MS^E folosește o tensiune ridicată mai degrabă decât o tensiune fixă în a doua fază de ionizare pentru a genera un profil de ioni mai complet. Eșantioanele au fost analizate utilizând un spectrometru de masă Waters Acquity UPLC și Q-ToF Premier. Eșantioanele au fost injectate într-o coloană Waters BEH 300 C18, 1,7 mm dimensiunea porilor, 2,1 x 100 mm, eluate din coloană cu o echilibrare de 3 min la 97% din faza mobilă A (0,1% acid formic în H₂O), gradient liniar de 55 min (3-45% fază mobilă B (0,1% acid formic în acetonitril), un gradient liniar de 5 minute (45% -90% fază mobilă B), o fază izocratică de 5 minute (90% fază mobilă B), un gradient liniar de 5 minute (90% -3% fază mobilă B) și o reechilibrare de 5 minute în 97% fază mobilă A, la 0,05 ml/min. Spectrometrul de masă Q-ToF a fost utilizat în ion pozitiv, în modul V, cu detecție în intervalul 200-2000 m/z. Parametrii sursei au fost după cum urmează: tensiunea capilară, 3,0 kV, tensiunea conului de eșantionare, 40 V; temperatura sursei, 120°C; temperatura de desolvatare, 250°C; debit de gaz de desolvatare, 600 l/oră. Standardul de referință pentru masa Lockspray a fost glu-fib. Metoda MS^E a fost după cum urmează: timp de achiziție, 3-70 minute; interval de date, 200-2000m/z; timp de scanare, 1,5 sec; expresie, energie redusă 6V, creștere energie înaltă de la 10-30V.

Agregarea anticorpilor a fost analizată prin metoda de cromatografie lichidă de înaltă performanță (SEC-HPLC), excluzând dimensiunea, folosind un Agilent 1100. mAb a fost diluat la 1 mg/ml în DPBS. Anticorpul (20 μl) a fost injectat pe o coloană de protecție TSKgel SuperSW (4,6 mm x 3,5 cm, dimensiunea porilor de 4 μm, Tosoh Bioscience), urmată de o coloană TSKgel SuperSW3000 (4,6 mm x 30 cm, dimensiunea porilor de 4 μm), eluată din coloană cu 0,1 M PBS conținând 0,15 M NaCl și 0,05% NaN₃, la pH 7,4, la un debit de 0,3 ml/min timp de 20 min. Toate datele au fost analizate utilizând software-ul Agilent ChemStation. Procentul de agregare a fost calculat ca $[PA_{\text{agregat}}/PA_{\text{total}}] * 100$, unde PA = zona de vârf integrată.

Analiza UPLC/ESI-MS a conjugării maleimidă-biotină: mAb

Anticorpii purificați au fost diluați la 1 mg/ml în DPBS (eșantioanele au fost lăsate la concentrația inițială dacă au fost sub 1,0 mg/ml). Maleimidă-PEG2-Biotină ((mal)-PEG2-Biotină) (Thermo Fisher Scientific) a fost dizolvată în DPBS pentru a produce o soluție stoc 20 mM, urmată de diluare la 1 mM în DPBS. Mal-PEG2-Biotina a fost adăugată la 1 ml de mAb decapat la un raport de conjugare 5:1 și incubată la 22°C cu rotire ușoară timp de 2 ore. Reacția a fost desalinizată utilizând o coloană de desalinizare Zeba spin. mAb-ii au fost apoi deglicozilate folosind PNGaza F (New England BioLabs). S-a adăugat tampon G7 (10 μl) și PNGaza F (2 μl) la mAb (90 μl). Reacția a fost incubată într-un cuptor cu microunde Discover (CEM) timp de 2 cicluri: 1) putere cu microunde 10 W, 37°C, 10 min, urmată de o pauză de 5 minute; și 2) putere cu microunde 2 W, 37°C, 10 min. O porțiune a eșantionului a fost redusă prin adăugarea de ditiotritol (DTT) la o concentrație finală de 20 mM, urmată de incubare la 60°C timp de 3 min.

Eșantioanele au fost apoi analizate utilizând un spectrometru de masă Waters Acquity UPLC și Q-ToF Premier. Eșantioanele (0,5-2 μg fiecare) au fost injectate pe o coloană de micro-desalinizare MassPrep la 65°C, eluată din coloană cu o echilibrare de 5 minute în 95% din faza mobilă A, un gradient de 10 minute (5-90% B), și o reechilibrare de 10 min în 95% din faza mobilă A, la 0,05 ml/min. Faza mobilă A a fost 0,1% acid formic în apă. Faza mobilă B a fost 0,1% acid formic în acetonitril. Spectrometrul de masă Q-ToF a fost utilizat în ion pozitiv, în modul V, cu detectare în intervalul 500-4000 m/z. Parametrii sursei au fost după cum urmează: tensiunea capilară, 2,25 kV (anticorp intact)-2,50 kV (anticorp redus); tensiunea conului de eșantionare, 65,0 V (anticorp intact) sau 50,0 V (anticorp redus); temperatura sursei, 100°C; temperatura de desolvatare, 250°C; debit de gaz de desolvatare, 550 l/oră. Varful proteinei a fost deconvoluat utilizând funcția MassLynx MaxEnt 1. Eficiența conjugării a fost calculată ca $[I_{\text{biotiniat}}/(I_{\text{biotiniat}}+I_{\text{nemodificat}})]*100$ din spectrul de masă deconvolut, unde I = intensitatea maximă a masei.

Analiza BIAcore a mAb: afinitate antigenică

Concentrațiile de anticorpi au fost ajustate pentru a genera un semnal de 30-40 RU atunci când sunt legate de antigen. mAb-ii umanizați purificați prin cromatografie standard de afinitate cu proteină A sau prin metoda de decapare au fost injectați pe un senzor IgG antiuman pe un BIAcore T100 (GE Healthcare) timp de 1 min la un debit de 10 μl/min. Suprafața senzorului a fost spălată prin injectarea tamponului HBS-P timp de 1 min la un debit de 50 μl/min. Pentru a înregistra asocierea antigenului cu mAb capturat, a fost injectată o serie de concentrații crescânde de antigen timp de 60 sec, la un debit de 50 μl/min. Disocierea antigenului a fost monitorizată timp de 30 de minute la același debit. Suprafața senzorului a fost regenerată prin injectarea a 3 M MgCl₂ timp de 1 min și apoi 30 sec la un debit de 30

μ l/min. Sensogramele au fost analizate cu software-ul de evaluare Biacore T100 utilizand un model de legare Langmuir 1:1.

Preparat bivalent/bispecific Fab

Fragmentele Fab derivate din mAb au fost preparate separat folosind papaină imobilizată, urmată de izolarea fragmentelor Fab pure din Fc/mAb nedigerat utilizând cromatografia Proteină A. Maleimido-PEG4-azida a fost sintetizată prin combinarea NHS-maleimidă și azido-PEG4-amină în DMSO timp de 1 oră într-un raport molar 1:1. NHS nereacționat a fost stins prin adăugarea de tampon Tris-HCl pentru a preveni homodimerizarea. Fab-urile au fost conjugate fie cu maleimido-PEG4-azidă, fie cu maleimido-PEG4-dibenzociclooctină (DBCO) la un raport molar 5:1 de maleimidă: Fab și au reacționat timp de 4 ore la 22°C. Fragmentele Fab modificate au fost desalinizate de două ori în DPBS pentru a îndepărta toate produsele nereacționate, iar fragmentele Fab au fost combinate la un raport molar de 1:1 la 2 mg/ml concentrație finală și lăsate să formeze dimeri peste noapte la 22°C. Reacția a fost analizată prin SDS-PAGE și eficiența dimerizării a fost estimată la 20%. Preparatul dimer a fost purificat din monomer nereacționat prin cromatografie cu filtrare pe gel S-200.

Analiza octetului bivalent/bispecific

CA9 uman biotinitat a fost capturat pe varfurile streptavidinei Biosenzorului (Pall) timp de 4 minute. După incubarea în PBS timp de 2 minute, vârfulurile au fost incubate cu Fabs bivalent/bispecific, mAb singur sau Fab singur timp de 5 min. După incubarea în PBS timp de 2 minute, vârfulurile au fost incubate cu endosialină umană/TEM-1 timp de 5 minute. În cele din urmă, vârfulurile au fost incubate în PBS pentru încă 2 minute. Proteina de asociere și disociere de vârfuluri a fost măsurată pe tot parcursul.

Exemplu 2 - conjugarea Cys80

Obiectiv

Tehnologiile de conjugare specifice locului sunt de dorit pentru a produce un produs omogen cu un raport medicament-anticorp (DAR) definit. Domeniul V_K al unui mAb de iepure, cum ar fi cel derivat din *Oryctolagus cuniculus*, poate conține o cisteină în poziția 80 (denumită „Cys80”) (FIG. 1A) și regiunea C_K poate conține o cisteină în poziția 171 („Cys171”) (FIG. 1B). Modelarea in-silico a prezis că Cys80 și Cys171 ar putea forma o legătură disulfură, deoarece se prevede că cei doi atomi de S se află la o distanță de aproximativ 1,6 Å (FIG. 2A). mAb-ii umani au reziduuri de prolină, serină sau alanină în poziția 80 (FIG. 1A) și serină în poziția 171 (FIG. 1B), astfel nu există o punte disulfură între regiunea variabilă și cea constantă (FIG. 2B).

Structura cristalină cea mai apropiată de secvențele V_K și C_K de iepure sau umane a fost identificată utilizând baza de date BLAST pdb și utilizată ca șablon pentru modelarea structurii 155D5 mAb. Modelele au fost generate folosind instrumentul „Build Homology Models” al Discovery Studio (Accelrys). A fost selectat modelul cu cea mai mică energie totală, tastat cu câmpul de forță CHARMM, iar energia a fost minimizată în continuare prin două runde de minimizare a energiei folosind instrumentul „Minimizare”. Buclele CDR au fost apoi rafinate folosind instrumentul "Model Anticorp Loops". A fost selectat modelul cu cea mai mică energie totală, tastat cu câmpul de forță CHARMM, iar energia a fost minimizată în continuare ca mai sus. Aproximarea Cys80 și Cys171 (FIG. 2A) prezice că aceste cisteine pot forma o legătură disulfură. Instrumentul „Build Mutants” a fost utilizat pentru a reprezenta această legătură disulfură.

Deoarece legăturile disulfură sunt critice pentru menținerea integrității structurale secundare și terțiare, care la rândul său este necesară pentru activitatea biologică a unui anticorp, a fost important să se demonstreze dacă legătura Cys80-Cys171 prevăzută a existat de fapt. Prin urmare, s-au efectuat experimente *ad hoc* care au demonstrat fără echivoc că mAb-ii de iepure conțin o astfel de legătură (Tabelul 4).

Tabelul 4. Demonstrarea existenței legăturii disulfură Cys80-Cys171

Secvența Peptidică (poziție)	Masa prevăzută (Da)-	Masa observată (Da)
DCTYNLSSTLSLTK (170-183) (SEQ ID NO:22)	1545,7465	Neobservat
FTLTITGVQCD (71-81) (SEQ ID NO:23)	1197,582	Neobservat
DCTYNLSSTLSLTK = FTLTITGVQCD (SEQ ID NO:22) (SEQ ID NO:23) (peptide legate de disulfură ca mai sus)	2741,3285	2740,2659
Analiza LC-MS/MS a fost efectuată pe un digest Glu-C/Asp-N al iepurelui 155D5 mAb (de la iepurele NZW). Au fost găsite numai mase corespunzătoare cys80-cys171 legate de disulfură, indicând faptul că cys80 formează o legătură disulfură cu cys171 la IgG de iepure. O analiză similară a fost efectuată folosind 1-55-2 mAb (de la iepure b9).		

Un mAb chimerizat specie-om se face prin fuziunea dintre: i) regiunea variabilă din specia în care a fost generat mAb; și ii) regiunea constantă umană. Acest proces se numește chimerizare. Un mAb

umanizat este alcătuit în principal din regiuni umane variabile și constante, cu excepția acelor reziduuri necesare pentru legarea antigenului, care provin din aceeași specie a gazdei din care a fost generat mAb. Acest proces se numește umanizare. Pentru a proiecta mAb-uri chimerizați sau umanizați, prin care mAb-ii au fost generați la gazde aparținând speciei *Oryctolagus cuniculus*, toate domeniile constante, precum și majoritatea regiunilor variabile (dacă sunt umanizate) au fost înlocuite genetic cu variabila umană și secvențele constante umane. După chimerizare sau umanizare, Cys80 din Vk nu mai formează o legătură disulfică cu poziția 171 în Cκ (FIG. 2C) și, prin urmare, este neîmperecheată.

Familiiile Vk de iepure NZW germline au o cisteină în poziția 80 așa cum se arată în FIG. 3 (regiunile CDR au fost șterse și cadrele (FWR) 1, 2 și 3 au fost aliniate).

Descoperirea și caracterizarea unei cisteine nepereche în poziția 80

Regiunile constante de iepure de 155D5 și 1E4 (anti-CA9), 1-55-2 (anti-hTEM1), precum și 33011 (anti-MSLN), toate conținând Cys80 și generate așa cum este descris în Exemplul 1, au fost înlocuite cu regiunile constante umane ale unui IgG1k pentru a genera mAb chimerizat iepure/om, așa cum este descris în altă parte aici. Mai exact, regiunea VH a iepurelui 155D5 a fost fuzionată cu regiunea Cγ umană pentru a genera xi155D5HC și regiunea Vγ de iepure a 155D5 a fost fuzionată cu regiunea Cκ umană pentru a genera xi155D5LC. 155D5 mAb de iepure/uman chimerizat cu Cys80 neîmperecheat este denumit aici ca xi155D5.

Regiunea VH de 1-55-2 a fost fuzionată cu regiunea Cγ umană pentru a genera xi1-55-2H, iar regiunea Vk de iepure de 1-55-2 a fost fuzionată cu regiunea Cκ umană pentru a genera xi1-55-2LC. 1-55-2 mAb de iepure/uman chimerizat cu Cys80 neîmperecheat este denumit aici ca xi1-55-2.

Regiunea VH a iepurelui din 1E4 a fost fuzionată cu regiunea Cγ umană pentru a genera xi1E4HC, iar regiunea Vk a iepurelui din 1E4 a fost fuzionată cu regiunea Cκ umană pentru a genera xi1E4LC. 1E4 mAb de iepure/uman chimerizat cu Cys80 neîmperecheat este denumit aici ca xi1E4.

Regiunea VH a iepurelui din 33011 a fost fuzionată cu regiunea Cγ umană pentru a genera xi33011HC, iar regiunea Vk a iepurelui din 33011 a fost fuzionată cu regiunea Cκ umană pentru a genera xi33011LC. 33011 mAb de iepure/uman chimerizat (xi33011) cu Cys80 neîmperecheat este denumit aici ca xi33011.

Deoarece Cys171 a fost substituit cu Ser171 în timpul chimerizării, anticorpii chimerizați (xi155D5, xi1-55-2, xi1E4 și xi33011) conțineau o cisteină nepereche în poziția 80 din Vk (denumită „Cys80”). Când s-a redus folosind condiții dure (20 mM DTT la 60°C timp de 5 minute), masa moleculară (masa) lanțului ușor mAb xi155D5 purificat cu proteină A a fost de 23.382 Da (FIG. 4A). Cu toate acestea, când este supus unor condiții de reducere ușoare (100 uM DTT, RT, 30 min), masa a crescut cu 120 Da (FIG. 4B). Această creștere a masei a sugerat că Cys80 ar putea forma o legătură disulfică cu o cisteină liberă, denumită cisteină "de acoperire". Această structură moleculară, care rezultă dintr-o reacție numită „cisteinilare”, este denumită Cys80 „de acoperire”. Pentru a confirma această ipoteză, xi155D5 mAb a fost digerat cu Asp-N și Glu-C și au fost analizate masele peptidelor. Analiza spectrometriei de masă a fragmentelor de peptide corespunzătoare reziduurilor 71 până la Cys80 (FTLTITGVQC) (SEQ ID NO:24) a indicat o greutate moleculară crescută cu 119 Da (Tabelul 5), confirmând astfel că Cys80 a fost acoperit.

Tabelul 5. Spectrometrie de masă a fragmentelor 71-Cys80 ale peptidei xi155D5

Secvența peptidică	Masă de fragment (Da)	Masa observată (Da)	Δ masă (Da)
FTLTITGVQC (SEQ ID NO:24)	1082,555	1201,5544	118,9994
TLTITGVQC (SEQ ID NO:25)	935,4866	1054,4946	119,008
LTITGVQC (SEQ ID NO:26)	834,4389	953,4397	119,0008
TITGVQC (SEQ ID NO:27)	721,3549	840,3552	119,0003
ITGVQC (SEQ ID NO:28)	620,3072	739,3067	118,9995
TGVQC (SEQ ID NO:29)	507,2231	626,2235	119,0004
GVQC (SEQ ID NO:30)	405,47	525,1809	119,7109
QC (SEQ ID NO:31)	249,28	369,0883	119,8083

Deoarece lipsa legăturii disulfică Cys80-Cys171 ar fi putut duce la instabilitatea anticorpilor, întreruperea legării antigenului sau la ambele, au fost efectuate teste de stabilitate a anticorpilor și legare

la antigen. Stabilitatea xi155D5 a fost testată utilizând un test SE-HPLC. Această analiză testează dacă lipsa legăturii disulfură Cys80-Cys171 ar putea duce la agregare (datorită posibilelor legături intermoleculare Cys80-Cys80) sau degradare (datorită sensibilității crescute la proteaze). Anticorpul purificat la 1 mg/ml în IX PBS a fost depozitat la -80°C sau 37°C timp de 1 săptămână. Zece μ l de xi155D5 au fost injectate pe o coloană SuperSW3000 (TOSOH Biosciences, 4,6 mm X 30 cm, dimensiunea particulelor de 4 μ m) echipată cu o coloană de gardă TSKgel 4,6 mm X 3,5 cm în linie la un debit la 0,3 ml/min cu 0,1 M fosfat de sodiu, 0,15 M NaCl, 0,05% NaN₃ ca fază mobilă. Nu s-a observat nicio modificare semnificativă a agregării între cele două condiții de depozitare (FIG. 5A și 5B). Nivelul de agregare a fost în intervalul 3-4% și, prin urmare, în intervalul normal al unei IgG1 umane tipice (datele nu sunt prezentate). Au fost observate produse de degradare reduse sau deloc, în orice condiții de depozitare (FIG. 5). Aceste rezultate sugerează că xi155D5 care nu are legătura disulfură Cys80-Cys171 este o proteină stabilă în condițiile de depozitare testate.

Pentru a determina dacă chimerizarea și, prin urmare, pierderea legăturii disulfură Cys80-Cys171, rezultă în perturbări structurale care duc la pierderea legării antigenului, afinitatea de legare a mAbs 155D5, xi155D5, 1-55-2 și xi1-55-2 pe suprafață, a fost evaluată rezonanța plasmonică. Ligand biotinitat (biotin-hTEMI pentru 1-55-2, biotină-CA9 pentru 155D5) a fost capturat pe un cip acoperit cu biotină CAP BIAcore (GE Healthcare, Piscataway, NJ) folosind HBS-EP ca tampon de rulare. Nivelurile finale de captare a antigenului au fost 130 RU și respectiv 280 RU pentru biotina-TEM1 și biotina-CA9. Diluțiile seriale de anticorp (120 μ l de 0-50 nM) au fost trecute peste cipul acoperit cu ligand. Disocierea a fost observată timp de 25 de minute. Suprafața cipului a fost regenerată cu 6 M GuHCl, 250 mM NaOH. Sensogramele au fost dublu referențiate și parametrii cinetici au fost determinați utilizând software-ul BIAEvaluations (ver. 4.1). Sa observat o pierdere mică sau deloc de afinitate de legare datorită chimerizării a două mAb diferite (Tabelul 6), sugerând că lipsa legăturii disulfură Cys80-Cys171 nu duce la întreruperea regiunii de legare.

Tabelul 6. Constantele cinetice ale mAbilor chimerizați și de iepure

mAb	k_a ($M^{-1} sec^{-1}$)	k_d ($M^{-1} sec^{-1}$)	K_D (M)
1-55-2	$3,7 \times 10^6$	$5,8 \times 10^{-5}$	$1,5 \times 10^{-11}$
xi1-55-2	$1,5 \times 10^6$	$7,1 \times 10^{-5}$	$4,6 \times 10^{-11}$
155D5	$5,1 \times 10^5$	$2,1 \times 10^{-5}$	$4,1 \times 10^{-11}$
xi155D5	$4,6 \times 10^5$	$2,4 \times 10^{-5}$	$5,1 \times 10^{-11}$

Evaluarea utilității Cys80 pentru conjugările agenților funcționali

După ce sa stabilit că lipsa legăturii disulfură Cys80-Cys171 nu duce la perturbații structurale, a fost explorată posibilitatea înlocuirii cisteinei de acoperire cu un compus reactiv la tiol. O grupare reactivă la tiol poate fi atașată la un linker, care la rândul său poate fi atașat la o moleculă de utilitate diagnostică sau terapeutică, denumită aici „agent funcțional”. Agenții funcționali pot include fluorofori, coloranți fluorescenți, polipeptide, imunoglobuline, antibiotice, acizi nucleici, radionuclizi, linkeri chimici, molecule mici (cum ar fi agenții chimioterapeutici), chelatori, lipide și medicamente.

Pentru a substitui cisteina de acoperire cu un agent funcțional, cisteina de acoperire a fost mai întâi îndepărtată. Expunerea mAb purificat la condiții de reducere ar putea rupe legătura disulfură dintre Cys80 și cisteina de acoperire, denumită aici „decapare”. Cu toate acestea, condiții de reducere suboptime, de exemplu condiții de reducere dure, ar putea, de asemenea, rupe legăturile disulfură inter și intra-lanț, compromițând astfel structura și activitatea mAb. Prin urmare, a fost dezvoltată o metodă de decapare care implică îndepărtarea cisteinei de acoperire utilizând o reducere ușoară, urmată de reoxidare cu tampon Triscontaining care nu modifică structura și activitatea mAb, permițând totuși îndepărtarea cisteinei de acoperire. Un număr de agenți de reducere au fost inițial evaluați, inclusiv glutathion redus, cisteină, TCEP și DTT. Glutathionul nu a îndepărtat în mod eficient cisteina de acoperire (datele nu sunt prezentate). Atât TDT cat și TCEP au eliminat în mod eficient cisteina, dar concentrațiile mai mari au dus, de asemenea, la ruperea aproape completă a disulfurilor inter-lanț și, probabil, și a unor disulfuri intra-lanț (date neprezentate). Cisteina de reducere ușoară a îndepărtat eficient cisteina de acoperire și a fost observată doar o ruptură limitată între lanțuri. Reoxidare a fost examinată folosind tampon fosfat, tampon Tris, și oxidant puternic $CuSO_4$. Nu s-a observat nici o reoxidare a disulfurilor inter-lanț cu tampon fosfat, în timp ce $CuSO_4$ a reformat în mod eficient și rapid disulfurile, dar nu a fost evaluat în continuare, datorită toxicității sale inerente în comparație cu Tris. Condițiile optimizate au fost adaptate la un format de coloană pentru a permite purificarea secvențială și decaparea din materie primă. Cu această metodă, anticorpusul a fost legat de rășina proteinei A și incubat cu debit limitat (0,5 ml/min) cu un tampon conținând 5 mM cisteină timp de 16 ore pentru a reduce (rupe) legătura disulfură Cys80-cisteină, urmată de spălare cu o tampon conținând Tris fără cisteină timp de 60 de ore pentru a îndepărta cisteinele eliberate prin acest tratament și a reoxida orice legături reduse disulfură între lanțuri. ApA a fost apoi eluată într-un tampon cu glicină cu pH scăzut. Într-un experiment exemplar prin care metoda de decapare a fost aplicată la xi155D5, s-a determinat masa mAb purificat neredus și s-a găsit decapat ~99% din mAb, așa cum s-a demonstrat prin scăderea masei echivalentă cu două cisteine libere (FIG. 6A și 6B). Testul fără tiol a confirmat prezența a două grupări tiol pe mAb, demonstrând, de asemenea, o reoxidare eficientă (datele nu sunt prezentate).

Cys80 decapat poate fi conjugat cu maleimidă

Cisteina este un α -aminoacid cu un lanț lateral nepolar (tiol; -SH). Lanțul lateral tiol redus într-o cisteină nepereche ar putea servi drept nucleofil care poate reacționa cu o moleculă electrofilă, cum ar fi maleimida, un compus chimic cu formula $ORE_2C_2(CO)_2NH$. Legătura dublă electrofilă din maleimidă reacționează ușor cu gruparea tiol nucleofilă găsită pe cisteină pentru a forma o legătură stabilă tioeter carbon-sulf. Nepolaritatea lanțului lateral tiol, în funcție de reziduurile din jur, poate conferi o proprietate hidrofobă unei cisteine care poate preveni expunerea la solvent necesară modificărilor chimice. În plus, localizarea cisteinei în contextul structurii secundare a peptidei în care se află poate împiedica în continuare accesul moleculei reactive la tiol. Au fost efectuate teste experimentale pentru a determina dacă Cys80 poate reacționa cu o moleculă reactivă la tiol după decapare. Xi155D5 decapat a fost incubat cu maleimidă-PEG2-biotină așa cum este descris în altă parte aici. Analiza spectrometriei de masă a arătat că 94% din mAb a fost conjugat cu maleimidă-PEG2-biotină așa cum s-a indicat printr-o creștere a masei moleculare cu 526 Da (FIG. 7), corespunzătoare masei agentului funcțional. Deoarece s-a găsit fiecare lanț ușor conjugat (vârf cu o singură masă, FIG. 7), raportul maleimidă-PEG2-biotină la xi155D5 a fost omogen egal cu 2:1. O maleimidă-PEG2-biotină a fost conjugată cu un Cys80 în fiecare dintre cele două lanțuri ușoare din mAb chimerizat (Cys80¹ și Cys80²).

Aceste rezultate demonstrează că Cys80 și Cys171 formează o legătură disulfură care leagă regiunile V_k și C_k ale unui mAb de iepure. Când mAb-ii de iepure au fost chimerizate, Cys171 a fost substituit cu Ser171 prezent în regiunea C_k umană. Această substituție a abolit legătura disulfură Cys80-

Cys171. Când s-au evaluat efectele pierderii acestei punți disulfură asupra stabilității structurale și activității mAb chimerizat rezultat în comparație cu mAb iepurelui parental, s-a observat că mAb chimerizat a fost stabil și activ. S-a descoperit că atât Cys80¹, cât și Cys80², care au rămas nepereche în mAb chimerizat, erau acoperite de o cisteină liberă (cisteină de acoperire). Ulterior, a fost dezvoltată o

5 Umanizarea mAbs de iepure

mAbs chimerizați ar putea fi imunogeni atunci când sunt administrați la oameni și, prin urmare, este de dorit să se umanizeze mAbs de iepure prin substituirea secvențelor de iepure cu secvențe umane în regiunile V_K și V_H. Secvența de aminoacizi a mAb 155D5 a fost analizată utilizând o căutare BLAST împotriva unei baze de date cu domeniu variabil uman la <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/igblast/> pentru a

identifica secvența umană cu cea mai mare omologie la secvența de iepure. IGHV3-64*04 și IGKV1-5*03 au fost identificate ca fiind cele mai bune secvențe pentru umanizare, deoarece utilizarea lor ar avea ca rezultat cel mai mic număr de substituții ale reziduurilor de iepure (FIG. 8).

Secvențele 155D5 corespunzătoare domeniilor de legare la antigen identificate de Kabat și

Chothia CDRH1, Chothia CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 și CDRL3 au fost inserate în regiunile

cadru (FWR) ale IGHV3-64*04 sau IGKV1-5*03 umane pentru a genera mAb 155D5 umanizat, denumit

zu155D5-1 (Tabelul 7 și Tabelul 8).

În timpul umanizării 155D5LC (zu155D5LC), s-a menținut Cys80, care nu a fost împerecheat deoarece secvența kappa umană are Ser171 spre deosebire de Cys171. zu155D5-1 a fost produs și purificat folosind purificarea standard a proteinei A și s-a constatat că este acoperit, după cum se dovedește prin schimbarea masei după decapare cu 233 Da, aproximativ corespunzătoare a două cisteine de acoperire (FIG. 9). După cum sa observat cu xi155D5, zu155D5-1 ar putea fi, de asemenea, decapat cu o eficiență apropiată de 100% (Tabelul 9). Cu toate acestea, decaparea a dus la niveluri masive de agregare (70%) față de doar 14% în xi155D5. Când zu155D5-1 a reacționat cu maleimidă-PEG2-biotină, s-a observat 0% conjugare în timp ce xi155D5 a fost 93% conjugată (Tabelul 9). Aceste rezultate au fost surprinzătoare, deoarece sugerează că: 1) având o cisteină în poziția 80, deși este necesară, nu este suficientă pentru a permite conjugarea specifică la sit a unui agent funcțional; și 2) în unele condiții, încercarea de conjugare pe Cys80 ar putea duce la o agregare ridicată care nu este compatibilă cu fabricabilitatea medicamentului. Cu toate acestea, din moment ce studiile dezvoltate, care au caracterizat xi155D5, au demonstrat că cel puțin în unele condiții conjugarea unui agent funcțional pe Cys80 ar putea fi foarte eficientă, a fost investigat în continuare modul în care reziduurile din jurul Cys80 pot influența eficiența conjugării. În consecință, au fost generate modele structurale ale xi155D5 chimerizate (FIG. 10), ceea ce indică faptul că reziduurile Val11, Ala14, Gly17, Thr18, Lys63, Thr76, Gly77, Val78, Ala83, Glu103 și Leu104 se aflau în imediata apropiere (în limita a 18 Å) la Cys80 și, prin urmare, ar putea afecta potențial eficiența conjugării sale.

Două versiuni ale FWR1 (FWR1a-b), o versiune a FWR2, trei versiuni ale FWR3 (FWR3a-c) și două versiuni ale FWR4 (FWR4a-b) au fost proiectate pe baza reziduurilor menționate anterior (Tabelul 7).

Tabelul 7. Versiuni de cadre derivate din familia V_k umană IGKV1-5

familie umană	V _k	Codul versiunii FWR	KWR1	FWR2	FWR3	FWR4
IGKV1-5	A		DIQMTQSPSTLSAS VGDRVITIC (SEQ ID NO:32)	WYQQKPGKAP KLLIY (SEQ ID NO:33)	GVPSRFGSGSGSGTEFTL TISSLQCDDFATYYC (SEQ ID NO:34)	FGGGTK VEIK (SEQ ID NO:35)
IGKV1-5	B		DIQMTQSPSTVSA AVGGTVITIC (SEQ ID NO:36)	n/A	GVPSRFGSGSGSGTEFTL TITGVQCDDFATYYC (SEQ ID NO:37)	FGGGTE LEIK (SEQ ID NO:38)
IGKV1-5	C		n/a	n/a	GVPSRFKSGSGSGTEFTL TITGVQCDDAATYYC (SEQ ID NO:39)	n/a

Reziduurile cu caractere albine indică diferențe între variantele cadrului. n/a, nu se aplică.

- 5 Au fost generate o serie de variante umanizate 155D5 care conțineau combinații ale acestor cadre și fie Cys80-Xaa₁-Xaa₂-Phe83 (denumit și CXXF sau CXXF), fie Cys80-Xaa₁-Xaa₂-Ala83 (denumit și C-X-X-A sau CXXA), prin care "Xaa" sau "X" indică aminoacizii în pozițiile 81 și 82 (Tabelul 8).

Tabelul 8. Variante umanizate 155D5 derivate din familia V_k umană IGKV1-5

numele mAb	Combinație FWR	aa 80-83
zu155D5-1	FWR1a, FWR2a, FWR3a, FWR4a	CXXF
zu155D5-2	FWR1a, FWR2a, FWR3b, FWR4a	CXXF
zu155D5-3	FWR1a, FWR2a, FWR3a, FWR4a	CXXA
zu155D5-4	FWR1a, FWR2a, FWR3b, FWR4a	CXXA
zu155D5-5	FWR1a, FWR2a, FWR3c, FWR4a	CXXA
zu155D5-6	FWR1b, FWR2a, FWR3b, FWR4a	CXXA
zu155D5-7	FWR1a, FWR2a, FWR3b, FWR4b	CXXA

- 10 S-a observat că, indiferent de versiunea FWR utilizată, mAb-ii umanizate având motivul C-X-X-F au prezentat o agregare ridicată (după decapare) și o conjugare slabă (Tabelul 9). În schimb, 4 dintre cele 5 variante de mAb care conțin motiv C-X-X-A și, indiferent de versiunea FWR utilizată, au prezentat procente mari de eficiență a conjugării ($\geq 80\%$) și agregare scăzută (după decapare) de $<18\%$ (Tabelul 9).
- 15 zu155D5-4 este un element anormal care a prezentat un procent redus de eficiență a conjugării și o agregare ridicată după decapare. Se remarcă faptul că anticorpul zu155D5-4 are o tendință de agregare independent de decapare, ceea ce poate explica rezultatele observate. Aceste date au sugerat că Phe83 este implicat în provocarea agregării ridicate după decapare și nu este favorabil conjugării pe Cys80.

Tabelul 9. Niveluri de agregare și eficiența conjugării xi155D5 față de diferite variante ale zu155D5

numele mAb	% Agregate		% Decapat	% Conjugat	aa 80-83
	ProA	Decapat			
xi155D5	ND	14,20%	100,00%	93,90%	CXXA
zu155D5-1	1,10%	70,10%	100,00%	0,00%	CXXF
zu155D5-2	10,10%	44,50%	100,00%	0,00%	CXXF
zu155D5-3	0,00%	17,30%	100,00%	80,10%	CXXA
zu155D5-4	10,80%	28,30%	100,00%	25,90%	CXXA
zu155D5-5	7,40%	13,30%	100,00%	86,90%	CXXA
zu155D5-6	1,60%	6,70%	100,00%	88,20%	CXXA
zu155D5-7	4,90%	12,30%	100,00%	89,30%	CXXA

Cu caractere albine sunt indicate motivul C-X-X-F și valorile care nu îndeplinesc specificațiile conjugării.

- 20 Este de dorit să se obțină o agregare de 25% sau mai puțin ca punct de plecare al optimizării procesului din aval, prin care optimizarea suplimentară a parametrilor de fermentație, a condițiilor de purificare și a formulărilor medicamentoase poate atinge un nivel de agregare mai dorit de 5% sau mai puțin. De asemenea, este de dorit să se obțină o eficiență de conjugare de 70% sau mai mare pentru a minimiza risipa de produs, costul mărfurilor și pentru a maximiza omogenitatea produsului. De acum

înainte, investigația s-a concentrat pe îndeplinirea și depășirea acestor specificații prin extrapolarea regulilor care se aplică metodelor de umanizare a mAbs de iepure.

155D5-1 a fost generat de urmarea unei practici standard, care implică utilizarea secvențelor de linie germinativă umană cele mai omoloage cu secvența părinte. Din cauza acestei practici, subfamilia Vk umană IGKV1-5 a fost utilizată pentru umanizarea 155D5, având o identitate procentuală de 70,5% (date neprezentate) și conținând Phe83. Subfamilile Vk alternative, care au un procent similar de identitate (datele nu sunt prezentate), conțineau și Phe83 (FIG. 8). Deoarece acest reziduu pare să influențeze negativ eficiența conjugării Cys80 și provoacă agregare ridicată, a fost evaluată prezența sau absența Phe83 în alte familii Vk umane, în ciuda faptului că identitatea cea mai mare găsită în aceste familii Vk a fost mai mică (68,4%) și, prin urmare, nu ar fi de obicei folosit pentru umanizarea 155D5. Deoarece toate familiile umane Vk, cu excepția IGKV4, IGKV5 și IGKV7, au mai multe subfamilii, toate subfamiliile au fost aliniate în cadrul familiei lor (datele nu sunt prezentate). După îndepărtarea secvențelor redundante, a rămas doar o secvență pentru fiecare dintre familiile IGKV-4, -5, -6, -6D și -7, care ar putea fi utilizate pentru umanizare. Pentru familiile IGKV-1, -2 și -3, subfamilia cu cea mai apropiată omologie de consens a fost aleasă ca cadru pentru umanizarea 155D5. O analiză preliminară a indicat faptul că, în timp ce unele dintre aceste familii Vk conțineau Phe83, altele nu (și Tabelul 10).

Pentru a studia efectul prezenței sau absenței Phe83 în contextul acestor familii Vk, regiunile CDR din 155D5 au fost altoite genetic pe cadrele umane IGKV1-39*01, IGKV2-40*01, IGKV3-11*01, IGKV4-1*01, IGKV5-2*01, IGKV6-21*01, IGKV6D-41*01 și IGKV7-3*01. IGKV5-2*01 Asn20, care conține un sit de glicozilare legată de N la reziduurile 20 și varianta sa Thr20 nu au fost incluse în această analiză deoarece primele nu au putut fi analizate prin spectrometrie de masă datorită eterogenității, iar cele din urmă nu au exprimat bine. IGKV7-3*01 Asn81 nu a fost inclus în analiză deoarece nu a putut fi analizat prin spectrometrie de masă. Cu toate acestea, varianta IGKV7-3*01-Glu81 a fost inclusă în analiză. Următoarele rezultate au fost obținute din analiză (Tabelul 10):

1. mAb umanizat cu secvența huIGKV1-39 și care conține Phe83 a arătat o creștere a agregării de la 0 la 26% după decapare; eficiența conjugării a fost acceptabilă la limită (68%), dar agregarea fiind >25%, nu a fost;
2. mAb umanizat cu secvența huIGKV2-40 conținea o linie germinativă umană Val83; acest mAb a prezentat agregare <25% după decapare (11%) și eficiența conjugării >70% (92%). Acești parametri au fost acceptabili, sugerând că linia germinativă umană Val83 este propice împerecherii cu Cys80 pentru a permite conjugarea Cys80;
3. mAb umanizat cu secvența huIGKV3-11 conținea o linie germinativă umană Phe83; în timp ce agregarea a fost sub 25%, eficiența conjugării a fost de 55%, prin urmare nu îndeplinește criteriul >70%;
4. mAb umanizat cu secvența huIGKV4-1 conținea o linie germinativă umană Val83; acest mAb a prezentat agregare <25% după decapare (6%) și eficiența conjugării >70% (82%). Acești parametri au fost acceptabili, sugerând că Val83 uman este propice împerecherii cu Cys80 pentru a permite conjugarea Cys80, așa cum se vede cu secvența huIGKV2-40;
5. mAb-ii umanizate cu secvențele huIGKV6-21 sau huIGKV6D-41 conțin ambele o linie germinativă umană Ala83; aceste mAbs au prezentat agregare <25% după decapare și eficiență conjugării >70%. Acești parametri au fost acceptabili, sugerând că linia germinativă umană Ala83 este propice împerecherii cu Cys80 pentru a permite conjugarea Cys80, așa cum se vede cu secvența xi155D5; și
6. mAb umanizat cu secvența huIGKV7-3-Glu81 conține o linie germinativă umană Thr83; acest mAb a prezentat agregare <25% după decapare (6%) și o eficiență a conjugării aproape de 100%. Acești parametri au fost acceptabili, sugerând că linia germinativă umană Thr83 este propice împerecherii cu Cys80 pentru a permite conjugarea Cys80.

Tabelul 10. Nivele de agregare și eficiența conjugării diferitelor variante de zu155D5 generate prin utilizarea diferitelor subfamilii umane V_K

mAb umanizat	aa 80-83	% Agregate		% Decapat	% Conjugat
		ProA	Decapat		
zu155D5-1 (huVK1-5)	CXXF	1,10%	70,10%	100,00%	0,00%
zu155D5-huVK1-39	CXXF	0,00%	26,00%	100,00%	68,70%
zu155D5-huVK2-40	CXXV	9,60%	11,70%	100,00%	92,70%
zu155D5-huVK3-11	CXXF	6,20%	16,50%	100,00%	55,00%
zu155D5-huVK4-1	CXXV	0,00%	6,30%	100,00%	82,70%
zu155D5-huVK6-21	CXXA	13,80%	15,00%	61,70%	81,50%
zu155D5-huVK6D-41	CXXA	9,30%	11,90%	62,00%	79,80%
zu155D5-huVK7-3-Glu81	CXXT	0,00%	6,30%	100,00%	100,00%

Cu caractere albine sunt indicate motivul C-X-X-F și valorile care nu îndeplinesc specificațiile conjugării.

- 5 Aceste rezultate susțin descoperirea că poziția 83 influențează negativ eficiența conjugării Cys80 atunci când este ocupată de fenilalanină și indică faptul că, pe lângă alanină, valina și treonina pot substitui Phe83 pentru a permite conjugarea Cys80.
- 10 Pentru a confirma faptul că, în contextul altor mAb, Phe83 este implicat în provocarea agregării ridicate după decapare și nu este favorabil conjugării pe Cys80, variante umanizate de mAb de 1E4 (anti-CA9), 166B3 (anti-CA9) și 33011 (anti-MSLN) au fost generate conținând fie C-X-X-F, fie C-X-X-A.
- 15 Variantele de anticorpi monoclonali cu motiv C-X-X-F îndeplinesc specificațiile de conjugare, dar nu și specificațiile de agregare, în timp ce toate variantele umanizate de mAb având C-X-X-A au prezentat agregare mai mică de 25% și eficiență de conjugare mai mare de 70% (tabelele 11 și 12). Aceste studii demonstrează că C-X-X (non) F sau K este un motiv care permite îndeplinirea specificațiilor conjugării.

Tabelul 11. Niveluri de agregare și eficiență de conjugare a diferitelor variante de mAb umanizate comparand motivele C-X-X-F versus C-X-X-A și C-X-X-I

mAb umanizat	% Agregate		% Decapat	% Conjugat
	ProA	Decapat		
zu155D5-CXXF (zu155D5-1)	1,10%	70,10%	100,00%	0,00%
zu155D5-CXXA (zu155D5-3)	0,00%	17,30%	100,00%	80,10%
zu166B3-CXXF	22,10%	51,50%	77,70%	34,70%
zu166B3-CXXA	2,30%	6,90%	100,00%	89,90%
zu33O11-CXXF	2,10%	27,50%	100,00%	76,10%
zu33O11-CXXA	1,50%	4,30%	100,00%	93,20%
zu33O11-CXXI	1,40%	4,30%	100,00%	100,00%

Cu caractere aldine sunt indicate motivul C-X-X-F și valorile care nu îndeplinesc specificațiile conjugării.

Tabelul 12. Niveluri de agregare și eficiența conjugării diferitelor variante de mAbs zu1 E4 comparand motivele C-X-X-F cu C-X-X-(non) F sau K

	Proteina A		Decapat				creșterea multiplicări
Anticorp	% Agregate	% Monomer	% Agregate	% Monomer	% Decapare	% Conjugat	agregare
1E4- CXXG	7,10%	93,00 %	ND*	ND*	ND*	ND*	
1E4- CXXA	13,20 %	86,80 %	21,90 %	78,10%	100,00 %	71,00 %	1,66
1E4- CXXL	8,30%	91,70 %	13,10 %	86,90%	100,00 %	88,30 %	1,59
1E4- CXXV	12,10 %	87,90 %	18,00 %	82,00%	100,00 %	95,60 %	1,49
1E4- CXXP	11,60 %	88,40 %	23,30 %	76,70%	100,00 %	87,50 %	2,01
1E4- CXXM	10,70 %	89,30 %	17,60 %	82,40%	100,00 %	91,10 %	1,65
1E4- CXXF	22,10 %	77,90 %	47,20 %	52,80%	77,70%	43,60 %	2,14
1E4- CXXY	7,20%	92,80 %	16,40 %	83,70%	100,00 %	90,90 %	2,28
1E4- CXXW	11,50 %	88,50 %	19,50 %	80,50%	100,00 %	89,80 %	1,7
1E4- CXXS	9,90%	90,10 %	14,60 %	85,40%	100,00 %	97,20 %	1,48
1E4- CXXT	7,10%	92,90 %	11,70 %	88,40%	100,00 %	97,20 %	1,64
1E4- CXXN	7,30%	92,70 %	13,40 %	86,70%	100,00 %	96,60 %	1,82
1E4- CXXQ	11,10 %	88,90 %	12,80 %	87,20%	100,00 %	93,40 %	1,15
1E4- CXXD	10,60 %	89,40 %	14,90 %	85,10%	100,00 %	73,00 %	1,4
1 E4- CXXE	7,80%	92,20 %	13,20 %	86,80%	100,00 %	70,60 %	1,69
1E4-	8,40%	91,70	15,10	84,90%	50,00%	43,70	1,81

Pe lângă Ala83, Val83 și Thr83, care pot fi găsite în secvențele Vk aparținând subfamiliei liniei germinale huIGKV1-7, Ile83 poate fi găsit, deși rar, în familia liniei germinale huIGKV1. Deoarece Ala83, Val83 și Thr83 s-au găsit deja propice pentru conjugarea Cys80 (Tabelul 9 și Tabelul 11), a rămas de stabilit dacă Ile83 ar fi un reziduu favorabil sau nefavorabil în ceea ce privește conjugarea Cys80. Prin urmare, a fost generată varianta umanizată mAb a 33011 conținând motivul Cys80-Xaa₁-Xaa₂-Ile83 (denumit și C-X-X-I sau CXXI), care a arătat agregarea mai mică de 25% și eficiența conjugării mai mare de 70% (Tabelul 11), în concordanță cu motivele C-X-X-(non)F anterioare testate. Acest rezultat susține descoperirea că, pe lângă Ala83, Val83 și Thr83, Ile83 poate înlocui și Phe83 pentru a permite conjugarea Cys80 în timp ce îndeplinește specificațiile conjugării.

Studiile dezvăluite indică faptul că, în timp ce mAb-ii de iepure chimerizate sunt potrivite pentru conjugarea specifică pe sit pe Cys80 numai după aplicarea metodei de decapare dezvăluite, așa cum s-a discutat mai sus, mAb-ii de iepure umanizate având motivul C-X-X-F sau motivul C-X-X-K nu sunt potrivite pentru astfel de modificări din cauza agregării mari de după decapare și/sau eficiență scăzută a conjugării. S-a emis ipoteza că reziduurile din jurul Cys80 ar putea juca un rol în acest fenomen. Deoarece regiunea Vk cuprinde mai mult de 100 de reziduuri, înțelegerea interacțiunii dintre reziduurile cheie din jur și Cys80 a necesitat utilizarea modelării structurale asociată cu testarea experimentală. S-a descoperit că printre reziduurile din imediata apropiere a Cys80, Phe83 a exercitat un efect negativ asupra eficienței conjugării Cys80. S-a observat, de asemenea, că toate mAb-ii de iepure conțineau Phe83 după umanizare utilizând o abordare clasică de umanizare (FIG. 11), în ciuda faptului că secvențele Vk umane pot conține și alți aminoacizi în poziția 83, inclusiv alanină, treonină, valină și izoleucină. Când aceste familii Vk au fost utilizate pentru umanizare, s-a confirmat că Phe83 și Lys83 sunt suficiente pentru a conferi mAb umanizat cu proprietăți nedorite, cum ar fi agregarea ridicată și/sau eficiența scăzută a conjugării, în timp ce resturile de aminoacizi rămase (cu excepția Cys, care nu a fost testat datorită dorinței de a obține un singur Cys pentru conjugare) au condus la conjugarea Cys80.

Aceste rezultate sugerează că motivul C-X-X-F și motivul C-X-X-K trebuie evitate atunci când se conjugă la Cys80. Folosind un motiv C-X-X-(nu)F sau K, de exemplu, motivul C-X-X-A, C-X-X-T, C-X-X-V și C-X-X-I prin înlocuirea Phe83 au fost generate mAb-uri chimerizate și umanizate care îndeplineau specificațiile de conjugare dorite.

Afinitatea xi155D5 și variantele umanizate

xi155D5 și variantele umanizate au fost purificate prin cromatografie standard de proteină A sau metoda decapării, iar afinitatea acestora a fost analizată folosind BIAcore (Tabelul 13). A existat mai puțin de o diferență de 2 ori în KD între 155D5 chimerică și umanizată și o mică diferență între eșantioanele purificate prin cele două metode diferite.

Tabelul 13. Analiza BIAcore a legării antigenului a mAb-urilor 155D5 umanizate și chimerice

	ProA			Decapat		
Anticorpi	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)
xi155D5	4,58E + 05	1,49E-04	3,24E-10			
zu155D5-1	1,01E + 06	4,95E-04	4,98E-10	7,70E + 05	3,55E-04	5,00E-10
zu155D5-2	6,63E + 05	3,76E-04	5,69E-10	4,58E + 05	2,70E-04	5,89E-10
zu155D5-3	7,27E + 05	4,01E-04	5,62E-10	7,26E + 05	3,51E-04	5,07E-10
zu155D5-4	5,77E + 05	3,82E-04	6,64E-10	6,41E + 05	3,78E-04	5,90E-10
zu155D5-5	5,87E + 05	3,73E-04	6,39E-10	5,72E + 05	2,73E-04	4,78E-10
zu155D5-6	8,98E + 05	4,77E-04	5,33E-10	5,58E + 05	3,19E-04	5,68E-10
zu155D5-7	8,69E + 05	4,58E-04	5,34E-10	4,85E + 05	3,19E-04	6,80E-10

Exemplul 3 - Generarea anticorpilor monoclonali conjugați cu mezotelină-auristatin

Mesotelina (MSLN) este o proteină de suprafață celulară exprimată în cancer, incluzând anumite tumori ovariene, pulmonare, pancreatice și mezoteliom. Pentru a îmbunătăți potența agenților care vizează MSLN, anticorpii monoclonali de iepure anti-MSLN *de novo* (mAbs) au fost dezvoltați și ulterior proiectați și conjugați cu auristatin F (AuF) la Cys80 pentru a genera un panou de mAbs conjugați MSLN-AuF.

Generarea și caracterizarea mAbs anti-MSLN de iepure

Iepuri din Noua Zeelandă (*Oryctolagus cuniculus*) au fost imunizați la Aldevron (Germania) folosind ADN plasmidic care codifică proteina MSLN umană ("MSLN"). În ziua 52, serurile de animale au fost colectate și testate ulterior pentru legarea MSLN prin citometrie în flux folosind celule de mamifere care exprimă tranzitoriu MSLN uman. FIG. 12-D arată că serurile de la ambele animale conțin anticorpi care se leagă la MSLN. Un test ELISA a confirmat ulterior acest rezultat (FIG. 12E). Apoi, animalele au fost sacrificate și PBMC-urile din sange, precum și limfocitele din spline și ganglioni limfatici au fost colectate și crioconservate.

Limfocitele din ganglionii limfatici congelați anterior au fost recuperate și tratate cu DNază I și mitogen Pokeweed timp de o oră la 37°C/5% CO₂. Celulele au fost numărate și însămânțate la 5 celule/40 μl/godeu în mediu IMDM complet conținând 10% ser fetal bovin (FBS) și citokine (IL-2 și IL-21 la 10,5 ng/ml) în plăci cu 384 de godeuri pre-însămânțate cu celule CHO-K1 care exprimă CD154 ca celule de alimentare. Celulele au fost alimentate din nou prin adăugarea a 20 μl/godeu din același mediu ca mai sus după o săptămână. La două săptămâni după însămânțare, supernatanții de cultură de celule B au fost colectați pentru screening pentru a identifica clonele cu reactivitate specifică la MSLN uman. Plăcile cu celule au fost înghețate și depozitate la -80°C pentru izolarea viitoare a ARN-ului și amplificarea genei. Supernatanții de cultură de celule B au fost selectați mai întâi pentru producția de IgG prin testul FRET IgG de iepure. Clonele producătoare de IgG (5.775) au fost selectate și selectate folosind ELISA pentru a determina legarea la MSLN uman (primul screening). Unele dintre clonele anti-MSLN reactive au fost retestate (al doilea screening) pentru reactivitatea la MSLN, dar nu la un antigen martor (CD73 uman). Au fost selectați cinci mAb și sunt prezentați în Tabelul 14.

Tabelul 14. Clone cu reactivitate specifică la MSLN uman

nume mAb de iepure	Citirea primului screening (densitate optică)		Citirea celui de-al doilea screening (densitate optică)		
	Producția de IgG	Reactivitate anti-MSLN	Reactivitate anti-MSLN	Reactivitate anti-CD73	Reactivitate anti-CD73
33011	0,524	0,2821	0,5039	0,0818	
178F16	1,534	0,9661	1,879	0,1411	
237N18	0,586	0,362	0,6683	0,0918	
324O5	2,207	1,3982	2,218	0,0801	
383118	0,586	0,249	0,2965	0,0744	

Plăcile care conțin mAb selectate au fost decongelate și celulele B au fost lizate pentru a izola ARN-urile folosind kitul ARN (Ambion). ARN-urile au fost utilizate pentru a configura reacții RT-PCR pentru a amplifica regiunile variabile ale anticorpului. ADN-urile rezultate au fost secvențiate și primerii au fost proiectați pentru compatibilitatea cu sistemul de clonare InFusion HD® așa cum este descris de producător (Clontech, Mountain View, CA). Fragmentele de regiune variabilă PCR au fost clonate într-o plasmidă de expresie care conține fie o regiune constantă gamma umană, fie o regiune kappa constantă. Aceste plasmide au fost transfectate folosind sistemul de expresie FreeStyle 293 (Thermo Fisher Scientific) pentru a produce mAb așa cum este descris în altă parte aici.

Generarea și caracterizarea mAb conjugat cu Cys80 MSLN-AuF

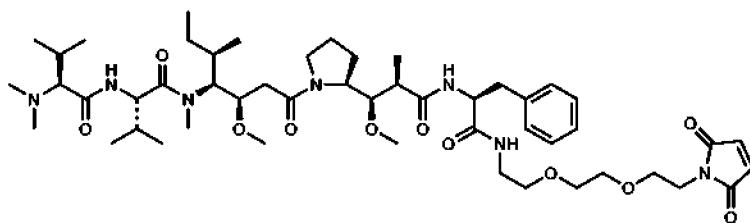
mAb chimerizați au fost generați după cum este dezvoltat în exemplul 2, în care xi33011 este unul dintre cei cinci mAb anti-MSLN și ceilalți patru mAb au fost chimerizați urmând aceeași metodă. Prin urmare, aceste mAb anti-MSLN conțin Cys80 neîmperecheate, în special, motivul C-X-X-A. Acestea sunt denumite aici ca xi324O5, xi178F16, xi237N18, xi33011 și xi383118.

După producerea lor, cei cinci mAb chimerizați selectați au fost conjugați cu auristatin F (AuF) conform următoarelor metode pentru a genera mAbs conjugați cu Cys80 MSLN-AuF.

Purificarea anticorpilor cu „decapare”: Decaparea mAb-urilor de iepure/uman este o etapă necesară pentru conjugarea cu Cys80. Folosind un ÄKTA Explorer (GE Healthcare), o coloană de proteină A (GE Healthcare) a fost echilibrată cu 10 CV de 20 mM fosfat de sodiu, 10 mM EDTA, pH 7,2. Eșantionul a fost apoi încărcat, urmată de spălarea materialului nelegat cu 10 CV de tampon de echilibrare. Coloana a fost spălată cu 16 CV de 20 mM fosfat de sodiu, 10 mM EDTA, 5 mM cisteină, pH 7,2 la 0,5 ml/min timp de 16 ore. Coloana a fost apoi spălată cu 60 CV de 20 mM Tris, pH 7,5 la 0,5 ml/min timp de 60 de ore. Eșantionul a fost eluat folosind 5 CV de glicină 0,1 M pH 2,9. Frațiile care conțin mAb au fost reunite și dializate în DPBS folosind un MWCO 20K Slide-A-Lyzer (Thermo Fisher Scientific). Recuperarea proteinelor a fost determinată prin testul BCA.

Conjugare Auristatin F: MSLN-mAb chimerizat purificat și decapat care conține motivul C-X-X-A au fost incubate cu maleimido-PEG2-auristatin F (mal-PEG2-AuF) (structură prezentată mai jos), diluat dintr-un stoc de 10 mM în DMSO (Concortis Biosystems, San Diego, CA) la un raport molar 5:1 (AuF:mAb) la o concentrație finală de anticorpi de 5 mg/ml în 1x PBS. Conjugarea a fost efectuată timp de 2 ore la 22°C. Mal-PEG2-AuF nereacționat a fost îndepărtat prin purificare cu desalinizare pe un AKP FPLC echipat cu o coloană de desalinizare 26/10 (GE Healthcare) folosind 1x PBS ca tampon de rulare. Frațiile care conțin anticorpi au fost reunite și concentrația de proteine a fost determinată prin testul BCA.

Maleimido-PEG2-auristatin F:



Analiza UPLC/ESI-MS: Eșantioanele au fost reduse prin adăugarea de DTT la o concentrație finală de 20 mM, urmată de incubare la 60°C timp de 3 minute. Eșantioanele au fost apoi analizate utilizând un spectrometru de masă Waters Acquity UPLC și Q-ToF Premier. Eșantioanele (0,5-2 μg fiecare) au fost injectate pe o coloană de micro-desalinizare MassPrep la 65°C, eluată din coloană cu o echilibrare de 5 minute în 95% din faza mobilă A, un gradient de 10 minute (5-90% B), și o reechilibrare de 10 minute în 95% din faza mobilă A, la 0,05 ml/min. Faza mobilă A a fost 0,1% acid formic în apă. Faza mobilă B a fost 0,1% acid formic în acetonitril. Spectrometrul de masă Q-ToF a fost utilizat în ion pozitiv, în modul V, cu detectare în intervalul 500-4000 m/z. Parametrii sursei au fost după cum urmează: tensiunea capilară, 2,25 kV (anticorp intact)-2,50 kV (anticorp redus); tensiunea conului de eșantionare, 65,0 V (anticorp intact) sau 50,0 V (anticorp redus); temperatura sursei, 100°C; temperatura de desolvare, 250°C; debit de gaz de desolvare, 550 l/oră. Vârful proteinei a fost deconvoluat utilizând funcția MassLynx MaxEnt 1. O analiză reprezentativă este prezentată în FIG. 13. De obicei, ≥90% din mAbs conjugați au avut un raport anticorp-agent funcțional de 2, ceea ce înseamnă că fiecare mAb anti-MSLN chimerizat purta o moleculă AuF conjugată la fiecare dintre Cys80¹ și Cys80².

Citotoxicitate in vitro

A431-MSLN sunt celule derivate din celule A431 (ATCC® CRL-1555™) care exprimă stabil MSLN uman. Celulele A431-MSLN au fost subcultivate și însemănțate în plăci cu 96 de godeuri la 10.000 de celule/godeu/100 μl în mediu RPMI conținând 10% FBS și incubate la 37°C, 5% CO₂ timp de 16 ore. mAbs conjugați cu Cys80 MSLN-AuF au fost diluați în serie 1:4 în 2 ml plăci de diluare în cu godeuri adanci. Compușii diluați (100 μl) au fost adăugați la plăcile celulare, cu concentrații finale cuprinse între 0,28-75 μg/ml. Mal-PEG2-AuF a fost utilizat la o concentrație echimolară a mAb conjugați. De exemplu, 10 μg/ml de mAb conjugat cu Cys80 MSLN-AuF (DAR=2) echivalează cu 0,14 μg/ml de mal-PEG2-AuF. Plăcile au fost incubate la 37°C, 5% CO₂ timp de încă 48 de ore. Mediul a fost aruncat, plăcile au fost spălate o dată cu 200 μl DPBS, colorate cu 50 μl de soluție 0,2% violet cristal la 22°C timp de 15 minute, și apoi spălate extensiv cu apă de la robinet. Plăcile au fost uscate la aer și violet cristalul a fost dizolvat cu 200 μl de soluție SDS 1%. Densitatea optică colorimetrică a fost determinată la 570 nm. Excel a fost utilizat pentru a extrapola numărul de celule de la densitățile optice și GraphPad Prism 6 a fost utilizat pentru a calcula procentul de citotoxicitate.

Cand celulele A431 MSLN negative au fost tratate cu mAbs conjugați cu Cys80 MSLN-AuF, nu s-a observat citotoxicitate semnificativă, în timp ce mal-PEG2-AuF a fost citotoxic doar la cea mai mare concentrație testată (FIG. 14A). Când celulele A431-MSLN MSLN-pozitive au fost tratate cu mAbs conjugați cu Cys80 MSLN-AuF, s-a observat citotoxicitate semnificativă. Pe baza curbelor doză-răspuns (FIG. 14B), mAb-ii conjugați cu Cys80 MSLN-AuF ar putea fi clasificate în 2 grupe: *Citotoxicitate medie* - xi324O5-AuF și xi178F16-AuF; și *Citotoxicitate ridicată* - xi237N18-AuF, xi33O11-AuF și xi383I18-AuF.

Evaluare in vivo - Selecția inițială a mAb conjugați cu Cys80 MSLN-AuF

Eficacitatea *in vivo* a mAbs conjugați cu Cys80 MSLN-AuF a fost testată împotriva MSLN care exprimă tumori, cu obiectivul de a selecta câțiva compuși cu eficacitate ridicată și toxicitate scăzută.

Celulele A431-MSLN au fost propagate în cultură celulară, suspendate în mediu de creștere fără ser, amestecate 1:1 cu Matrigel™ și 5 milioane de celule/0,2 ml/șoarece au fost implantate subcutanat (s.c.) în șoareci nu/nu atimici. Volumul tumorii a fost determinat prin măsurători cu șublerul (mm) și folosind formula pentru o sferă elipsoid: Lungime x Lățime²/2 = Volum (mm³). Cand volumul tumorii a variat între 100 și 250 mm³, șoarecii au fost randomizați în grupuri de tratament. Greutatea corpului animalului și dimensiunea tumorii au fost înregistrate de două ori pe săptămână. Proiectarea generală a acestui studiu este rezumată în Tabelul 15. mAbs conjugați cu Cys80 MSLN-AuF au fost administrați intravenos (iv) Q7D începând cu ziua de randomizare (ziua 1), cu două doze în total.

Tabelul 15. Design de studiu

grup	# șoareci	tratament	Doza (mg/kg)	Regim
1	8	soluție salină	0	Q7D x 2
2	8	xi33O11-AuF	10	Q7D x 2

3	8	xi324O5-AuF	10	Q7D x 2
4	8	xi178F16-AuF	10	Q7D x 2
5	8	xi237N18-AuF	10	Q7D x 2
6	8	xi383I18-AuF	10	Q7D x 2
7	8	mal-PEG2-AuF	10	Q7D x 2

FIG. 15 arată volumul mediu al tumorilor între diferitele grupuri de tratament, până în ziua 18 postimplantare, când 3 din 8 animale au trebuit să fie eutanasiate în grupul tratat cu soluție salină din cauza sarcinii tumorale mari și/sau a ulcerăției tumorale. Ziua 4 corespunde postimplantare la ziua în care șoarecii au fost randomizați în grupuri diferite de tratament, cu un volum mediu al tumorii variind 157-160 mm³ în toate grupurile. În această zi, a fost administrată prima doză de mAbs conjugați cu Cys80 MSLN-AuF urmată de o a doua doză în ziua 11.

Toți mAbs conjugați cu Cys80 MSLN-AuF au prezentat răspuns anti-tumoral, dovadă fiind faptul că volumul tumorii în ziua 18 a fost de 20% sau mai puțin comparativ cu grupul tratat cu soluție salină (Tabelul 16). În schimb, mal-PEG2-AuF nu a prezentat niciun răspuns antitumoral.

Tabelul 16. Procentul volumului tumorii față de grupul salin

Tratament	% volum tumoral vs grup soluție salină	Numărul de animale aflate în studiu în ziua 18
Soluție salină	100%	8
xi33O11-AuF	4%	8
xi324O5-AuF	11%	6
xi178F16-AuF	7%	6
xi237N18-AuF	6%	6
xi383I18-AuF	7%	6
mal-PEG2-AuF	109%	7

Toxicitatea a fost, de asemenea, evaluată prin observarea oricărei pierderi în greutate corporală în ziua 18 (pe baza greutății medii a animalelor studiate în fiecare grup) comparativ cu ziua 4, precum și prin observarea oricăror animale moarte sau muribunde (Tabelul 17). În grupul tratat cu xi324O5-AuF, a fost observată o pierdere în greutate corporală de 11% la animalele supraviețuitoare, precum și la două animale moarte/muribunde. În grupurile tratate cu xi178F16-AuF, xi237N18-AuF și xi383I18-AuF, nu s-au observat pierderi semnificative ale greutății corporale, dar au fost observate unul sau două animale moarte/muribunde. Toate celelalte grupuri de tratament nu au prezentat nici pierderi în greutate corporală, nici animale moarte/muribunde.

Tabelul 17. Evaluarea toxicității brute

Tratament	% schimbarea greutății corporale în ziua 18 față de ziua 4	Numărul de șoareci morți sau muribunzi în ziua 18
Soluție salină	106%	0
xi33O11-AuF	102%	0
xi324O5-AuF	89%	2
xi178F16-AuF	104%	1
xi237N18-AuF	96%	2
xi383I18-AuF	107%	1
mal-PEG2-AuF	111%	0

Pe baza răspunsurilor anti-tumorale, precum și a toxicității minime, mAbs xi33O11-AuF și xi237N18-AuF au fost alese pentru evaluare ulterioară.

Evaluarea specificității țintă a activității antitumorale mediată de mAbs conjugați cu Cys80 MSLN-AuF

Metoda utilizată pentru acest studiu a fost aceeași cu cea descrisă mai sus (*Evaluare in vivo - Selecția inițială a mAb conjugați cu Cys80 MSLN-AuF*). În plus față de celulele A431-MSLN, care au fost implantate pe flancul stâng al fiecărui șoarece în ziua 4, celulele A431 MSLN negative au fost implantate în același șoarece pe flancul opus (dreapta) în ziua 1. Primele celule cresc tumori mai repede decât cele din urmă și, prin urmare, au fost implantate 3 zile mai târziu, astfel încât prima doză de medicament test a fost administrată atunci când tumora din ambele flancuri a fost similară în volum. Proiectarea generală a acestui studiu este rezumată în Tabelul 18.

Tabelul 18. Design de studiu

grup	# șoareci	tratament	Doza (mg/kg)	Regim
1	8	soluție salină	0	Q7D x 2
2	8	xi33O11-AuF	10	Q7D x 2
3	8	xi237N18-AuF	10	Q7D x 2
4	8	xi1-55-2-AuF	10	Q7D x 2
5	8	mal-PEG2-AuF	0,14	Q7D x 2

Tumori MSLN-pozitive: FIG. 16A arată volumul mediu de tumori între diferite grupuri de tratament, până în ziua 18 postimplantare, când 4 din 8 animale au trebuit să fie eutanasiate în grupul tratat cu soluție salină din cauza sarcinii tumorale ridicate și/sau a ulcerăției tumorale. Ziua 4 corespunde postimplantare la ziua în care șoarecii au fost randomizați în grupuri diferite de tratament, cu un volum mediu al tumorii A431-MSLN variind 169-178 mm³ în toate grupurile. În această zi, a fost administrată prima doză de mAbs conjugați cu Cys80 MSLN-AuF urmată de o a doua doză în ziua 11.

Răspunsurile anti-tumorale mediate de xi33O11-AuF care au redus volumul tumorii în ziua 18 la 12% comparativ cu grupul tratat cu soluție salină (Tabelul 19). Răspunsurile anti-tumorale mediate de xi237N18-AuF au redus volumul tumorii la 24% comparativ cu grupul tratat cu soluție salină (Tabelul 19). Un test t pentru densitatea de probabilități, nepereche, a indicat o valoare a lui p de 0,00039 și respectiv 0,00197, sugerând că aceste răspunsuri antitumorale față de grupul tratat cu soluție salină au fost semnificative statistic. În schimb, mal-PEG2-AuF sau xi1-55-2-AuF, care vizează endosialina/TEM1, nu au prezentat răspunsuri antitumorale semnificative.

Tabelul 19. Procentul volumului tumorii A431-MSLN față de grupul tratat cu soluție salină

Tratament	% Volum Tumoral în ziua 18 vs grup tratat cu soluție salină	Numărul de Șoareci în Studiu în Ziua 18
Soluție Salină	100%	6
xi33O11-AuF	12%	6
xi237N18-AuF	24%	6
xi1-55-2-AuF	108%	6
mal-PEG2-AuF	104%	6

Tumori MSLN negative: FIG. 16B arată volumul mediu al tumorii în diferite grupuri de tratament, până în ziua 21 postimplantare; această zi corespunde cu Ziua 18 a A431-MSLN postimplantare, așa cum este descris mai sus, iar Ziua 7 postimplantare corespunde cu ziua în care șoarecii au fost randomizați în diferite grupuri de tratament, cu un volum mediu al tumorii A431 variind între 174-184 mm³ în toate grupurile. Răspunsurile anti-tumorale mediate de xi33O11-AuF care au redus volumul tumorii în ziua 21 până la 78% comparativ cu grupul tratat cu soluție salină (Tabelul 20). xi237N18-AuF Cys80 conjugată cu răspunsuri anti-tumorale mediate de mAb care au redus volumul tumorii în ziua 21 până la 64% comparativ cu grupul tratat cu soluție salină (Tabelul 20). Un test t pentru densitatea de probabilități, nepereche, a indicat o valoare a lui p de 0,317 și respectiv 0,091, sugerând că aceste răspunsuri antitumorale față de grupul tratat cu soluție salină nu au fost semnificative statistic. Aceste răspunsuri au fost similare cu cele observate cu mal-PEG2-AuF sau xi1-55-2-AuF.

Tabelul 20. Procentul volumului tumorii A431 (MSLN-negativ) față de grupul tratat cu soluție salină

Tratament	% Volumul tumorii în ziua 21 vs. grupul tratat cu soluție salină	Număr de șoareci în studiu în ziua 21
Soluție salină	100%	6
xi33O11-AuF	78%	5
xi237N18-AuF	64%	6
xi1-55-2-AUF	76%	5
mal-PEG2-AuF	78%	8

Toxicitatea a fost, de asemenea, evaluată prin observarea oricărei pierderi în greutate corporală în ziua 21 după implantarea celulelor A431 comparativ cu ziua 7, precum și prin observarea oricăror animale moarte sau muribunde (Tabelul 21). Nu a fost observată nicio pierdere în greutate corporală $\geq 10\%$ în niciunul dintre grupurile de tratament. Au fost observate două decese atât în grupul tratat cu xi33O11-AuF, cât și cu xi237N18-AuF.

Tabelul 21. Evaluarea toxicității brute

Tratament	% Schimbarea greutatei corporale în ziua 21 față de ziua 7	Numărul de șoareci morți sau muribunzi în ziua 21
Soluție salină	100%	0
xi33O11-AuF	97%	2
xi237N18-AuF	92%	2
xi1-55-2-AUF	107%	0
mal-PEG2-AuF	103%	0

Concluzie

mAb conjugați cu Cys80 MSLN-AuF au fost generați și selectați pe baza citotoxicității *in vitro* și a activității antitumorale *in vivo*. Analiza de citotoxicitate *in vitro* a indicat faptul că acești compuși au vizat și au ucis celulele tumorale MSLN-pozitive, dar nu MSLN-negative.

Toați mAb-ii conjugați cu Cys80 MSLN-AuF testați au avut activitate antitumorală, dintre care unii păreau a fi potențial mai toxici decât alții. Natura acestei toxicități nu a fost caracterizată în continuare. S-a observat că atât mAb-ii conjugați cu Cys80 MSLN-AuF testați *in vivo* ar putea viza tumorile MSLN-pozitive și inhiba creșterea lor, în timp ce nu s-a observat niciun efect semnificativ împotriva tumorilor MSLN-negative în flancul opus. În timp ce profilul de toxicitate al xi237N18 a fost similar în ambele studii, tratamentul xi33O11-AuF nu a prezentat toxicitate în primul studiu, dar a fost asociat cu două decese în al doilea studiu. Natura acestei toxicități nu a fost caracterizată în continuare; totuși, deoarece șoarecii tratați cu xi33O11-AuF purtau încă o tumoare mare MSLN negativă pe celălalt flanc și, prin urmare, erau mai bolnavi decât animalele din primul studiu, acești șoareci ar fi putut fi mai sensibili la efectul lizei masive a celulelor tumorale împotriva tumorii MSLN-pozitivă.

Exemplul 4 - Generarea conjugatelor anticorp-clorant fluorescent

mAb xi155D5 care conține motivul C-X-X-A a fost conjugat la colorantul 800CW (LI-COR Biotechnology, Lincoln, NE) pentru a genera un mAb conjugat cu Cys80 xi155D5-800CW având două molecule de colorant conjugate cu Cys80₁ și Cys80₂.

Conjugarea 800CW pe Cys80 a fost efectuată folosind maleimidă-(CH₂)₂-800CW (LiCor), prin care (CH₂)₂ este un linker de alchil. Pe scurt, maleimidă-(CH₂)₂-800CW a fost dizolvat în 100% DMSO la o concentrație finală de 10 mM. Maleimidă-(CH₂)₂-800CW a fost adăugat la xi155D5 (5 mg/ml în 1 x PBS), la un raport molar de 5:1 de colorant:MAb și se incubează timp de 4 ore la temperatura camerei. Colorantul neincorporat a fost îndepărtat prin desalinizare pe coloane PD-10 (Millipore). xi155D5-800CW a fost lustruit în continuare prin cromatografie de excludere a dimensiunii pe Superdex 75. Materialul de volum vid a fost grupat, alicotat și congelat la -80 până la utilizare. SDS-PAGE și analizele imagistice ale xi155D5-800CW reduse au indicat faptul că colorantul a fost conjugat doar pe lanțul ușor, dar nu pe lanțul greu (FIG. 17).

Șoarecii femele NCR-nud au fost injectați cu celule tumorale umane colo205 sau HT-29 subcutanat la membrele posterioare drepte. Creșterea tumorii a fost monitorizată prin măsurare cu șublerul. Când volumul tumorii a fost de 200-300 mm³, xi155D5-800CW a fost injectat prin vâlurile cozii la 0,1 mg/200μl/șoarece. Pentru monitorizarea distribuției xi155D5-800CW prin imagistica fluorescentă *in vivo*, animalele au fost plasate într-o cameră de anestezie timp de aproximativ 3-4 minute folosind izofluoran/O₂ până când animalele au fost inconștiente. Animalele au fost fotografiate utilizând setarea de fluorescență a excitației 745 și a emisiei 840 într-un instrument IVIS® Lumina II-Kinetic (PerkinElmer, Waltham, MA). Imaginile cu partea dorsală, dreaptă, ventrală și stângă au fost realizate în diferite puncte de timp, așa cum este indicat în FIG. 18. După fiecare imagine succesivă, animalul a fost lăsat să-și recapete cunoștința într-o cameră de recuperare, primind 100% de oxigen, urmată de aer normal.

Folosind modelele colo205 sau HT-29, s-a observat că xi155D5-800CW a vizat în mod eficient tumorile umane, așa cum s-a demonstrat prin localizarea specifică tumorii a semnalului său fluorescent (FIG. 18).

Aceste rezultate au demonstrat că un mAb care conține motivul C-X-X-(nu)F, K sau C poate fi conjugat la un colorant și că mAb conjugat poate fi utilizat pentru a identifica și monitoriza starea tumorii.

Exemplul 5 - Generarea de molecule bivalente/bispecifice de legare a antigenului

Cand un mAb care conține motivul C-X-X-(nu)F, K sau C este digerat cu papaină sau este exprimat recombinant ca un fragment Fab, acesta va conține un singur Cys80 neîmperecheat, deoarece Fab conține o singură regiune V_K. Folosind chimia conjugării ortogonale, Fab-urile care conțin Cys80 pot fi utilizate pentru a genera molecule bivalente/bispecifice de legare a antigenului conjugate chimic, cum ar fi Fab-Fab bivalent/bispecific, care pot fi utilizate pentru a viza două ținte independente relevante pentru boală, inclusiv doi liganzi (citokine, chemokine), doi receptori de membrană sau combinații ligand/receptor, pentru a numi doar câțiva.

De exemplu, Fab-ii au fost generate din xi155D5 și xi1-55-2 folosind digestie limitată a papainei, urmată de cromatografie cu proteina A pentru a elimina fragmentele Fc și mAb nedigerat. Fab-ii s-au dovedit a fi complet decapate folosind spectrometria de masă (datele nu sunt prezentate). Ulterior, Fabs xi155D5 și xi1-55-2 au fost conjugate separat folosind maleimido-PEG4-dibenzilciclooctină (DBCO) și respectiv maleimido-PEG4-azidă. Compusul neconjugat a fost îndepărtat prin cromatografie de desalinizare și ocuparea completă a siturilor Cys80 a fost confirmată prin spectrometrie de masă (datele nu sunt prezentate). Apoi, fragmentele xi155D5-maleimido-PEG4-DBCO și xi1-55-2-maleimido-PEG4-azidă au fost conjugate între ele prin chimie de clic fără cupru promovată de tulpini prin incubare în PBS la 22°C timp de 16 ore. Produsele conjugate au fost fracționate prin utilizarea cromatografiei prin filtrare pe gel (FIG. 19A) și diferitele specii au fost identificate prin SDS-PAGE pe baza mărimii moleculare așteptate (FIG. 19B). Frațiunile care conțin molecula de legare bivalentă/bispecifică a antigenului xi155D5/xi1-55-2 au fost reunite, iar identitatea moleculei de legare bivalentă/bispecifică a antigenului xi155D5/xi1-55-2 a fost confirmată prin spectrometrie de masă pe baza masei sale așteptate (95.939 Da, FIG. 19C).

Bispecificitatea moleculei bivalente/bispecifice de legare a antigenului xi155D5/xi1-55-2 a fost confirmată prin analiza interferenței bi straturilor (BLI) utilizând o analiză sandwich inversă. Această analiză a demonstrat legarea la CA9 uman imobilizat (legat de fragmentul Fab xi155D5) urmat de legarea TEM-1 solubil (legat de fragmentul Fab xi1-55-2) (FIG. 20). Așa cum era de așteptat, xi155D5 mAb, xi155D5 Fab și xi155D5/xi1-55-2 molecula bivalentă/bispecifică de legare a antigenului legată de CA9 imobilizat. Doar molecula bivalentă/bispecifică de legare a antigenului xi155D5/xi1-55-2 imobilizată CA9 a fost capabilă să lege și endosialina umană/TEM-1, așa cum s-a demonstrat prin schimbarea de răspuns suplimentar observată (FIG. 20, săgeată dublă). Analiza rezonanței plasmonice de suprafață a demonstrat că afinitatea xi155D5/xi1-55-2 pentru CA9 sau TEM-1 a fost aceeași sau, respectiv, ușor redusă (Tabelul 22).

Aceste rezultate demonstrează că: 1) un mAb care conține C-X-X-(nu)F poate fi conjugat cu polipeptide, cum ar fi un fragment de anticorp sau un Fab; și 2) când doi mAb-i sau Fab-i, de specificitate diferită, care conțin C-X-X-(nu)F sunt conjugați ortogonal, se poate genera un compus bivalent/bispecific.

Tabelul 22. Afinitatea moleculei bivalente/bispecifice de legare a antigenului xi155D5/xi1-55-2 la CA9 și TEM-1

Anticorp	Flux de celule	Ligand	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	R_{max} (RU)	KD (M)	χ^2 (RU ²)
xi1-55-2 (Fab)	Fc3	TEM1-Fc	8,62E + 05	3,29E-04	37,9	3,82E-10	6,42
	Fc4	TEM1-Fc	8,65E + 05	3,26E-04	38	3,76E-10	5,89
bivalent/bispecific	Fc3	TEM1-Fc	8,29E + 05	2,57E-04	79,7	3,10E-10	6,65
	Fc4	TEM1-Fc	1,02E + 06	1,89E-04	96,8	1,85E-10	31,6
xi155D5 (Fab)	Fc3	CA9	5,72E + 05	2,19E-05	65,1	3,83E-11	8,86
	Fc4	CA9	5,19E + 05	2,59E-05	63,9	4,99E-11	8,24
bivalent/bispecific	Fc3	CA9	3,22E + 05	3,91E-05	130,2	1,21E-10	31,3
	Fc4	CA9	2,94E + 05	4,40E-05	131,8	1,50E-10	24,3

Exemplul 6 - Generarea conjugatului anticorp-peptidă

xi33O11 și xi1-55-2 mAb care conțin motivul C-X-X-A au fost conjugați cu peptida modificată cu azidă Aβ(1-16) (SEQ ID NO:40) (Tabelul 23).

Tabelul 23. Secvența Peptidică Aβ(1-16)

Peptidă nume	Secvență	Masă (Da)	Proteina părinte
Aβ(1-16)	NH2-DAEFRHDSGYEVHHQK(PEG8-N3)-COOH (SEQ ID NO:40)	2404	peptidă amiloid-beta umană ACCESSION IBA6_A

Conjugarea peptidei Aβ(1-16) pe Cys80 a fost efectuată utilizând o procedură de conjugare în doi pași, prin care Cys80 a fost mai întâi conjugat cu maleimido-dibenzilciclooctină (mal-DBCO).

Peptida modificată cu azidă Aβ(1-16) a fost apoi conjugată cu mAb modificat cu DBCO utilizând chimie de clic fără cupru promovată de tulpini. Pe scurt, mAb (20 mg) a fost incubat cu mal-DBCO (Click Chemistry Tools, cat A108) la un raport molar mal-DBCO:mAb de 5:1 timp de 16 ore la 22°C în 1x DPBS. Mal-DBCO necorporat a fost îndepărtat din mAb conjugat prin cromatografie cu desalinizare utilizând o coloană HiPrep 26/10 cu 1x DPBS ca tampon de rulare. Eficiența conjugării de 100% (fără dovezi ale lanțului ușor neconjugat) a fost confirmată pentru ambii mAb prin LC-MS (FIG. 21 și Tabelul 24). Fiecare mAb (50 μl/fiecare, 95 μg și 70 μg de xi1-55-2 și, respectiv, xi33O11) a fost incubat cu peptida Ap(1-16) la raport molar peptidă:mAb de 20:1 în IX DPBS timp de 16 ore la 22°C. Conjugările au fost analizate prin SDS-PAGE. Eșantioanele au fost prelevate în condiții de reducere, cu 20 mM DTT ca reductant și încălzire la 75°C timp de 10 minute înainte de separare.

Analiza SDS-PAGE a indicat întârzierea migrației lanțului ușor conjugat cu peptide, însoțită de niciun lanț ușor neconjugat detectabil, indicând o conjugare eficientă (FIG. 21). Nu s-a observat nicio modificare a mobilității lanțului greu. Conjugările au fost apoi desărate folosind 0,5 ml coloane de desalinizare cu spin Zeba 40k MWk (Thermo-Fisher) pentru a îndepărta peptida neconjugată și au fost analizate prin LC-MS. Analiza spectrometrică de masă (FIG. 22A-F) a indicat faptul că peptida a fost conjugată cu lanțurile ușoare ale xi1-55-2 și xi33O11 cu randamente de 85% -100% (Tabelul 24).

Aceste rezultate au demonstrat că un mAb care conține motivul C-X-X-(nu)F, K sau C poate fi conjugat eficient cu peptide.

Tabelul 24. Rezumatul conjugării

	DBCO	DBCO-peptidă Aβ(1-16)
Amass prezis	+ 429 Da	+ 2833 Da
xi1-55-2 măsurată Δ masă	+ 425 Da	+ 2829 Da
eficiența conjugării	100%	100%
xi33O11 Amass măsurat	+ 432 Da	+ 2834 Da
eficiența conjugării	100%	85%

Tabelul 25. Anticorpi monoclonali și LC și HC corespunzătoare

numele mAb	Numele LC	Numele HC
l-55-2	l-55-2LC	l-55-2HC
xi1-55-2	xi1-55-2LC (SEQ ID NO:108)	xi1-55-2HC (SEQ ID NO:56)
l55D5	l55D5LC	l55D5HC
xi155D5	xi155D5LC (SEQ ID NO:78)	xi155D5HC (SEQ ID NO:52)
zu155D5-1	zu155D5LC-1 (SEQ ID NO:80)	zu155D5HC (SEQ ID NO:54)
zu155D5-2	zu155D5LC-2 (SEQ ID NO:82)	zu155D5HC (SEQ ID NO:54)
zu155D5-3	zu155D5LC-3 (SEQ ID NO:84)	zu155D5HC (SEQ ID NO:54)
zu155D5-4	zu155D5LC-4 (SEQ ID NO:86)	zu155D5HC (SEQ ID NO:54)
zu155D5-5	zu155D5LC-5 (SEQ ID NO:88)	zu155D5HC (SEQ ID NO:54)
zu155D5-6	zu155D5LC-6 (SEQ ID NO:90)	zu155D5HC (SEQ ID NO:54)
zu155D5-7	zu155D5LC-7 (SEQ ID NO:92)	zu155D5HC (SEQ ID NO:54)
zu155D5-huVK1-39	zu155D5LC-huVK1-39 (SEQ ID NO:94)	zu155D5HC (SEQ ID NO:54)
zu155D5-huVK2-40	zu155D5LC-huVK2-40 (SEQ ID NO:96)	zu155D5HC (SEQ ID NO:54)
zu155D5-huVK3-11	zu155D5LC-huVK3-11 (SEQ ID NO:98)	zu155D5HC (SEQ ID NO:54)
zu155D5-huVK4-1	zu155D5LC-huVK4-1 (SEQ ID NO:100)	zu155D5HC (SEQ ID NO:54)
zu155D5-huVK6-21	zu155D5LC-huVK6-21	zu155D5HC

	(SEQ ID NO:102)	(SEQ ID NO:54)
zu155D5-huVK6D-41	zu155D5LC-huVK6D-41 (SEQ ID NO:104)	zu155D5HC (SEQ ID NO:54)
zu155D5-huVK7-3-Glu81	zu155D5LC-huVK7-3-Glu81 (SEQ ID NO:106)	zu155D5HC (SEQ ID NO:54)
xi1E4	xi1E4LC (SEQ ID NO:110)	xi1E4HC (SEQ ID NO:58)
zu1E4-CXXF	zu1E4LC-CXXF (SEQ ID NO:112)	zu1E4HC (SEQ ID NO:60)
zu1E4-CXXA	zu1E4LC-CXXA (SEQ ID NO:114)	zu1E4HC (SEQ ID NO:60)
xi166B3	xi166B3LC (SEQ ID NO:132)	xi166B3HC (SEQ ID NO:74)
zu166B3-CXXF	zu166B3LC-CXXF (SEQ ID NO:134)	zu166B3HC (SEQ ID NO:76)
zu166B3-CXXA	zu166B3LC-CXXA (SEQ ID NO:136)	zu166B3HC (SEQ ID NO:76)
xi330I1	xi330I1LC (SEQ ID NO:116)	xi330I1HC (SEQ ID NO:62)
zu330I1-CXXF	zu330I1LC-CXXF (SEQ ID NO:118)	zu330I1HC (SEQ ID NO:64)
zu330I1-CXXA	zu330I1LC-CXXA (SEQ ID NO:120)	zu330I1HC (SEQ ID NO:64)
zu330I1-CXXI	zu330I1LC-CXXI (SEQ ID NO:122)	zu330I1HC (SEQ ID NO:64)
xi324O5	xi324O5LC (SEQ ID NO:124)	xi324O5HC (SEQ ID NO:66)
xi178F16	xi178F16LC (SEQ ID NO:126)	xi178F16HC (SEQ ID NO:68)
xi237N18	xi237N18LC (SEQ ID NO:128)	xi237N18HC (SEQ ID NO:70)
xi383I18	xi383I18LC (SEQ ID NO:130)	xi383I18HC (SEQ ID NO:72)

Tabelul 26. Secvențe

Ionă (Specie-) (antigen)	Secvența ADN	Secvența de Aminoacid	Poziție
EM-1 Josialin/CD248	ATGCTGCTGGGCTGTGCTGGGCTGGGCGGGCCGAGGGCC CACACTGGGCGAGGACCCCTGGGCTGCTGAGCCCCGTGCCG CCTGGCGGGCCAGCAGCTGCTACGCTCTCTTCCCACGGCGC CGCACCTTCCTGGAGGCTTGGCGGGCCCTGCCGCGAGCTGGG GGGCGACCTGGGCTCTCTCGGACCCCCGAGGAGGGCCAGC GTGTGGACAGCCTGGTGGGTGCGGGCCAGCCAGCCGGCTG CTGTGGATCGGGCTGCAGCGGCAGGCCCGGCAATGCCAGCT GCAGCGCCCACTGCGCGGCTTCACCTGGACCCAGCGGGACC AGGACACGGCTTTCACCAACTGGGCGGAGCCAGCCCTCTGGA GGCCCCCTGCCCGGGCCAGCGCTGTGTGGCCCTGGAGGCCAG TGGCGAGCAACGCTGGCTGGAGGGCTCGTCCACGCTGGCTG TCGACGGCTACCTGTGCGCACTTTGGCTTCGAGGGCGGCTGC CCGGCGCTGCAAGCTGAGGGCGGGCCAGGCGGGCCAGCCCT GTATACACGCGCCCTCCACCTGGTCTCCACAGAGTTTGAGT GGCTGCCCTTCGGCTCTGTGGCGGCTGTGCACTGCCAGGCT GGCAGGGGAGGCTCTCTGCTGTGCTGGAAGCAGCCCTGAGGG AGGTGTGGGCTGGTCAGGGCTGGGCCCCCTGTGCCTGGGGA CTGGCTGCAGCCCTGACAACGGGGGCTGCCAACACGAATGT GTGGAGGAGGTGGATGGTCACTGTCTCTGCCGCTGCACTGA GGGCTTCGGCTGGCAGCAGACGGGCGCAGTTGCGAGGACC CCTGTGCCCGAGGCTCCGTGCCAGCAGCAGTGTGAGCCCCGT GGGCCACAAGGCTACAGCTGCCACTGTGCGCTGGGTTTCCG GCCAGCGGAGGATGATCCGCACCGCTGTGTGGACACAGATG AGTGCCAGATGCGCGGTGTGTGCCAGCAGATGTGTGTCAAC TACGTTGGTGGCTTCGAGTGTATTGTAGCCAGGGACATGA GCTGGAGGCTGATGGCATCAGCTGCAGCCCTGCAGGGGGCA TGGGTGCCCCAGGCTTCCCAGGACCTCGGAGATGAGTTGCTG	MLLRLLLAWAAAGPTLQGD FWAAEPRAACGPSSCYALF PRRRTFLEAWRACPELGGD LATERTPEEAQRVDSLVA GPASRLWIGLQRQARQCQ LQRPLRGFTWTTGDDTAF TNWAQPASGGPCPAQRVYA LEASGEHPWLEESCTLAVD GYLCQFGFEDGACFALQDEA GQAGPAVYTTTFPHLVSTEF ENLFFGSVAAVQCCAGRGA SLLCVKQFEGGVGWSRAGE LCLGTGCSFDNGGCNEHECV EEVDGHVSCRCTEGFRLAA DGRSCEDPCAQAPCEQQCE PGGPQGYSCORLGFPRPAE DDPHRCVDTDEQCQIAGVQ QMCVNYVGGFBCYCSEGHE LEADGISCSFAGAMGAQAS QDLGDELLDDGEDEDEDE ANKAFNGGNTTEMPGILWME FTQPPDFALAYRPSFPEIDR EPQIFYPEFTWFFPLSAPR VPYHSVLSTVRPVVVSAT NPTLP SANQSPVIPATHPA LSFDHQIFVIAANYFBLFS AYQPGILSVSHSAQPFAHQ	1-51

Nume clonă Specie- Izotip) Intigen)	Secvența ADN	Secvența de Aminoacid	ADNc	de Pozitie Constant de ADNc
	GATGACGGGGAGCATGAGGAAGATGAAGACGAGGGCTGGAA GGCCTTCAACGCTGGCTGGACGGAGATGCTGGGATGCTGT GGATGGAGGCTACGGCAGGGGGCTGACTTTGGCCTGGCCTAT AGACCCAGGCTTCCAGAGGACACAGAGCCACAGATACCTTA CCCGGAGCCGACCTGGGCGACGGCGCTCACTGGCCCGCAGGG TCCCTTACCACTGCTTCACTGCTTCTCCCTACCGGGCTGTG GTGGTCTCTGGACGGCTCCAGACTGCTTCTGGCCACCA GGCTGCTGTGATGCTGGCAGACAGCGAGCTTTGTCCCGTG AGCAGCGAGTCCCGGAGTGGCAGCCAGCTATGCGAGTCTG CCTTCTGCTTACGAGCGGGTATTCTCTCTCTCTCTCTCTCT AGCAGAGGCTGCTGGCCAGCGGGCCTATGATCTCAGCC AATATCTGGAGCTGTTCTCTGGCCAGCGAGTCTCCAGTGT CCGAGAGCGGGGCTGGTGGCAGCCAGACGAGCAGCTCACTT GGCTGGAGTCCAGCTAGCTATGCTGCTTGGTGGCAGCTC TGGTGGAGCTAGCTAGCTTCAAGCGCTAGATGGCCTTCTE CTAGAGAGCCAGGGCAGCTCAGCTTCCATTTATCCAGCTGC CCAGCGCTGTCTGGAGCAGCTCAGCTTCCATTTATCCAGCTGC CTGGCAGTCAATCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCT GGCCTTCCAGCGCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCT GGCTCAGCGCTCAGCGCTTACAGCTGCGATTCAGAGGCGC CCAGAGTCCAGAGGAGATGGGCGCTTCCAGAGTGGCGC CTGTGGCTGGCTCAGCGCTTCCAGAGGAGCGCGAGCGC CCTGGGGAGGCTGCTTTTGGCGAGCAGCGCAGAGGAGT AGCGGTGGCTGCTGCTGGCACTGCTGGTGGCAAGCTGTCT TTTTGGTGGTCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCT CCGCTGGGGCGCGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCT GCTATGCTGGTCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCT GACCGCATGCGCGCGAGGGGAGCGCTCAGAGGGGCTGAGAC	PMISTRYPELPPAHQS PM FYDFWAGTQTTTLFGIP FHBAPLYTTLGAQLPQAP DALVLETQATQLFIIFTAQ PSLTFTTSPSPVSPAHQISV PAATQPAALFTLLFQSPFI NQTSPISTHPSHBAPQIP PEDGSPKLAALNLPSPAPT AAPALSEAQLAENHQRID PWLLVALLVFTGVPLAVIL ALGIIVYCTROSPHAPWKEI TIDYNNVIRAGSKSPTEPN FFHSLFGVCTCTEV* (SEQ ID NO:42)		

e clonă specie- otip) tigen)	Secvența ADN	Secvența de Aminoacid	Pozitie ADN Variabil de
	CTGCAGAACCAGCGTGTGA (SEQ ID NO:41)		
meniu celular sialină ia/TEM1 onat cu b Fc de arece	ATGCTGCTGCGCTGTTGCTGGGCTGGGCGGCGCGAGGGCG CACACTGGGCGAGGAGCCCTGGGGCTGCTGAGCCCTGGGCG CTTCCGGGCGCGAGGCTGCTGAGCTCTCTTCCAGCGGCG CGCAGCTTCTGCGAGGCTGGCGGGGCTGCGCGGAGCTGG GGCGCGCTGGGCACTCTCGGACCTCCGAGGAGGCGCGAGC GTGTGGAGAGGCTGGTGGGCGGGCGCGAGCGCGGCTG CTGTGGATGGGCTGGAGCGGCGAGCGCGAGCGAGCT GCAAGCTGACTGGCGGGCTTCACTGGAGCGAGCGAGCG AGGACAGCGCTTTCAACCACTGGGCGCGAGCGAGCGCTCTGA GGTCTCTGCGCGCGCGAGCGCTGTGTGGCGCGAGCGAG TGGCGAGCAGCGCTGGCTGGAGCGCTCTGTAGCGCTGGCTG TCAGAGGCTACCTGTGGCGAGCTTGGCTTGGAGCGCGCGCTG CTGGCGCTGCAAGATGAGCGCGCGAGCGCGAGCGCGCT GTATACAGCGCGCTTCCAGCGCTGGCTCTGAGAGCTTGGCT GGCTGGCTTGGCTCTGTGGCGCGCTTGGAGCGCGAGCT GGCAGCGGAGCGCTTCTGCTGCTGCGAGCGAGCGCTTGGCG AGCTGTGGCTGGTCAAGCGCGCTGGGCGCGCTTGGCTGGCG CTGGCTGCAAGCGCTGAGCGAGCGCGCTTGGAGCGAGCGCT GTGGAGCGAGCTGGCTGGAGCGCTTGGCGCGCTGGCTG GGGCTTGGGCTGGCAGCGAGCGCGCGAGCTTGGAGCGAGCG CGTGTGGCGAGCGCTGGCTGGAGCGAGCGAGCTTGGAGCGCG GGGCGAGAGCGCTACAGCTGGAGCTTGGCGCGCTTGGCG GGTGGCGAGCGCTGGCTGGAGCGAGCGAGCTTGGCGCGCTTGGCG	KLPLLLAWAAGPTLQD PWAEFFAAGCFSSDYALF RRRTFLANWACPELOD LATPTPEEAQKVISLVGA SPASRLWIGLOFAPPOG LQPLAGPTWTGQITAF TNWAPASGGPOTAGPCVA LEASGEHNLGGCTLAVD FILOYFEPESACTALQEN GQAGPAVYTTFFHLVTEF KLPLFQSWAAGQCGAGGA ALLCVKQFSGVMSHAGD LCLGTGCAFGSGCEHPCV SEVGGHVSCHCTGGFLAA DGRSCSDPCAGAPCEGQCE DGGFQGYECHRCLGFRPAS SDFHRCVDTDEQIAGVCG QNYMVVGGFECYCSEHSE LEADCIQCSPAGANGAQA QPLADELLADGELEEDPE AWKAFNGGWTMPGILAME PTGPPDFALAYRPPFETPR EPQILYFEPWTWFFLSAIP	1- 51 N/

Nume clonă (Specie- Izotip) (antigen)	Secvența ADN	Secvența de Aminoacid	ADNc	de Pozitie ADNc	Constant de	
	ACTGCCAGATTGCCGGTGTGTGCCAGCAGATGTGTGTCAAC TACGTTGGTGGCTTCGAGTGTATTGTAGCCAGGGACATGA GCTGGAGGCTGATGGCATCAGCTGCAGCCCTGCAGGGGCCA TGGGTGCCCGAGGCTTCCAGGACCTCGGAGATGAGTTGCTG GATGACGGGGAGGATGAGGAAGATGAGACGAGGCTTGGAA GGCCTTCAACGGTGGCTGGACGGAGATGCTGGGATCCTGT GGATGGAGCCTACGCAGCCGCTGACTTTGCCCTGGCCTAT AGACCGAGCTTCCAGAGGACAGAGAGCCACAGATACCCTA CCCCGAGCCCACTTGGCCACCCCGCTCAGTGGCCCCAGGG TCCCCCTACCACTCCTCACTGCTCTCCCTCAGCCGCTGCTG GTGGTCTCTGCCAGGCATCCACACTGCTTCTGCCACCA GGCTCCTGTGATCCCTGCCACACAGCCAGCTTTGTCCCGTG ACCACAGATCCCGCTGATGGCAGCCCACTATCCAGATCTG CCTTCTGCTTACCAACCCGGTATTCTCTCTGTCTCTCATTC AGCACAGCTCTCTGCCACCCAGCCCTTATGATCTCAACCA AATATCCGGAGCTCTTCCCTGCCACCCAGTCCCCCATGTTT CCAGACACCCGGTCTGCTGGCAGCCAGACCCCACTCATTT GCCTGGAAATCCCACTAACCATGGCCCTCTGGTCACCCACC TGGGTGCCAGCTACCCCTCAAGCCCGAGATGCCCTTGTG CTGAGAACCCAGGCCACCCAGCTTCCCATATCCCAACTGC CCAGCCCTCTCTGACACCCAGCTCCAGGTCCCTGTGTCTC CTGCCCATCAAAATCTCTGTGCTGCTGCCACCCAGCCGCA GGCCTCCCGACCTCCTGCCCCCTCTCAGAGCCCCCACTAACCA GACCTCACCCATCAGCCCTACACATCCCATTTCAAAGCCC CCCAAATCCCAAGGGAAGATGGGCCCACTCCCAAGTTGGCC CTGTGGGTGCCCTCACCAGCTCCACAGCAGCCCCCAACAGC CCTGGGGGAGGCTGGTCTTGGCGAGCACAGCCAGAGGGATG ACCGGGTTAACGACGACGACGACAAAGAGCCAGCCGACCA	VPYHSSVLSVTRPVVVSAT HPTLPSANQFPVIPATHPA LSRDHQIPVIAANYFDLPS AYQPGILSVSHSAQPPAHQ PFMISTKYPELFFPAHQSPM FPDFRVAGTQTTTHLPGIP FNHAPLVTTLGAQLPQAP DALVLETQATQLFIPTAQ PSLTTSRSPVSPAHQLSV PAATQPAALPTLLPSQSPT NQTSPISTPHPHSKAQIP REDGPSFKLALWLSPAPT AAPALGEAGLAHNSQRDD RVNDDDDKREPSGFISTINF SPPSKESHKSPAPNLEGGP SVFIFFPNIKSVLMISLT KVTCVVVDVSEDDPDEVQIS WFWNNVEVHTAQQTTHRED YNSTIRVVSTLPIQHQNWM SGKEFKCKVMKDLPSPIE PTISKIKGLVRAPQVYILP PPAEQLSRKDVSLTCLVVG FNPGBISVEWTSNGHTEEN YKDTAPVLDSDGSYFIYSK LNMKTSNEKTDSPSCHVR NEGLKNYYLKTTISRSPGK				
		* (SEQ ID NO:44)				

1-
111

NA	↑

Nume clonă (Specie- Izotip) (antigen)	Secvența ADN	Secvența de Aminoacid	Lider de Poziție ADNC	Domeniu Variabil de Poziție ADNC	Domeniu Constant de Poziție ADNC
	GAGCCCCAGAACAAACGCCACCGGAC CCAGAGCCACTGGAGATACCGAGGCGA GGGTGAGCCCCAGCATGCGCAGGACGGT GACATCCGGCCCCAGCTGGCCGCTTC GCCCCCTGGAGCTGCTGGGCTTCAGCT AGCTGCCGGCTGCCSAAACAAAGGCCACA CTGCCCCCGGGCTGGAGATGGCCCTG GTACCGGGCCCTGTCAGCTGCACCTGCA GCCGGCCCCGGCAGCGAGCACACCTGG CCAGCAGAGATCCACGTGGTGCACCTG AAGGGTGGACGAGGCACTGGGAAGGCC TGCTGGCAGCCTTCCTGGAGGAGGGAC GCATACGAGCAGCTGCTGAGCCGGCTG GGAGGGAAGCGAGACCCAGGTGCCAGG CACTGCTGCCAAGCGACTTCAGCCGCT GGCAGCCTGACCACCCCCCCTGGGCC GACCGTGTTCAAACAGACCGTGATGCT TGCACACCCCTGAGCGACACCCCTGTGG CGGCTGCAGCTGAACTTCAGGGCAACC AASAGTGCATCGAGGCAAGCTTCCAGCC GCCCCAAGGGCAGCAGAGCCAGTGCAGC GCAGCAGGCGACATCCTGGCACTGCTG CCAGTGACACAGCGTGGCCCTTCCTGGT AGCACCGGCGGGGCACCAAGGGCGGCG GGCGAGGTGGCCGAGACCGG	AFCPALRPLELLG PELALRNNGHSVQ LEHALGPGREYRA WGAAGPPGSEHTV AEIHVVHLSTAFN GRPGGLAVLAATL NSAYEQLLSRLEE ETQVPGLDIQALL VFQYEGSLTFPPC TVFNQTFVMLSANQ TLWGPGRSRLQLN LNGEVI EASPPAG AAEFVQLNSCLAA VFGLLFAVTSVAF QNFPGTKEGVSYSR TGA*			(SEQ ID NO:46)
	(SEQ ID NO:45)				

NA

Nume clonă (Specie- Izotip) (antigen)	Secvența ADN	Secvența de Aminoacid	Lider de Poziție ADNc	Domeniu Variabil de Poziție ADNc	Domeniu Constant de Poziție ADNc
	AGAGCCAGTGCAGCTGAACAGCTGCCTGGC ACCACCACCCTGA (SEQ ID NO:47)				
MS LN	ATGGGATGGAGCTGTATCATCTCTCTTTTC TACAGGTGTACACAGCGAAGTGGAGAAGAC CAGGCAAGAGAGGCCCCGAGATAGACGAGAC TACAAGAAGTGGGAGCTGGAAGCCTGGCTGC GCTGGCCACCCAGATGGACCGCTGAACGCC CCTACGAGCAGCTGGACCTCCTAAAGCATAG CTCTACCCACAAGGTTACCCCGAGTCTGTGT GGGCTACCTCTTCTCTCAAGATGAGCCCTGAC AGTGGAAATGTGAGCTCCCTGGAGACCCCTGA GAGTCAACAAAGGGCAGGAATGAGTCCCTG CCTGATGACCCGCTTTGTGAAGGGAAGGGGG AAGACACCCCTAGACACCCCTGACCGCCTTCT CTGTGCTCCTTCAGCCCCGAGGAGCTGAGCT CAGCAGCATCTGGGCGGTGAGGCCCCAGGAG GTGACCCCAAGGCAGCTGGACGCTCTCTATCT CTTGCTTTCCAGAACATGAACGGGTCCGAA GATCCAGTCCCTTCTGGGTGGGGCCCCCAGC AGGCGCTCAGTCAGCAGAAATGTGAGCATGG TTTCATGAAGCTGCGGACGGATGCGGTGCTG GGCTGAGGTGCAGAACTTCTGGGACCCCA TGAAGGGCGAGGAGCGGGCACCAGCCCGGTGC CTACGGCAGCGGCAGGACGACCTGGACACCG GCTACAGGGCGGCATCCCCAACGGCTACCTG TCAGCATGCAAGAGGCCCTCTCGGGGACGCG GGACCTGGACCTGTTCTCACCGTCTCTGGCAC	MGMSCIILFLVATA EVENTACPSGKKAR LI FYKKWELEACVD TQMDRVNAIPFTYE KNKLDELYPQGYFE LGYLFLKMSFEDIR SLETLKALLEVINKE QVATLIDRFVNGRG TLDTLTAFYPGYLD ELSSVFPSSINAVR TCDFRQLDVLYPKA NMNGSEYFVKIQSF TEDLKALSGQNVSM MKLFTDAVLPLTVA LGPHVEGLKAEERH WILRQRQDDLDLTLG GIPNGYLVLDLSMQ TPCLLGPGFVLTVL STLA* (SEQ ID NO:50)	1-57	NA	NA

Număr secvență (tip) (tip)	Secvența ADN	Secvența de Aminoacid	ADNc	de Pozitie ADNc
	CTCCACCCTGGCCTGA (SEQ ID NO:49)			
5D5HC gG1 re Vh- nan) A9 nan)	ATGGGCTGGTCCCTGCATCATCCTGTTTCTGGTGGCCACCGC CACCGGCGTGCACAGCCAGTCCGGTGAAGGAGTCCGGGGGTC GCCTGGTCAACCCCTGGGACACCCCTGACACTCACCTGCACA GTCTCTGGATTCTCCCTCAATAGCTATGCGATGATCTGGGT CCGCCAGGCTCCAGGGGAGGGGCTGGAATACATCGGATTCA TTACTACTGGTGGTACCACTACTACGCGAGCTGGGCAAAA GGCCGATTCAACCATCTCCAGAACTCCGACCACGGTGGATCT GAAGCTCACCCGTCGACAACTGAGGACACGGCCACCTATT TCTGTGCCAGAGATCGGGTTAAAAGCTACGATGACTATGGT GATTTAGATGCTTTCCAGCCCTGGGGCCCGAGGCACCCCTGGT CACCATCTCCTCAGCATCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCC CCCTGGGCAACCTCCTCCAAGAGCAGCTCTGGGGGCACAGCG GCGCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGT GACGGTGTCTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGC ACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCCCTCAGGACTCTACTCC CTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCAC CCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACA CCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAATCTTGTGACAAA ACTCACACATGCCCCACCGTGGCCAGCAGCTGAACTCCTGGG GGGACCGTCACTCTTCTCTTCCCTCCCAAAACCCAAGGACA CCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGGGTGGTG GTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTG GTACCTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGC CGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGC GTCCTCACCGTCTTGCACAGGACTGGCTGAATGCCAAGGA	MGWSCIILFLVATATGVHS QSVKESGGRLVTPGTPLTL TCTVSGFSLNSYAMINVRQ APGEGLEYIGFITTGCTTY YASWAKGRFTISRSTTV LKLTPTTETATYPCARD FVKSYDDYGDLDAPFPGP GTLVTISSASTKGPSTVPL APSSKSTSGGTAAAGCLVK DYPPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPVAVLQSSGLYSLSSV VTVFSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDXKVEPKSCDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFL FFPKPKDITLMISRTPVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRD ELTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTT PFVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFPSCSMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK*	1-57	58-423

clonă specie- tip) igen)	Secvența ADN	Secvența de Aminoacid	Pozitie ADN Variabil de
	GTACAAGTGCAGGCTCTCCAAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCA TCCGAGAAAACCATCTTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAA CCACAGGCTGTACACCCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGAC CAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCT ATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGCCAG CCGGAGAACAACTACAAGACCAAGCCTCCCGTGCCTGGACTC CGACGGCTCCTTCTTCTTATATTCAAAGCTCAACGCTGGACA AGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAAGCTCTTCTCATGCTCCGTG ATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAGAGGCTT CTCCCTGTCTCCCGGAAATGA (SEQ ID NO:51)	(SEQ ID NO:52)	
5D5HC uman man) uman)	ATGGGTGGAGTTGATCATTTCTGTTCTGTGTCGCCACAGC TACTGGCGTGCACCTCACAGGTGCAGCTGCTGGAGTCCGGAG GAGGACTGGTGCAGCCAGGTGGCTCTCTGCGACTGTCTTGT AGTGCTTCAGGCTTTTCCCTGAACAGCTACGCTATGATCTG GGTCAGGCAGGCACCTGCCAGGGCCTGCAATATATCGGAT TGATTACCAACAGGAGGAGCTACCTACTATGCCGACTCCGTG AAGGGGAGATTCACATATCTCTGGCGATAACAGTAAGAATAC CCTGTACTTGCAGATGAATAGCCTGAGAGCAGAGGACACAG CCGTTTACTATTGCGCCAGGGATCGGCTGAATCTTACGAC GATTATGGAGACCTGGATGCTTTCCGAACCATGGGGACAGGG GACCCCTGGTGACAGTGTCCAGCCCATCCACCAAGGGCCCAT CGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCTCCAAAGAGCACCTCTGGG GGCACAGCCGCCCTGGCTGCTGCTCAAGGACTACTTCCG CGAACCGGTGACGGTGTCTGGGAAGTCAGGCGCCCTGACCA GGGGCTGGLACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCTCAGGA CTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGAACCTGCCCCCAGCAG CTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAAC	MEWSCIILFLVATATGVHS QVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCFASGFSLSYAMIFVR QAPGKLEYIGPITTTGGTY YYADSVKGRFTISRDNSKNI TLYLQMNSLRDELTAIVYFC ARDVRKSYDDEYGLDAFEF WGQGTUVTVSEASTKGFVS FPLAPSSKSTSGGTAALSC LYKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFP AVLQS3GLYSL SSVTVVPS8SLCTQTVYCN VNHKPSNTKVDKVEPKSC DETHTCFPCPAPFELLGGPS VFLEPPKPKDTLMI SNTPE VTCVVDVSHEDPSVRFNW YVGGVEVHNAKTKPREEQY	1- 58 57 43%

ne ră cie- ip) jen)	Secvența ADN	Secvența de Aminoacid	ADNC de Dezintă ADN
	CCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAATCT TGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCGTGCCACGACCTGA ACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAAC CCAAGSACACCCCTCAGGATCTCCCGGACCCCTGAGGTGACA TGGGTGGTGGTGGACCTGAGCCAGGAAGACCCCTGAGGTCAA GTTCAACTGGTACGTGGACGGCCGTGGAGGTGCATTAATGCCA AGACAAAGCCCGGGAGGAGCACTACAAACAGCAGCTACCGT GTGGTCAGCGCTCCTGACCGCTCCTGACCCAGGACTGGCTGAA TGGCAAGGAGTACAAAGTGAAGGTCTCCAAACAAAGCCCTCC CAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAG CCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCCTGCCCCCATCCCGGGA TGAGCTGACCAAGAACCAAGTCAGCCCTGACCTGGCTGGTCA AAGGCTTCTATCCACGACATCGCCGTGGAGTGGCAGAGC AATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAAGACCGCCCTCCCGT GCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTTATATTCAAAGCTCA CGTGGACAAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAAGTCTTCTCA TGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCA GAAGAGCCCTCTCCCTGTCTCCCGGGAATGA (SEQ ID NO:53)	NSTYRVVSVLTVLHQDWLNL GKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPP SRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTTPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSEWQQGNVFTCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK* (SEQ ID NO:54)	
5- C și ire - in) M1 in)	ATGGGCTGGTCTGCAATCATCTCTTTCTGGTGGGCAACCGC CACCGGCGTGCACCTCCCAATCGGTGGAGGAGTCCGGGGGAG ACCTGGTCAAGCCCTGAGGGATCCCTGACACTCACCTGCACA GCCTCTGGATCTCTCTTCACTAGCAGCTACTGGGGATGCTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGGGAAGGGGCTGAGTGGATCCCAT GCATTTATGGTGGTASTAGTGGTACCACCTTATTACCCGAAC TGGGCGAAAGGCCGATCTCCATCTCCAAAACCTCGTCCGAC CACGGTGACTCTGCAAAATGGCCAGTCTGACAGCCGCGGACA CGGCCACCTATTTCTGTSCGAGAGTGAATAATGGTGGTGAT	MGWSCIILFLVATATGVHS QSVESGGDLVKPEGSLTL TCTASGF9FSSSYWGEWVR QAPGKGFEMIACLYGSSG TTYYPWAKGRFSISKTS TTVTLQMASLTAADYATYF CARVTNGGSIWDFKLWGPET LVTISSASTKGFSEVPLAP SEKSTSGGTAALGCLVKDY	1- 58- 57 417

Nume specie (tip) (tip)	Secvența ADN	Secvența de Aminoacid	ADN	de Pozitie ADN
	TGGGATTTTAAATTGTGGGGGCCAGGCACCCTGGTCACCAT CTCCTCAGCATCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGG CACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGGCACAGCGGCCCTG GGCTGGCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGFGAAGGT GTCTGTGGAACCTCAGGGCGCCCTGACCAGCGGGCTGCACACCT TCCCCGGCTGTCCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGC AGCCTGGTGACCCTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGAC CTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGG TGGACAAGAAAGTTGAGCCCCAAATCTTGTGACAAAACTCAC ACATGCCACCCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACC GTCACTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCCCTCA TGATCTCCCCGAGCCCTTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGAC GTGAGCCACGAAGACCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGT GGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGGGG AGGAGCACTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTTC ACCGTCTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAA GTGCAAGGTCTCCCAACAAAGCCCTCCCCAGCCCCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCAACAG GTGTACACCCCTCCCCCATCCCCGGGATGAGCTGACCAAGAA CCAGGTCAAGCTGACCTGCTGCTGCTCAAAGGCTTCTATCCCA GCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAAGCCGGAG AACAACTACAAGACCAAGCCCTCCCGTGGTGGACTCCGACGG CTCCTTCTTCTTATATTTCAAAGCTCACCGTGGGACAAGAGCA GGTGGCAGCAGGGGAACCTCTTCTCATGCTCCGTGATGCAAT GAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAAGAGCCCTCTCCCT GTCTCCCCGGGAATGA (SEQ ID NO:55)	FPEPVTVSWSGALTSQVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVT VFSSSLGTQTYICNVNHKF SNTKVDKKVEPKSCDKHTHT CPFCPAPELLGGPSVFLFPP FKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAHTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTI SKA KGQPREPQVYTLFP SRDEL TKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPP VLDS DGSFFLYSKLTVDKS FWQGGNVFSCSVMEALHN HYTQKSLSLSPGX* (SEQ ID NO:56)		

ume lonă ecie- otip) tigen)	Secvența ADN	Secvența de Aminoacid	ADNc	de Pozitie ADNc	Constante de
E4HC gG1 pure Vh- nan) CA9 nan)	ATGGGGCTGGTCCCTGCATCATCCTGTTTCTGGTGGCCACCCG CACCGCGCTGCACAGCCAGTCCGTGGAGGAGTCCAGGGGTC GCCTGGTCACGGCTTGGACACCCCTGACACTCACCTGCACA GTCTCTGGAATCGACCTCAGTAATATGCAATGACCTGGGT CQGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGGAATCA TTAGTAGTAANTAGATAAGACATGGTACCGGAGCTGGGTGAAA GGCCGGTTCACCATCTCAAAAACCTCGTGCACACAGGTGGA TCTGAAAATGACCACTCTGACAAACGAGACACGGCCACCT ATTTCTGTGCCAGAGTGCATATGCGTGGTGGTTAAAGAAAT GCTTTGATCCCTGGGGCCAGGCCCTGGTCAACCGTCTC TTCAGCATCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCTGGCAC CCTCCTCCAGAGCAGCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGC TGCTCTGGTCAAGGACTACTTCCCGAAGCGGTGACGGTGTG GTGGAACTCAGGGCGCCTGACCAAGCGGTGACACCTTCC CGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCTCAGCAGC GTGGTGAACCTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTA CATCTGCAACCTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGG ACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACA TGCCACCCGTGCCAGCACTGAACCTCTGGGGGGACCGTC AGTCTTCTCTTCCCGCCAAAACCAAGGACACCTCATGA TCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGGCTGGTGGTGGACGTG AGCCACGAAGACCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGA CGGCTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGTCCGTGGGAGG AGCACTACAAAGACAGGTACCGTGTGGTCAAGCTCCTCAAC GTCTGTGACCCAGGACTGCTGAATGGCAAGGACTACAAGTG CAAGGTCTCCAAAGAGCCCTCCAGTCCCATCGAGAAAA CCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCAGAAACACAGGTG TACACCTTCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCA	MGWSCIIILFLVATATGVHS QSVVEESPERLVTPGTPLTL TCTVSGIDLSNYAMTWVRQ APGRGLEWIGLISNDKWT YASWVKGRTTILSKTSSTTV DLNMTSLTTEDTATYPCAR AAMPGGLKNAFDPNPPTL VTVSSASTKGPSVTPPLAPG SKSTSGGTAAALGCLVNDYF DEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTV FSSSLGTQTYLCNVNHNKPS NTRVDMRVERKSCDNTHTC PFCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDEEVKFNWYVDGVE VHNARTKPREEQYNSTYRV VSVLTVYLHQDWLNGKEYKC KVSNEALPAPIETISKAK GQPREPQVYTLPPSRDELFT KNQVSLTCLVKGFTYPSDIA VEWESNQQPENNYKTTFPV LDSDGGFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFTCSVMNEALKNNH YTQKSLSLSPGK* (SEQ ID NO:58)	1- 57	58- 414	4 14

me nă cie- tip) gen)	Secvența ADN	Secvența de Aminoacid	ADN de Pozitie ADN
	GGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCG ACATGCGCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCGCCGAGAGAC AACTACAAGACCACGCTTCCCGTCTGGACTCCGAGGGCTC CTTCTTCTTATATTCAAAGCTCACCCTGGACAAGAGCAGGT GGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAG GCTCTGCACAACCACTACACCGAGAAGAGCTCTCCCTGTC TCCCGGGAAATGA (SAQ ID NO:57)		
4HC G1 1 Vh- an) A9 an)	ATGGGCTGGTCTGCAATCATCTGTTTCTGGTGGCCACCBC CACCGGCGTGCACAGCGAGGTCCAGCTGCTGGAATCAGGGG GAGGACTGGTGCAGCCCGGAGGGTCACTGCGACTGTCTTGT GCCGCTTCAGGCATTGATCTGTCTAACTACGCTATGACTTG GGTGAGGCAGGCACCCGGCAAGGGACTGGAGTGGGTGGAA TCATTAGCTCCAATGACAAGACCTGCTACGCGGATTCACTG AAAGGCCGGTTTACCATCTCTAGAGACAACASTAAGAATAC ACTGTATCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCAGAAGATACAG CCGTCTACTATTTCGCTAAAGCGCTATGCTGGCGGACTG AAGAAGCGATTTGATCCTTGGGGACAGGGAATCTGGTCAC CGTCTCATCTGCATCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCC TGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCC CTGGCCTGCTTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGAC GGTGTGCTGGAATCAGGGCGCCTGACCAGCGCGTGCACA CCTTCCCGGTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTC AGCAGCGTGGTGAACGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCA GACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCA AGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAAT CACACATGCCCCACCGTGCACAGCACTGAATCCTGGGGGG ACCGTCACTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCC	MGWSCIILPLVATATGVHS EVQLLESGGGLVQPGGSLR LSCAASGIDLSNYAMTWVR QAPGKGLEWVGIISSNDKT WYADSVKGRFTISRDNKN TLYLQMNSLRADTAVYYC AKAAMPGGKNAFDPWGGG TLVTVSSASTKGPSVFPLA PSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPFVAVLQSSGLYSLSV TVPSSSLGTQTYICNVNHNK PSNTKVDKRVKPKCDKTH TCPPCPAPRLGGPSVFLF RFRPKDTLMISRTREVTCTV VVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNATKFEREEQYNSTY RVVSVLTFLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTIISK AKGQPRERQVYTLPPSRDE	1- 58- 57 420

me nă cie- tip) gen)	Secvența ADN	Secvența de Aminoacid	ADN	Aminoacid
	TCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTG GACGTCGAGCCACGAAACACCCCTGAGGTCAGGTTCAACTGGTA CGTGGACGGCGTGGAGGTTGATATATGCCAAGACAAAGCCGC GGGAGGAGCAGTACAAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTC CTCACCGTTCCTGCACCCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTA CAAGTGCAGGCTCTCCAAACAAAGCCCTCCAGGCCCCATCG AGAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGCGAGCCCGAGAACCA CAGGTGTACACCCCTGCCGCCATCCCGGATGAGCTGACCAA GAACCAAGTTCAGCCTGACCTGCTGCTCAAAGGCTTCTATC CCAGCGACATCGCCCTGAGTGGGAGAGCAATGGGAGGCCG GAGAACAACTACAGACCAAGCCCTCCCGTGGTGGACTCGGA CGGCTCCTTCTTCTATATTCAAAGCTCACCGTGGACAAGA GGAGGTGGCAGCAGGGGACGCTCTCTCATGCTCCGTGATG CATGAGGCTCTGCACAACCACTACACCCAGAGAGCCCTCTC CCCTGCTCCCGGAAATGA (SEQ ID NO:59)	LTKNQVSLTCLVKGYFSD IAVEWESNGQPENNYKTP PVLDSGGSEFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCTVMHEALH NHYTQKSLSLSPGX* (SEQ ID NO:60)		
11HC 31 e Vh- an) iLN an)	ATGGGCTGCTCCTGCATCATCCTGTTTCTGGTGGCCACCGC CACCGGCTGCACCTCCCACTCGGTGGAGAGTCCGGGGGTC GCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTCAGCTGCACG GTCTCTGGAATCTCCCTCAGTAGCGATGCAATAAGCTGGGT CCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGGCTCGAATACATCGGAATCA TTAATGCTGGTGSTAAACACATACTACCGGAGCTGCCGAAA GGCCGATTCACCATCTCCAAAACCTCGACACCGGTGGATCT GAAATCACCAGTCCGAAACCGAGGACACGGCCACCTATT TCTGTGCCAGAGGCTTCAACATGGTGGTGGTAATAGTGAT TATTATATTACGGCATGGAOCTCTGGGGCCCGAGGCACCT GGTCACTGTCTCTTCAGCATCCACCAAGGGCCCATCGGTCT TCCCCCTGGCACCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACA	NGWSCIILPLVATATGVHS QSVESGGRLVTFGTFLTL TCTVSGISLSSDALSHVRQ APGKGLVYIGLINGGNTY YASWAKGRFTISKSTTVYD LKITSPTTEDTATYFCARG IQHGGGNSDYTYGMDLWG PGTLVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPFPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVN	1-57	58-426

clonă ecie- tip) igen)	Secvența ADN	Secvența de Aminoacid	Pozitie ADN Variabil de
	GGGCGCCTGGCTGCTTGGTCAAGCACTACTTCCTCGAACC GGTGACGGGTGTCTGGGAATCAGGCGCCCTGACACAGCGGGG TGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTAC TCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGGCTTCAGCAGCTTGGG CAGCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCA ACACCCAGGTGGACAAAGAAAGTTGAGCCCAATCTTGTGAC AAAACCTACACATGCCAACCCTGGCCAGCAGCTGAACCTCT GGGGGACCTCAGTCTTCTCTTCCCGCCAAACCCAGG ACACCCCTCATCATCTCCCGACCCCTCAGGTCACATCCCTG GTGGTGGACGTGAGCCACGAGACCTTGAGGTCAASTTCRA CTGGTACGTGGACCGCTGGAGGTGACATAATGCCAAGACAA AGCCCGCGGAGGAGCAGTACAACAGCAGCTACCTGTGTGTC AGCTCTCTCACCTCTCTGCACCCAGCACTGGCTGAATGCCAA GGAGTACAAATGCAAGTCTCCCAACAAAGCCCTCCAGCCCT CCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCTCGA GAACCAAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCGGATGAGCT GACCAAGAAACAGGTCAGCTGACCTGCTTGGTCAAAGGCT TCTATCCAGCGACATCGCTGGAGTGGGAGAGCAATGGG CAGCCGGAGTACAACACTACAAGACACCCCTCCCGTCTGGA CTCCGACGGTCTCTTCTTATATTCAAAGCTCACCGTGG ACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGACCTCTTCTCATGCTCC GTGATGATGAGGCTCTGCACACCACTACAGCCAGAAGAG CCTCTCCCTGTCTCCCGGAAATGA (SEQ ID NO:61)	HKFSNTRVDDKVEPKSCDK THTCPPCPAPPELLGGPSV LFPFKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTFLNQDWLNGK EYCKVSNKALPAPLEKTI SKAGQPREFQVYTLPPSR DELTKNQVSLTCLLVGGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLESDDGSFFLYSKLT DKSRWQOGNVPSCSVMHEA LNNHYTQKSLSLSPGK* (SEQ ID NO:62)	
111HC uman iman)	ATGGGGCTGGTCTGTCATCATCCTGTTTCTGGTGGCCACCGC CACCGGGCTGCACAGCGAAGTCCAACTGGTGGAAAGCGGGG GAGGACTGGTGCAGCCGGGCGGATCCCTCCGGCTGTCTATGT GCTGTCATCGGGAAATTTCCCTCTCTCCGACGGGATTAGCTG 	MGWSCIILFLVATATGVHS EVQLVESGGGLVQPGGSLR LSCAASGISLSSDAISWVR QAPFGSLEYIGIINGGNT 	1-58 57435

me onă ecie- tip) igen)	Secvența ADN	Secvența de Aminoacid	ADNc	de Dovădă ADNc	
3LN ian)	GGTCAGACAGGCCCCCGGAAAGGGGCTGAGTACATCGCTA TCATCAACGGCGGCGCGGAAACACCTACTACGCCCTCCTGGGCGC AAGGGCGCGCTTCACCATCTCGCGGCATATTCGAAGAACAC TCTGTACTTGGCAATGAATCCCTGAGGSCCGAGGACACCG CCGTGTACTACTGCGCGCGCGGCATCCAGCACGGTGGTGGG AACAGCGACTACTACTACTATGGGATCGATCTGTGGGGCCA GGGAACCTCTTGTGACCGTGTCTGTCAGCATCCACCAAGGCGC CATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAGAGCACCTCT GGGGGCACAGCGGCGGCTGGGCTGCTGGTCAAGGACTACTT CCCCGAACCGGTGACGGTGTCTTGGAACTCAGGCGCGCTGA CCAGCGGCGGTGCACACCTTCCCGGGCTGTCTACAGTCTTCA GGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGAACCGTGCCTCCAG CAGCTTGGGSCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACA AGCCCAAGCAACCAAGGTGGGACAGAAAGTTEAGGCCAA TCTTGTGACAAACTCACACATGCCACCGTGGCCAGCACC TGAACCTCCTGGGGGAGCGTCAAGTCTTCTCTTCCCCCA AACCCAAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGACCCCTGAGGT ACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAGACCCCTGAGGT CAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATATG CCAAGACAAAGCCCGCGGAGGAGCAGTACAAAGCAGCATC CGTGTGGTCAAGCGTCTTCAACCTCCTGCACCCAGGACTGGT GAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAGAGTCTCCAAACAAAGCCC TCCAGCGCCCATCGAGAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGG CAGCCCCGAGAACCAAGGTGTACACCCCTGCCCCCATCCCG GGATGAGCTGACCAAGAACAGGTGAGCCTGACCTGCGCTGG TCAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAG AGCAATGGGCGAGCCGGAGAACAACTACAAGACCCAGGCTCC CGTGTCTGAGCTCCGACGGCTCTTCTTCTATATTCAAAGC	YYASWAKGRFTISRHNSEK TLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARGIQHGGGNSDYIIYGM LWGQGTLLVTVSSASTKGP VFPLAPSSKSTSGGTAAALG CLVKDYFPEFVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVTVTPSSSLGTQTYIC NYNHXPENTKVDKKVEPK CDKHTCTCPCPAPELGGP SVFLFPKPKPTLMISRT EVTGVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNANTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIE KTIISKAKGQPRPEQVYTL FSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSSDIAVENEENGQFENN YKTTFPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRNQGNVPSCSYN NEALHNNHYTQKSLSLSPGK * (SEQ ID NO:64)			

Nume onă ecie- otip) tigen)	Secvența ADN	Secvența de Aminoacid	ADNc	de Pozitie ADNc
	TCACCGGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTC TCATGCTCCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACACCACTACAC GCAGAAGAGCCCTCTCCCTGTCTCCCGGGAATGA (SEQ ID NO:63)			
405HC gG1 re Vh- nan) SLN nan)	ATGGGGCTGGTCCCTGCATCATCTCTGTTTCTGCTGGCCACCGC CACCGGGCTGCACTCCCACTCGCTGAGAGAGTCCGGGGGTG GCCGGGTACCGCTGGGACACCCCTGACACTCAGCTGCACA GCTCTGGATTCTCCCTCAGTAATGCAATGACCTGGGT CCGCAGGCTCCAGGGAAGGGCTAGAAATACATCGGAATCA TTAGTACTGGCGTATGACATACTATATGCACTCGGCAAAA GGCCTATTCACCATCTCCAGAACTTCGACCAGGCTGGATCT GAAATGACCACTCTGACAAACCGAGCAGACGGCCACCTATT TCTGTGGCAGAAATGCTGCTGGTASTTATATTTTCTATTAT TTTGACTTGTGGGGCCAAAGGCACCCCTGGTCACTGTCTCTTC AGCAATCCCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCTCTGGCAGCCCT CCTCCAGAGCAGCTCTGGGGGACAGCGGGCTGGCTGC CTGGTCAAGCACTACTTCCCGAACCCTGACGGTGTCTGTG GAATCAGGGCCCTGACAGCGGGCTGACACCTTCCCGG CTGTCTTACAGTCTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTG GTGACCTTGGCTTCCAGCACTTGGGCAACCCAGACCTACAT CTGCAACTGGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACA AGAAAGTTGAGCCCAATCTTGTGACAAACTCAGACATGC CCACCGTGGCAGCAGCTGAACTCTGGGGGGACCGTCACT CTTCCTCTTCCCGCCAAAACCCAGGACACCTCATGATCT CCGGACCCCTGAGGTCAATGCTGCTGCTGACCTGAGC CACGAAGACCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACCTGGACGG CGTGGAGTGCATATATGCAAGACAAAGCCGCGGAGGAGC AGTACACAGCAGCTAGCTGTGCTGCTGCTCACCCTC	NGWSCIILFLVATATGVHS QSLEESGRLVTFSTPLTL TCTASGFSLSNYANIWVWQ APGKGLVYIGIISTGGITY YMDSAGRPYISRTSTTVB LKMTSLTTEDTATYFCGRN AGGSYIPYFPLNGQGTLV TVSSASTKQPSVFLAPSS KSTSGCTAALGCLVHDYFP EFVTVSWMSGALTSQVHTF PAVLQSSGLYSLSSVTVF SSSLGTQTVICNVNRKPSN TKVDKKVEPKSCDNHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKENWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTIISKAGG QPREPQVYTLPPSPDELTK NQVSLTCLVKSEFYPGDIIV EWESNGQPENNYETTFPVL DSDGSEFLYSKLTVDKSRW QQGNVPSCSVMREALHNRV	1-57	58-411

clonă cie- ip) gen)	Secvența ADN	Secvența de Aminoacid	Pozitie ADN Variabil de
	CTGCACCAAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTSCAA GGTCTCCAAACAAAGCCCTCCAGGCCCCCATCGAGAAAACCA TCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCGAGAAACACAGGTGTAC ACCTGTGCCCCATCCCGGATGAGCTGACCAAGAAACAGGT CAGCCTGACCTGCTTGGTCAAAGGCTTCTATCCACAGCA TCCCGCTGGAGTGGCAGAGCAATGGGAGCCCGAGAACAAAC TACAAGACACAGCCTCCCGGTCTGGAGTCCGACGGCTCCTT CTTCTTATATTCAAAGCTTACCCTGGAGCAAGAGCAGGTGGC AGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCAATGAGGCT CTSCACAACCACTACACSCAGAAGAGGCTCTCCCTGTCTCC CGGGAATGA (SEQ ID NO:65)	TQKSLSLSPGR* (SEQ ID NO:66)	
16HC epure nan) LN an)	ATGGGCTGGTCCCTGATCACTCTGTTTCTGGTGGCCACCCGC CAACGGCCTGCACTCCAGTCTGTTGGAGGAGTCCGGGGTTC GCCTGGTCACGGCTGGGACACCCCTGACACTCACCTGCACA GCCTCTGGATTCTCCCTCAGTAATATGCAATGACCTGGGT CCGCGCAGGCTCCAGGGAAAGGGCTAGAATACATCGGAATCA TTASTACTGGCGGTATCACATACTATATGGACTCGGCCAAAA GGCCGATTACCATCTCCAGAACCTCGAACACGCTGGATCT GAAAATGACCACTCTGACAAACCGAGGACACGGCCACCTATT TCTGTGGCAGAAATGCTGGTGGTAGTTATATTTTCTATTAT TTCGACTTGTGGGGCCAAAGGGACCCCTCGTCACTGTCTTTC AGCATCCACCAAGGGGCCATCGSTCTTCCCCCTGGCACCCCT CCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGC CTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCCGTGACGGTGTCTGTG GAACCTCAGGCCCCCTGACAGCGGCGTGCACACCTTCCCGG CTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTG GTGACCGTGGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACAT	MGWSCIILFLVATATGVNS QSLEESGRLVTPTPLTL TCTASGFSLSNYAMTWVRQ APGKGLVYLGILSTGGITY YMDSAKGRFTISRSTTVYD LHMTSLTTEDTATVFCGRN AGGSYIFYYFBLMGQGTLV TVSSASTKGPSVFPFLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVTVF SSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDNKVEPKSCDKHTHTCP PCPAPPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEV	1- 58 57 41

clonă scie- tip) gen)	Secvența ADN	Secvența de Aminoacizi	Pozitie ADN Variabil de
	CTGCAACGTTGAATACAAAGCCCCAGCAACACCAAGGTGGACA AGAAAGTTGAGCCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGC CCACCGTGGCCAGCAACCTGAATCCTGGGGGGACCGTCAGT CTTCCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAAGGACACCCCTCATGATCT CCGCGAACCCCTGAGGTCACATGGCTGGTGGTGGACGTGAGC CACGAAGACCCCTGAGGTCAGGTCAGGTCAGGTCAGGTCAGGTC CGTGGAGGTTGCAATATGCCAAGACAAAGCCCGGGGAGGAGC AGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGGTCCTCACCCTC CTGCACCAGGACGTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAA GGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCA TCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCGGAGAACCAAGGTGTAC ACCCTSCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGT CAGGCTGACCTGCTGCTCAAGGCTTCTATCCAGCGACA TCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCGAGCCCGAGAACAA TACAAGACCAAGCCCTCCCGTGGTGGAGTCCGACGGCTCCTT CTTCTTATATTCAAAGCTCACCGTGGACAAAGACAGGTGGC AGCAGGGGAACCTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCT CTGCACAACCACTACACGCAAGAGCCCTCTCCCTGTCTCC CCGGAAATGA (SEQ ID NO:67)	HNARTKPREEQYNSTYRVV SVLT'VLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPARIENTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFPYSDIAV EWESNGQPENNYKTPPPVL DSDGSPFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHY FQKSLSLSPGK* (SEQ ID NO:68)	
118HC iepure man) 3LN an)	ATGGGCTGGTCCGTCATCATCCTGTCTTCTGGTGGCCACCC CACCGGCTGCACTCCAGTCCGTGGAGGAGTCCGGGGGTC GCCTGGTCCGGCTGGGACACCCCTGACACTCACCTGCACA GTCTCTGGATTCTCCCTCAGTAGTTACCACATGAGCTGGGT CCGCCAGGCTCCAGGGGAGGGGCTGGAATGGATCGGAGGCA TTAATGCTATGAGTCCACATACTACCGAGCTGGGGGAAA GGCGGATTACCATCTCCAAAACCTGACACCGGTCCATCT GAAATCAACAGTCCGACAACCGAGGACACGGCCACCTATT	MCWSCIIILFLVATATGVHS QSLLESGGRLVAGTPLTL TCTVSGFSLSYBMSWVRQ APGEGLEWIGGITAMSRTY VASWAKGRFTISKSTTVH LKITSPTTEDTATYFCARE PGFVSNWGPGLVTVSLA STKGPSVFPLARSSKSTSG	1- 58 57 39

ne ră cie- ip) jen)	Secvența ADN	Secvența de Aminoacid	ADNc
	TCTGTSCCAGGGAACTGGTTTGTAGTAACATCTGGGSC CCAGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTTAGCATCCACCAAGGG CCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCT CTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCTGGAAGTCAAGGACTAC TTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAAGTCAAGGAGCCCT GACCASCAGGCTGGCACACCTTCCCCGGCTGCTTACAGTCT CAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGAAGCTGCCCTCC AGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCA CAAGCCGAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAATTEAGCCCA AATCTTGTGACAAAACACACATGCCACCGTCCCCAGTA CTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCC AAAACCCAGGACACCTCATGATCTCCCGACCCCTGAGG TCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCTGAG GTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAA TSCCAAGACAAAGCCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCT ACCGTGTGGTCAAGCTCCTCACCCTCCTGCAAGCAGGACTGG CTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCAACAAAGC CCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAG GGCAGCCCCGAGAACACAGGTGTACACCTTCCCCCATCC CAGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGAGCTGACCTGCCT GGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCCTGGAGTGG AGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACACTACAAGACCAGCCCT CUCGTGCTGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTATATTCAA GCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGCT TCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTAC ACGCAGAGAGCGCTCTCCCTGTCTCCCGGGAATGA (SEQ ID NO:69)	GTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSLVVTPVSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPFPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHED REVKENWYVDGVEVHNANT KPREEQYNSTYRVVSVLTV LNQDWMNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTIISKAKGQPREP QVYTLPPSPRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTFPVLSDSGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHREALHNYTQKSL SLSPGK+ (SEQ ID NO:70)	

me nă cie- tip) gen)	Secvența ADN	Secvența de Aminoacid	ADN
18HC G1 e Vh- an) LN an)	ATGGGGCTGGTCCGTCATCATCCGTTTCTGGTGGCCACCGC CACCGGCTGCACTCCAGTGGGTGGAGGASTCCGGGGGTC GCCTGGTCAAGCCTGGGACACCCCTGACACTCAGCTGCACA GTCTCTGGATTCTCCCTCAGTAGCTATGCAATGGGCTGGGT CCGCCAGGCTCCAGGGGAGGGGCTGGAATGGATCGGAACCA TTAGTACTGGTGGTATTTACATACTACCGAGCTGGGCGAAA GGCCGATTTCACCATCTCCAAAACCTCGACCAACGGTGGATCT GAAATTCACCAAGTCCSACAACCGAGGACACGGCCACCTATT TCTGTGCCAGAGTGGGTAGTAGTGGTTATCTTTTCTACTTC TTTAACTTGTGGGGCCAAAGGCACCCCTCGTCACTGTCTCCTC ASCATCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCTCTGGCACCCCT CCTCCAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGCTGC CTGGTCAAGGACTACTTCCCGGAACCGGTGAGGGTGTCTGTG GAACTCAGGGGCCCTGACCAAGCGGGCTGCACACCTTCCCGG CTGTCCATACAGTCTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTG GTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACAT CTGCAACGTTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACA AGAAAGTTGAGCCCAATCTTGTGACAAACTCACACATGC CCACCGTGCCCAAGCCTGAATCCTGGGGGACCCGTCAGT CTTCTCTTCCCGCCCAAAACCAAGGACACCCCTCATGATCT CCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACCTGAGC CAGGAAGACCCCTGAGGTCAAGTCAACTGGTACGTGGACGG CGTGGAGCTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGGGGAGGAGC AGTACAACAGCAGCTACCGTGTGGTCAAGCTCCTCACCGTC CTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGASTACAAGTGCAA GGTCTCCAACAAGGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCA TCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACACAGCTGTAC ACCCTGCCCCCATCCCGGATGAGCTGACCAAGAACAGGT	MGWSCIILFLVATATGVNS QSVESGGRLVTPCTPLTL TCTVSGFSLSSYAMGWVRQ APGGLEWIGTISTGGITY YASWAKGRFTISKSTTV LKITSPTTETATYPCARV GSSGYLFYFFNLWGQGLV TVSSASTKGPSPVFLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSQVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHEPSN TKVDKKVEPKSCDKHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVD VSHEDFEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIENTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFPYFSDIAV EWESNGQPENNYKTPPVVL DSDGSEFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSQSVMEALHNHY TQKSLSLSPGK* (SEQ ID NO:72)	1- 58 57 41

Nume onă ecie- otip) tigen)	Secvența ADN	Secvența de Aminoacid	ADNc	de Poziție ADNc
	CAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACA TCGCCCTGGAGTGGGAGAGCAATGGCCAGCCGGAGAACAAC TACAAGACCCAGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTT CTTCTTATATTCAAAGCTCACCCTGGACAAGAGCAGGTGGC AGCAGGGGAACCTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCT CTGCACAAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCC CGGGAAATGA (SEQ ID NO:71)			
3B3HC gG1 re Vh- nan) A9 nan)	ATGGGCTGGTCCCTGCATCATCCTGTTTCTGGTGGCCACCGC CACCGGCGTGCACAGCCAGTCCGTGAAGGASTCCAGGGGTC GCCTGGTCAAGCCTGGGACACCCCTGACACTCACCCTGCACA GTCTCTGGATTCTCCCTCAGTAGGTATACATTGATCTGGGT CCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGGAATCA TAGATAGTAGTAGTAGTGCTACTACCGGAGGTGGGCGAAA GGCCGATTCAACCATCTCCAAAACCTCGACCAGGCTGGATCT GAAAATCACCAGTCCGACAACCGAGGACACGGCCACCTATT TCTGTGCCAGAGACAGAGTCCFAAGCTACGATGACTATGGT GATTTGCCCGATGGTTCGATCCCTGGGGCCAGGCACCCCT GGTCAACCGTCTCTCAGCATCCACCAAGGGCCCATCGGTCT TCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAGAGCACCTCTGGGGGCACA GCGGCGCTGGGCTGCCTGCTCAAGGACTACTTCCCCGAACC GGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGG TGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCCCTCAGGACTCTAC TCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGG CACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCA ACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAATCTTGTGAC AAACTCACACATGCCACCGTGGCCAGCAGCTGAATCCT GGGGGGACCGTCAAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCCAAGG	MGWSCIILFLVATATGVHS QSVKESRGRVTPGTPLTL TCTVSGFSLSRVTLIHWVQ APGKLEWIGIIBSSSSAY XARWAKGRFTISKSTTVYD LKITSPTTEDTATYFCARD RVLSYDDYGDLPDGFDPWG PGTLVTVSSASTKGPSVFF LAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPVAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKEPEPKSCK THTCPPCPAPELLGGPSVF LFFPKPKDNLMI SRTPEVT CVVVDVSHEDFEVKFNWTV DGVEVHNKTKPREEQVNS TYPVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEXTI SKAKGQPRPRQVYTLPPSR	1-57	58-426

clonă specie- tip) gen)	Secvența ADN	Secvența de Aminoacid	Pozitie ADN Variabil de
	ACACCCCTCATGATCTCCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTG GTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAA CTGGTACSTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAA AGCCGCGGGAGGAGCACTACAACAGCACGTACCGTGTGGTC AGCGTCCTCAGCGTCTGCAACAGGACTGGCTGAATGGCAA GGAGTACAAGTSCAAGCTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCC CCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGA GAACCCACAGGTGTACACCCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCT GACCAAGAACCAGCTCAGCCTGACCTGCTTGGTCAAAGGCT TCTATCCCAGCGACATCGCCCTGGAGTGGGAGAGCAATGGG CAGCCGGAGAACAACTACAAGACCAGCCTCCCGTGTCTGGA CTCCGACGGCTCTTCTTCTTATATTCAAAGCTCAGCGTGG ACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGCTCTTCTCATGCTCC GTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAG CCTCTCCCTGTCTCCCCGGAAATGA (SEQ ID NO:73)	DELTKNQVSLTCLVKGFPY SDIAVEWESNGQFENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK* (SEQ ID NO:74)	
iB3HC uman) uman)	ATGGGGCTGGTCCCTGCATCATCCTGTTCTGGTGGCCACCGC CACCGGCGTGACAGCGCAAGTGCAGCTGGTCCGAATCTGGAG GAGGACTGGTGCAGCCTGGAGGGAGCCTGAGACTGAGTTGC GCAGCAAGCGGGGTTTAGCCTGTCCCGATACACCCCTGATCTG GGTGAGACAGGCCCCCGGCAAGGGACTGGAGTGGGTCTCTA TCATTGACAGCTCCTCTAGTGCCTACTATGCTGATAGTGTG AAGGGCAGGTTCAACATTTACGCGACAACGCTAAAAAATAG CCTGTATCTGCAGATGAACCTCCCTGCGGGCAGAAGACACAG CCGTGTACTATTGGGCACGGGATAGAGTCCCTGAGCTACGAC GATTATGGGGACCTGCCTGACGGCTTTGATCCTTGGGGACA GGGAACCTCTGGTGACAGTGAGCAGCGCATCCACCAAGGGCC CATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCT	MGWSCIIILFLVATATSEVHS EVQLVESGGGLVQPGESLP LSCAASGFSLSPYTLIWR QAPGKGLEWVSIIDSSSSA YYADSVKGRFTISRDAKN SLYLQMNSLRADTAVYYC ARBRVLSYDDYGDLPDGF FWGQGTIVTVSSASTKGPS VFELAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVNTTPAVLQSSGLYS LSSVYTVPSSSLGTQTYIC	1- 58 57 43

ime onă ecie- (tip) igen)	Secvența ADN	Secvența de Aminoacid	ADNc	De Positie ADNc
	GGGGGCACAGCGGCCCTGGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTT CCCCGAACCGGTGACCGGTGTCTGTGGAACCTCAGCGGCCCTGA CCAGCGGGGTGCACACCTTCCCGGGCTGTCTACAGTCCCTCA GGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGCTGCCCTCCAG CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACA AGCCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCCAAA TCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCC TGAACTCCTGGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCCAA AAGCCAAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTC ACATGCCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGT CAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATG CCAAGACAAAGCGCGCGGAGGAGCAGTACAACAGGACGTAC CGTGTGGTCAGCGCTCTCACCGTCCCTGCACCCAGGACTGCGT GAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCC TCCCAGCCCCCATCGAGAAAGCCATCTCCAAAGCCAAAGGG CAGCCCCGAGAACCCACAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCG GGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCTCTGG TCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAG AGCAATGGGAGCGCGGAGAACAACTACAAGACCCAGCCTCC CGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTTATATTCAAAGC TCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGSSGACGCTCTTC TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGSCACAACCACTACAC GCAGAAGAGGCTCTCCCTGTCTCCCGGGAAATGA (SEQ ID NO:75)	NVNHKPSNTRVDRKVEPKS CDKTHTCFFCPAFELLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTF EYTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYPVVSVLTVLHQIWL NGREYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPRPEQVYTLR PSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNQQFENN YNTTTPVLDSDGSFFLYSK LFVDSKRWQQQMVFSQSYM HEALHNNHTQKSLSLSPGK * (SEQ ID NO:76)		
iD5LC ireVk-	ATGGGCTGGTCTGCATCATCCTGTTTCTGTTGGCCACCGC CACCGGCGGTGCACAGCGAGCTCGTGATGACCCAGACTCCAT CCTCCGTGTCTSCAGCTGTGGGAGGSCACAGTCAACATCAAT TGCCAGGCCAGTCAAGAGCATTAGTAGCTACTTAGCCTGGTA	MGWSCEILFLVATATGVRS ELVMTQTTPSSVSAAVGGTV TINCQASQSISSYLAWYQQ KPGQPPKLLIYYASTLASG	1- 57	58- 390

ne nă cie- ip) gen)	Secvența ADN	Secvența de Aminoacid	ADNc
pa an) 19 an)	TCAGCAGAAACAGGGCAGGCTCCCAAGCTCCTGATCTATT ATGCATCCACTCTGGGCTCTGGGCTCCCATCGCGGTTCAAA GGCAGTGGCTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCACCAG CGTGCAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTACTGTCTAGGTG TTTATGGTATAGTTTTGATGATGGTATTGCTTTCCGCGGA GGGACCGAGCTGGAGATCAAACGAAGTGTGGCTGCACCATC TGTCTTCATCTTCCCGCATCTGATGAGCASTTGAAATCTG GAAGTGCCTCTGTTGTGTGCTGCTGAATAACTTCTATCCC AGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAGGGTGGATAACGCCCTCCA ATCGGGTAACTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCA AGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGC AAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCTTCCGAAGT CACCCATCAGGGCTGAGCTCGCCGCTCACAAAGAGCTTCA ACAGGGCAGAGTGTGGA (SEQ ID NO:77)	VPSRFKSGSGTEFTLIT GVQCDDAATYYCLGVYGS FDDGLAFGGTELEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYSLSSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC* (SEQ ID NO:78)	
)5LC- pa 1Vk- an) ian	ATGGGGTGGTCTTGCATCATTCTGTTCTGGTGGCAACCGC CACAGGTGTGCACTCCGACATCCAGATGACTCAGAGTCCAT CAACCCCTGTCCGCTAGCCTGGGAGATAGAGTGAATATCACC TGTTCAGGCTCTCAGAGTATTTCCAGCTACCTGGCTTTGGTA TCAGCAGAAGCCAGGCAAAGCACCCAAAGCTGCTGATCTACT ATGCTAGTACACTGGCATCAGGAGTGGCTTCCCGCTTCTCA GGTTCCGGCAGCGGAACTGAGTTTACACTGACTATTTCTAG TCTGCAGTGGCAAGATTTGCTACCTACTATTTGCTTGGGG TGTACGGTTATTTCTTTGACGATGGCATTCGATTTGGCGGA GGGACAAAAGTGGAGATTAAAGAGGACTGTGGCCGCTCCCAG TGTGTTCAATTTTCCCCCTAGCGACGAACAGCTGAAAAGCG GGACAGCCTCTGTGGTGTGTGTGTGAACAATTTTACCCCT CGGGAGGCCAAAGTGCAGTGGAGGGTGGATAACGCTCTGCA	MGWSCIILFLVATATGVNS DIQMTQSRSTLSASVGRPV TITCQASQSISSYLAWYQQ KPGKAPKLLIYYASTLASG VPSRFSGSGSGTEFTLIS SLQCDDFATYYCLGVYGS FDDGLAFGGTKVEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYSLSSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC*	1- 58 57 39

e ă ie-) n)	Secvența ADN	Secvența de Aminoacid	ADN
	GTCTGGCAATAGTCAGGAGTCAGTGACCSAACAGGACTCCA AAGATAGCACATATTCTCTGTTCATCCACCTTGACACTGTCC AAGGCAGACTACGAGAAGCACAAAGTGTATGCCTGCCAAGT GACTCATCAGGGCCTGAGCTCTCCCGTGACCAAGAGCTTTA ACAGGGGAGAATGTTGA (SEQ ID NO:79)	(SEQ ID NO:80)	
ilC- a /k- i) an)	ATGGGGTGGTCTTGCAATCATTCTGTTCCTGGTGGCAACCCSC CACAGGTGTGCACTCCGACATCCAGATGACTCAGAGTCCAT CAACCCCTGTCCGCTAGCGTGGGASATAGAGTGACTATCACC TGTACAGGCTCTCAGAGTATTTCCAGCTACCTGGCTTGGTA TCAGCAGAAGCCAGGCCAAAGCACCCAAAGCTGCTGATCTACT ATGCTAGTACACTGGCATCAGGAGTGCCTTCCCGCTTCTCA GGTTCGGCCAGCCGAACTGAGTTTACACTGACTATTACTGG TGTGCACTGCGGACGATTTCCGTACCTACTATTGCCCTGGGGG TGTACGGTATTCTTTCCGACGATGGCATCGCATTTGGCCGA GGGACAAAAGTGGAGATTAAGAGGACTGTGGCCGCTCCCG TGTGTTCATTTTCCCCCTAGCCGACGAACAGCTGAAAAGCG GGACAGCCTCTGTGGTGTGTCTGCTGAACAATTTTACCCCT CSSGAGGCCAAAAGTGCAGTGGGAGGTGGATAACGCTCTGCA GTCTGGCAATAGTCAGGAGTCAGTGACCGAACAGGACTCCA AAGATAGCACATATTCTCTGTTCATCCACCTTGACACTGTCC AAGGCAGACTACGAGAAGCACAAAGTGTATGCCTGCCAAGT GACTCATCAGGGCCTGAGCTCTCCCGTGACCAAGAGCTTTA ACAGGGGAGAATGTTGA (SEQ ID NO:81)	MGWSCIILFLVATATGVHS DIQMTQSPSTLSASVGRV TITCQASQSISSYLAWYQQ KPGKAPKLLIYYASTLASG VPSRFSGSGSGTEFTLTIT GVQCDDDFATYYCLGVYGYS FDDGLAFGGGTKEVLRV AAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCELNNEFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPV TRSFNRGEC* (SEQ ID NO:82)	1- 57

Număr :Ionă specie- zotip) ntigen)	Secvența ADN	Secvența de Aminoacid	ADNc	de Poziție ADNc
5D5LC- 3 kappa nanVb- iman) (CA9 iman)	ATGGGGTGGTCTTGCAATCATTCTGTTCCCTGGTGGCAACCGC CACAGGTGTGCACTCCGACATCCAGATGACTCAGAGTCCAT CAACCCCTGTCCGCTAGCGTGGGAGATAGAGTACTATCACC TGTCAGGCTCTCTCAGAGTATTTCCAGCTACCTGGCTTGGTA TCAGCAGAGCCAGCCAAAGCACCCAGCTGCTGATCTACT ATGCTAGTACACTGGCATCAGGAGTGCCTTCCCTGCTTCTCA GGTTCGCGCAGCGAGCTGAGTTTACACTGACTATTCTCTAG TCTGCAGTGGCAGAGATGCGGCTACCTACTATTGCTGGGGG TGTACGGTTATTCTTTCCAGCATGGCATCGCATTTGGGGGA GGGACAAAGAGTGGGATTAAAGAGGACTGTGGCGCTCCAG TGTGTTCAATTTTTCCCTAGCGAGCAGAGCTGAAAAGCG GGACAGGCTCTGTGGGTGTGTCTGAGAACATTTTACCTT CGGAGGCGCAAACTGCACTGGAGGCTGATTAAGCTCTTCA GTCTGGCAATAGTCAGGAGTCACTGACCGAACAGGACTCCA AAGATAGCACATAATCTCTGTGATCCACCTGACACAGTCC AAGGCAGCTACGAGAGCACAAAGTGTATGCTGCGAGGT GACTCATUAGGGCTGAGCTCTCCCTGTAACCAAGAGCTTTA ACAGGGGAGATGTTGA (SEQ ID NO:83)	MGWSCIILFLVATATGVHS DIQMTQSPSTLSASVGDRV TITCQASQSISYLAWYQG KPGKAPKLLIYYASTLASG VPSRFGSGSGTEFTLITIS SLQCDDAATTYCLGVYGY FDDGLAFGGGSKVELKRTV AAPSVFIFFPSDEQLKSGT ASVVCILNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYLSLSLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSENDEEC* (SEQ ID NO:84)	1-57	58-390
5D5LC- 4 kappa nanVb- iman) (CA9 iman)	ATGGGGTGGTCTTGCAATCATTCTGTTCCCTGGTGGCAACCGC CACAGGTGTGCACTCCGACATCCAGATGACTCAGAGTCCAT CAACCCCTGTCCGCTAGCGTGGGAGATAGAGTACTATCACC TGTCAGGCTCTCTCAGAGTATTTCCAGCTACCTGGCTTGGTA TCAGCAGAGCCAGCCAAAGCACCCAGCTGCTGATCTACT ATGCTAGTACACTGGCATCAGGAGTGCCTTCCCTGCTTCTCA GGTTCGCGCAGCGAGCTGAGTTTACACTGACTATTCTAGG TGTGCACTGGCAGAGATGCGGCTACCTACTATTGCTGGGGG TGTACGGTTATTCTTTCCAGCATGGCATCGCATTTGGGGGA	MGWSCIILFLVATATGVHS DIQMTQSPSTLSASVGDPV TITCQASQSISYLAWYQG KPGKAPKLLIYYASTLASG VPSRFGSGSGTEFTLITIT GVQCDDAATTYCLGVYGY FDDGLAFGGGSKVELKRTV AAPSVFIFFPSDEQLKSGT ASVVCILNNFYPREAKVQW	1-57	58-390

me nă cie- tip) gen)	Secvența ADN	Secvența de Aminoacid	ADNc
	GGGACAAAAGTGGGGAATTAAGAGGACTGTGGCCGCTCCAG TGTGTTCAATTTTCCCCCTAGCGACGGAACAGCTGAAAAGCG GGACAGGCTCTGTGGTGTGTCTGCTGAACAATTTTACCCCT CGGGAGGCCAAAGTGCAGTGGAGGTGGATAACGCTCTGCA GTCTGGCAATAGTCAGGAGTCAGTGACCGAACAGGACTCCA AAGATAGCACATATTCTCTGTGATCCACCCCTGACACTGTCC AAGGCAGACTACGAGAAGCACAAAGTGTATGCTGCGAAGT GACTCATCAGGGCTGAGCTCTCCCGTGACCAAGAGCTTTA ACAGGGGAGAATGTTGA (SEQ ID NO:85)	KVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYSLSSSTLTLSKADY ERHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC* (SEQ ID NO:86)	
D5LC- 5 ppa nVk- an) A9 an)	ATGGGGTGGTCTTGCATCATTTCTGTTCCTGGTGGCAACCGC CACAGGTGTGCACTCCGACATCCAGATGACTCAGAGTCCAT CAACCCCTGTCCGCTAGCGTGGGAGATAGAGTGAATATCACC TGTCAGGCCCTCTCAGAGTATTTCCAGCTACCTGGCTTGGTA TCAGCAGAAGCCAGGCAAAGCACCCAAAGCTGCTGATCTACT ATGCTAGTACACTGGCATCAGGAGTGCTTCCCGCTTCAAA GGTTCCGGCAGCGGAAGTGAAGTTTACACTGACTATTACTGG TGTGCAGTGCGGAGGATGCCGCTACCTACTATTGCTGGGGG TGTACGGTTATTTCTTTGACGATGGCATCGCATTTTGGGSEA GGGACAAAAGTGGAGATTAAGAGGACTGTGGCCGCTCCAG TGTGTTCAATTTTCCCCCTAGCGACGGAACAGCTGAAAAGCG GGACAGGCTCTGTGGTGTGTCTGCTGAACAATTTTACCCCT CGGGAGGCCAAAGTGCAGTGGAGGTGGATAACGCTCTGCA GTCTGGCAATAGTCAGGAGTCAGTGACCGAACAGGACTCCA AAGATAGCACATATTCTCTGTGATCCACCCCTGACACTGTCC AAGGCAGACTACGAGAAGCACAAAGTGTATGCTGCGAAGT GACTCATCAGGGCTGAGCTCTCCCGTGACCAAGAGCTTTA ACAGGGGAGAATGTTGA	MGWSCTILFLVATATGVNS DIQMTQSPSTLSASVGERV TITCQASQSISSYLAWYQQ KPKAPKLLIYYASTLASG VPSRFKSGSGSGETEFLLIT GVQCDDAAATYYCLGVYGY FDGGIAFGGSKVEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNFFYPPEAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYSLSSSTLTLSKADY ERHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC* (SEQ ID NO:88)	1- 58 57 391

ume onă ecie- otip) tigen)	Secvența ADN	Secvența Aminoacid	de	ADNc	de Pozitie ADNc
	(SEQ ID NO:87)				
5D5LC- 6 appa anVk- nan) A9 nan)	ATGGGGTGGTCTTGCATCATTCTGTTCTGTTGGTGGCAACCCG CACAGGTGTGCACTCCGACATCCAGATGACTCAGAGTCCAT CAACCGTGTCCGCTGCAGTGGGAGGTACAGTGACTATCACC TGTTCAGGCCCTCTCAGAGTATTTCCAGCTACCTGGCTTGGTA TCAGCAGAAGCCAGGCAAGCACCACCAAGCTGCTGATCTACT ATGCTAGTACACTGGCATCAGGAGTGCCTTCCGCTTCTCA GGTTCCGGCAGCGGAAGTGAAGTTTACACTGACTATTACTGG TGTGCAGTGCAGCATGCGCTACCTACTATTGCTTGGGG TGTACGGTTATTTCTTTCAGCGATGGCATCGCATTTTGGCGGA GGGACAAAAGTGGAGATTAAAGAGGACTGTGGCCGCTCCAG TGTGTTTCAATTTTCTTCTTACCGACCAACAGCTGAAAAGCG GGACAGCCTCTGTGCTGTGTCTGCTGAACAATTTTACCCCT CGGGAGGCCAAAGTGCAGTGGGAAGGTGGATAACGCTCTGCA GTCTGGCAATAGTCAAGGACTCACTGACCGAACAGGACTCCA AAGATAGCACATATTTCTCTGTCTATCCACCTGACACTGTCC AAGGCAGACTACGAGAGCACAAGTGTATGCCTGCGAAGT GACTCATCAGGGCTGAGCTCTCCCTGACCAAGAGCTTTA ACAGGGGAGAAATGTTGA (SEQ ID NO:89)	MGWSCIILFLVATATGVHS DIQMTQSPSTVSAAVGGTV TITCQASQSISSYLAWYQQ KPGKAPKLLIYYASTLASG VPSRFSGSGSGTEFTLTIT GVQCDDAATYYCLGVYGS FDDGIASGGGTXVEIKPTV AAPSVFIIPPSSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPRARVQW KVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSSTYSLSSTLELSKADY EKHKVYACEVTHQGLSPV TKSPNRGEC* (SEQ ID NO:90)		1- 57	58- 390
5D5LC- 7 appa anVk- nan) A9 nan)	ATGGGGTGGTCTTGCATCATTCTGTTCTGTTGGTGGCAACCCG CACAGGTGTGCACTCCGACATCCAGATGACTCAGAGTCCAT CAACCGTGTCCGCTAGCTGGGAGATAGAGTGACTATCACC TGTTCAGGCCCTCTCAGAGTATTTCCAGCTACCTGGCTTGGTA TCAGCAGAAGCCAGGCAAGCACCACCAAGCTGCTGATCTACT ATGCTAGTACACTGGCATCAGGAGTGCCTTCCGCTTCTCA GGTTCCGGCAGCGGAAGTGAAGTTTACACTGACTATTACTGG	MGWSCIILFLVATATGVHS DIQMTQSPSTLSASVGDPRV TITCQASQSISSYLAWYQQ KPGKAPKLLIYYASTLASG VPSRFSGSGSGTEFTLTIT GVQCDDAATYYCLGVYGS FDDGIASGGGTLEIKPTV		1- 57	58- 390

lume lonă pecie- otip) itigen)	Secvența ADN	Secvența de Aminoacid	ADNc	de Pozitie ADNc
	TGTGCAGTGGGACGATGCCGCTACCTACTATTGCCTGGGGG TGTACGGTTATTCTTTTCGACGATGGCATFCGCATTTGGCGGA GGGACAGAGCTGGAGATTAAGAGGACTGTGGCCGCTCCCAG TGTGTTCATTTTTCCCCCTAGCGACGAACASCTGAAAAGCG GGACAGCCTCTGTGGTGTGTCTGCTGAACAATTTTTACCCCT CGGGAGGCCAAAAGTGCAGTGGAAAGTGCATAACGCTCTGCA GTCTGGCAATAGTCAGGACTCAGTGACCGAACAGGACTCCA AAGATAGCACATATTCTCTGTCTCATCCACCTGACACTGTCC AAGGCAGACTACGAGAAGCACAAAGTGTATGCTGCGAAGT GACTCATCAGGGCCTGAGCTCTCCCGTGACCAAGAGCTTTA ACAGGGGAGAATGTTGA (SEQ ID NO:91)	AAPSVFIFFPESDEQLKSGT ASVVCLLNFPYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYSLSSLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC* (SEQ ID NO:92)		
5D5LC- /K1-39 appa ianVh- man) 3 uman)	ATGGGCTGGTCTGTCATCATCTGTTTCTGGTGGCCACCGC CACGGGCTGCACAGCGACATTGAGATGACTCAGTCCCTCT CCTCCCTTTCGGCTCCCTCGGCGACCGCTGACCATTAAC TGTCAAGCGAGCCAGTCCATCTCCTCCTACTTGGCCCTGGTA CCAACAGAAGCCAGGAAAAGCTCCTAAGCTGCTCATCTACT ACGCCTCCACTCTGGCGTCTGGTGTCCCGTCAAGGTTGAGC GGGTCCGATCAGGAAGTCACTTCACCTGAGGATCAGCAG CCTCCAGTCCGAGGATTTTTCGACCTACTACTGCCTGGGG TGTATGGTTACTCGTTCCAGCATGGAATGCAATTGCGCTCG GGCACCAAGGTGGAAATCAAACGAAGTGTGGCTGCACCATC TGTCTTCATCTTCCCGCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTG GAAGTGGCTCTGTTGTGTGGCTGCTGAATTAATTTCTATCCC AGAGAGGCCAAGTACAGTGGAAAGGTGATAACGCCCTCCA ATCGGGTAACCTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACASCA AGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGC AAAGCAGACTAGGAGAAACACAAAGTCTACGCTGCGAAGT	MGWSCITLFLVATATGVNS DIQMTQSPSSLSASVGRV TITCQASQSISSYLAWYQQ KPGKAPKLLIYYASTLASG VPSRFSGSGSGTDFTLTLS SLQCEDEATYYCLSVYGY FDDGLAPGSGTRVEINRTV AAPSVFIFFPESDEQLKSGT ASVVCLLNFPYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYSLSSLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC* (SEQ ID NO:94)	1- 57	58- 390

ie clonă pecie- otip) ntigen)	Secvența ADN	Secvența de Aminoacid	Pozitie ADN	Variabil de
	CACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCA ACAGGGGAGAGTGTGA (SEQ ID NO:93)			
55D5LC- VK2-40 (appa 1anVk- man) 9 uman)	ATGGGGCTGGTCCCTGCATCATCCTGTTTCTGGTGGCCACCGC CACCGGCGTGCACAGCGACATTGTGATGACCCAGACTCCTC TCTCCCTGCCCCCTGACTCCTGGAGAACCCGCTCGATCTCA TGTCAAGCGTCGCAGAGCATCTCCTCATACTTGGCTTGGTA CCTCCAAAAGCCGGGCCAGAGCCACAGCTTCTGATCTATT ACGCCCTCCACCCCTGGCCCTCGGGCGTGCCGGATCGGTTTTC GGTTCTGGAGCGGAACCGACTTCACCCCTGAAAATCTCCCG CGTGGAGTGGGAGGACCTGGGCGTGTACTACTGCCCTGGGAG TCTACGGGTACTCCTTCGATGACGGCATTGCATTGGGTCC GGTACCAAGGTGAAAATCAAACGAAGTGTGGCTGCACCATC TGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTG GAACTGCCCTCTSTTGTGTGCTGCTGAATAACTTCTATCCC AGAGAGGCCAAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCA ATCGGGTAACTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCA AGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGC AAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCCTGCGAAGT CACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCA ACAGGGGAGAGTGTGA (SEQ ID NO:95)	MGWSCIILFLVATATGVHS DIVMTQTPPLSLPVTFGEP SISQASQSISSYLAWYDQ KPGQSPQLLIYYASTLASG VPDRFSGSGSCTDFTLXIS RVE CE DVGVYYCLGVYGY FDDGLAFSGSKVEIKPTV AAPSVFIFPPPSDEQLKSGT ASVVCCLNNFYFREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYSLSSLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC* (SEQ ID NO:96)	1- 57	58- 390
55D5LC- VK3-11 (appa 1anVk- man)	ATGGGGCTGGTCCCTGCATCATCCTGTTTCTGGTGGCCACCGC CACCGGCGTGCACAGCGAAATTGTGCTCACTCAATCCCGTG CCACCCTTTCCTTGTCCCCGGCGAAGAGCGCACTCTGTCA TGTCAAGCCAGCCAGTCCGATCTCCTCTTACCTGGCTTGGTA CCAGCAGAAGCCAGGACAGGCCACCGCGCCTGCTGATCTACT	MGWSCIILFLVATATGVHS EIVLTQSPATLSLSPGERA TLSCQASQSISSYLAWYQQ KPGQAPRLLIYYASTLASG IFARFSGSGSCTDFTLTIS	1- 57	58- 390

Specie (clonă tip) tigen)	Secvența ADN	Secvența de Aminoacid	Pozitie ADN Variabil de
uman)	ACGCGTCGACCCCTCGCCCTCGGGAATCCCGGCCCGGTCAGC GGATCAGGGCTCCGGTACCGACTTCACCTCTGACCATTAGCTC CCTGGAGTCCGAGGACTTCGCGGTGTATTAATGCTGGGGG TGTACGGCTACTCCTTCGATGACGGAATCGCCTTTGGGAGC GGTACCAAGGTCCGAGATCAAACGAACGTGTGGCTGCACCATC TGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTG GAACTGCCCTCTGTTGTGTGCTGCTGAATAACTTCTATCCC AGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAGGTGGATAACGCCCTCCA ATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCA AGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACSETGAGC AAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCCTGCGAAGT CACCCATCAGGGGCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCA ACAGGGGAGAGTGTGGA (SEQ ID NO:97)	SLECEDFAVYYCLGVYGY FDDGLAFGSGTKVEIKRTV AAPSVFI FPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYFREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYSLSSLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC* (SEQ ID NO:98)	
5D5LC- /K4-1 appa anVk- nan) uman)	ATGGGGCTGGTCCCTGCATCATCTCTGTTCTGGTGGCCACCGC CACCGGCGTGCACAGCGATATCGTGATGACCCAAAGCCCTG ACTCCCTTGGCGTGTCACTCGGAGAACCGGCCACCATCAAC TGTCAAGCGTCGAGTCCATCTCTCATACCTGGCCTGGTA TCAGCAGAAACCGGGGCAGCCGCCAAAGCTGCTGATCTACT AGGCTTCCACTCTGGCCCTCCGGCGTGCCTGATCGGTTCTCC GGATCGGGCTCCGGCAGCGACTTACTCTGACCATTAGCAG CCTCCAGTCCGAGGACGTGGCGGTGTAATCTGCTTGGGTG TCTACGGATACTCCTTCGACGACGGGATCGCATTCGGTTGG GGAACCAAGSTCGAGATTAAACGAACGTGTGGCTGCACCATC TGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTG GAACTGCCCTCTGTTGTGTGCTGCTGAATAACTTCTATCCC AGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAGGTGGATAACGCCCTCCA ATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCA	MGWSCTIILFLVATATGVHS DIVMTQSRDGLAVSLGERA TINCQASQSISSYLAWYQQ KPGQPPNLLIYXASTLASS VPDRFSGSGSTDEFTLTIS SLQCEDVAVYYCLGVYGY FDDGLAFGSGTKVEIKRTV AAPSVFI FPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYFREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYSLSSLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC* (SEQ ID NO:100)	1- 58- 57 39C

Secvența ADN	Secvența de Aminoacid	Pozitie ADN
AGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGC AAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCTGCGAAGT CACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCA ACAGGGGAGAGTGTGA (SEQ ID NO:99)		
ATGGGCTGGTCCCTGCATCATCTCTTCTGGTGGCCACCGC CACCGGCGTGACACAGCGAANTCGTCTTGACCCAAAGCCCTG ACTTCCAAATCCGTGACCCCAAGGAAGGTCCACCATCAGG TGTCAGGCTTCCAGTCAATTTCTCTGTACCTTGCGTGGA CCACCGAAGCCAGACCACTCCCGAAGCTCTGNTAAGT ACGCATCCAGCCTGGCTAGCGGAGTGCCGAGCCGGTTCTGG GGATCCGCTCTGGAACTGACTTCACTCTGACCATCAACTC GCTCGAGTGGGAGATGCCGCCACTTACTATTGCTGGGGG TGTACGGGFACTCATTTGACGATGGCATCGCTTGGCTCC GGTACCAAAGTGGAGATCAAACGAACTGTGGCTGCACCATC TGTCTTCATCTTCCCGCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTG GAACTGCCCTCTCTTGTGTGCTGCTGAATAACTTTATCCC AGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAGGTGGATAACGCCCTCCA ATCGGGTAACTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCA AGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGC AAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCTGCGAAGT CACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCA ACAGGGGAGAGTGTGA (SEQ ID NO:101)	MGWSCIIILFLVATATGVHS EIVLTQSPDFQSVTPKEKV TITCQASQSISSYLAWYQQ KPDQSPKLLIKYASTLASG VPSRFGSGSGSTDETLTIN SLECEDAATYYCLGVYGYG FDDGIAPGSGYKVEIKPTV AAPSVFI FPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNEYFREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYSLSSLTLLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSENRGEC* (SEQ ID NO:102)	1-57
ATGGGCTGGTCCCTGCATCATCTCTTCTGGTGGCCACCGC CACCGGCGTGACACAGCGACGTCGTGATGACTCAAAGCCCGG CATTCCTTTCCGTGACTCCTGGAGAAAAGGTCCACCATCAGC TGTCAGGCTGACGAGTCCATTTCTGTCCTACTTGGCCTGGA	MGWSCIIILFLVATATGVHS DAVMTQSPAFLSVTPGEKV TITCQASQSISSYLAWYQQ KPDQAPKLLIKYASTLASG	1-57

Specie (otip) (itigen)	Secvența ADN	Secvența de Aminoacid	Pozitie ADN	Variabil de
uman)	TCAGCAGAAAGCCAGACAGGCCCCGAAGCTGCTGATTAAGT ACGCTCCACCCCTGGCCAGCGGAGTSCCGTCACGGTTCTCC GGGTCCGGCTCAGGAACCGACTTCACGTTCAACCATCTCGTC CCTCGAGTGCAGAGATGCTGCGACTTACTACTGCGCTGGGCG TGTACGGTTACTCGTTTGTATGACGGCATCGCGTTCCGGTCT GGAAACCAAAGTGGAGATCAAACGAAGTGTGGCTGCACCATC TGTCTTCATCTTCCCGCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTG GAACTGCGCTCTGTTGTGTGCGCTGCTGAATAACTTCTATCCC AGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCA ATCGGGTAACTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCA AGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCAGCCTGACGCTGAGC AAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCGCTGCGAAGT CACCATCAGGGCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCA ACAGGGGAGAGTGTGA (SEQ ID NO:103)	VTSRFSGSGSGTDFYFTIS SLCEDAATYYCLGVVGY FDDGIAFGSGTKVEIKRTV AAPSVFI FPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNEFYFREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSITYSLSSITLTLKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC* (SEQ ID NO:104)		
5D5LC- VK7-3- ilu81 appa ianVk- man) 3 uman)	ATGGGCTGGTCTGCATCATCTCTGTTTCTGGTGGCCACCGC CACCGGCGTGACAGCGATATCGTCTCACTCAATCCCCCG CTTCACTCGCGGTGTCCTCGGTCAACGCGGCCACCATACG TGTGAGGCGTCCAGTCCATTTGAGCTACCTTGCATGCTA CCAGCAGAAAGCTGGACAGCCCCGAAACTGCTGATCTATT ACGGCTCCACCTTGGCTCGGGAGTGGCAGCGCGGTTTAGC GGTTGGGCTCGGGCACTGACTTCACTCTGACCATCAACCC GGTGGAGTGGGAAGATACGGCCAACTACTACTGCGCTGGGG TGTACGGATACTCATTCGACGACGGGATCGCGTTCCGAAGC GGCACCAAGGTGGAATCAAACGAAGTGTGGCTGCACCATC TGTCTTCATCTTCCCGCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTG GAACTGCGCTCTGTTGTGTGCGCTGCTGAATAACTTCTATCCC AGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCA	MGWSCIILFLVATATGVHS DIVLTQSPASLAVSPGQRA TITCQASQSLSSYLAWYQQ KPGQEPKLLIYYASTLASG VPARFSGSGSGTDFLTIN FVECEDTANYYYCLGVVGY FDDGIAFGSGTKVEIKRTV AAPSVFI FPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNEFYFREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSITYSLSSITLTLKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC*	1- 57	58- 390

ne nă cie- ip) gen)	Secvența ADN	Secvența de Aminoacid	ADN	Aminoacizi
	ATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCA AGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGC AAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGT CACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCA ACAGGGGAGAGTGTTGA (SEQ ID NO:105)	(SEQ ID NO:106)		
55- C ipa 3Vh- an) MI an)	ATGGGCTGGTCCCTGCATCATCCTGTTTCTGGTGGCCACCGC CACCGGCGTGCACTCCGAGCTCGTGATGACCCAGACTCCAG CCTCTGTGGAGGTAGCTGTGGGAGGCACAGTCACCATCAAG TGCCAGGCCAGTCAGAGCATTAATACCTACTTAGCCTGGTA TCAGCAGAAACCCAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTACA GGGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAAA GGCAGTGGATCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATTAGCGA CCTGGAGTGTGCCGATGCTGCCACTTACTACTGTCAACAGA GTGTTTCGTGTTATTGATGTTGATAATACTTTCGGCGGAGGG ACCGAGGTGGTGGTCAAACGAACTGTGGCTGCACCATCTGT CTTTCATCTTCCCCTCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAA CTGCTCTCTGTTGTGTGCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGA GAGGCCAAAGTACAGTSGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATC GGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGG ACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAA GCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCAC CCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACA GGGGAGAGTGTTGA (SEQ ID NO:107)	MGWSCIILFLVATATGVHS ELVMTQTPASVEVAVGGTV TIKQASQSINTYLAHYQQ KPGQPPKLLIYRASTLASG VPSRFKSGSGTEFTLTIS DLE CADA ATYYCQSVRVI DVDNTEGGGTEVVVKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLINNFYFREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYSLSSLTFLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC* (SEQ ID NO:108)	1- 57	58- 387

Ime onă ecie- otip) igen)	Secvența ADN	Secvența de Aminoacid	ADNc	de Pozitie ADNc
Ξ4LC appa ireVk- 1an) A9 1an)	ATGGGCTGGTCCTGCATCATCCTGTTCTGGTGGCCACCGC CACCGGCGTGCACAGCGAGCTCGTGATGACCCAGACTGCAT CCTACACSTCTGCAGCTGTGGGAGACACAGTCACCATCAAG TGCCAGGCCAGTCAGACCATTTGGTGGTAGCGACTTATCCTG GTATCAGCAGAAACAGGGCAGGCTGCCAAACTCCTGATCT GGTATGCAACCAATCTGCCATCTGGGCTGCCATCGGGTTC AGTGGCASTAGATCTGGGACAGAGTACACTCTEACCATCAG CGGCCTGCAGTGTGAGGATGCTGCCAACCCTACTACTGTCTAG GTGGTTATGCTGCTGCTTCTTACAGAACTGCTTTCGGCGGA GGGACCGAGGTGCTGCTCAAACGAAGTGTGGCTGCACCATC TGTCTTCATCTTCCCGCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTG GAACCTGGCTCTGTGTGTGTCTGCTGAATAACTTCTATCCC AGAGAGGCCAAAGTACAGTGGGAAGTGGCATAACGGCCCTCCA ATCGGTAACCTCCAGGAGAGTGTCAAGAGCAGGACAGCA AGGACAGCACTACAGGCTCAGCAGCAGCCCTGACGCTGAGC AAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCTTGCAGAACT CACCCATCAGGGGCTGAGCTGGCCCTCACAAAGAGCTTCA ACAGGGGAGAGTCTTGA (SEQ ID NO:109)	MGWSCIILFLVATATGVNS ELVMTQTPSYLSAAVSDTV TINQASQTIHGSULSWYQ QNPGQFPKLLINYATNLP GVPSRPSGSGSGTDEYTLTI SGVQ CEDA ATYYCLGGYAA ASYRTAFGGGTGVVVMRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSPV TRSFNPGRC* (SEQ ID NO:110)	1-57	58-390
1E4L XXF appa anVk- 1an) A9 1an)	ATGGGCTGGTCCTGCATCATCCTGTTCTGGTGGCCACCGC CACCGGCGTGCACAGCGATAFTCAGATGACCCAGAGCCCTT CCTTCTGTGCAGCCAGGCTCGGGGATAGACTCACAATCACT TGCCAGGCCAGCCAGACCATTTGGGCGGAGCGACCTGTCTCTG GTACCAAGCAGAAAGCCCGGAAAAGCCCTTAAGCTGCTGATCT ACTATGGTACAAACCTGCCATCTGGCGGTGCCAGCCGGTTC TCTGGAAAGTGGCTCAGGGAGTGAATTTACCCCTACAAATAG CTCCCTGCAGTGGGAGGATTTGCGCACCTACTATTGTCTGG GGGGCTATGCCGCCGCAAGCTACCGCACCGCCCTTCGGAGGA	MGWSCIILFLVATATGVNS DIQMTQSPSFILASVGRFV TITCQASQTIHGSULSWYQ QNPGQFPKLLIYYATNLP GVPSRPSGSGSGTDEYTLTI SSLQCEDEATYYCLGGYAA ASYRTAFGGGTGVVVMRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQW	1-57	58-390

ne nă cie- ip) jen)	Secvența ADN	Secvența de Aminoacid	ADNC
	GGAACTAAAGTGGAAATCAAACGAACTGTGGCTGCACCATC TGTCTTCATCTTCCCGCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTG GAACTGCCTCTGTGTGTGCTCTCTGAATAACTTCTATCCC AGAGAGGCTCAAAGTACAGTGGAGGTGGATAACGCCCTCCA ATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCA AGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGC AAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCTGCGAAGT CACCCATCAGGGCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCA ACAGGGGAGAGTGTGA (SEQ ID NO:111)	KVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYSLSSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC* (SEQ ID NO:112)	
4LC- KA ipa iVh- an) 19 an)	ATGGGCTGGTCTCTCATCATCTCTGTTTCTGGTGGCCACCGC CACCGGCTGTGCACAGCGATATTGAGATGACTCAGAGCCCTT CCTTCCTGTCCGCTTCCGTCGGGGATCGGGTCACATCACT TGCCAGGCTCTACAGACTATTGGCGGGAGCGACCTGTCTCTG GTACACAGCAGAAGCCCCGAAAAGCACCTAAGCTGCTGATCT ACTATGCCACAAACCTGCCATCTGGCGTSCCCAGCCGCTTC TCTGGAAGTGGTTCAGGGACTGACTTACCCCTGACAATTAG CTCCCTGCAGTSCGAGGATGCCGCTACCTACTATTGTCTGG GGGCTACGCCGCCGCTTCATACAGGACCGCCTTCGGAGGA GGAACTAAAGTGGAAATCAAACGAACTGTGGCTGCACCATC TGTCTTCATCTTCCCGCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTG GAACTGCCTCTGTGTGTGCTCTCTGAATAACTTCTATCCC AGAGAGGCTCAAAGTACAGTGGAGGTGGATAACGCCCTCCA ATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCA AGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGC AAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCTGCGAAGT CACCCATCAGGGCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCA ACAGGGGAGAGTGTGA	MGWSCIIILFLVATATGVHS DIQMTQSPSFSLASVGRV TITCQASQTIGGSDLSWYQ QKPGKAPKLLIYYATNLP GVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQCEDAATYYCLGGYAA ASYRTAFGGGTKEIKRTV AAPSVEIFPPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYSLSSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC* (SEQ ID NO:114)	1- 58 57 390

clonă	Secvența ADN	Secvența de Aminoacid	Pozitie ADN	Variabil de
ie- ip) gen)				
	(SEQ ID NO:113)			
11LC a Vk- n) iLN an)	ATGGGCTGGTCCGTCATCATCCTGTTTCTGGTGGCCACCGC CACC GGCGTGCACCTCCGACTGTTGATGACCCAGACTCCAT CCTCCGTGTCAGCTGTGGGAGACACAGTCACCATCAAG TGCCAGGCCAGTCAGAGCATTAGTAGTGTCTGTCTCTGGTA TCAGCAGAAACAGGGGAGCCTCCCAAGCTCTGATCTATC TGGCATCCACTCTGGCCTCTGGGGTCCCATCGCGGTTGAGC GGCAGTAGATCTGGGACAGAGTTCACCTCTCACCATCAGCGA CCTGGAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTACTGTCAAACCA ATTATGGTACTAGTAGTAGTAATTATGCTTTTCTCTTCCGC GGAGGGACCGAGCTGGTCTCAAACGAACTGTGCTGCCACC ATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAAT CTGGAACTGCCCTCTGTGTGTGCTGCTGAATAACTTCTAT CCCAGAGAGGCTAAAGTACAGTGGAGGTTGGATAACGCCCT CCAATCGGGTAACTCCCAGCAGAGTGTACAGACCCAGGACA GCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTG AGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCCTGCGA AGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCTCACAAAGRGCT TCAACAGGGGAGAGTGTGA (SEQ ID NO:115)	MGWSCIIILFLVATATGVHS EVLMTQTFSSVSAAVGDV TIKQASQSISSVLSWYQQ KPGQPPRLLIYLASTLASG VPSRFGSRSGETFTLTIS DLECDAAATYYCQFNYS SSNYGFAGGGTEVVVKRT VAAPSVFIFFPSDEQLKSG TASVVELLNNFYPREARVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSFYSLSETLFLSKAD YEMHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC* (SEQ ID NO:116)	1-57	53
11LC- XF pa iVk- an)	ATGGGCTGGTCCGTCATCATCCTGTTTCTGGTGGCCACCGC CACC GGCGTGCACAGCGACATTGAGATGACCCAGTCCCCAA GCTCGCTGTCCGCTCTGGTGGGAGCCGCTGACCATCAGG TGCCAGGGCTCCGAGTCAATTAGCAGCGTGTCTCTCTGGTA CCAACAGAAGCCGGGGAAGCACCAGCTGCTGATCTACT TGGCCTCCACTCTGGCCTCGGGAGTGCCTTCACGGTTCTCC	MGWSCIIILFLVATATGVHS DIQMTQSPSSLSASVGRV TITCQASQSISSVLSWYQQ KPGKAPKLLIYLASTLASG VPSRFGSGSGTDFTLTIS SLQCRDFAATYYCQFNYS	1-57	53

clonă specie- tip) gen)	Secvența ADN	Secvența de Aminoacid	Pozitie ADN Variabil de
3LN an)	GGATCGGGATCTGGTACTGATTTACCCCTCACCATCTCGAG CCTTCAGTSCGAGGACTTGGCTACTTACTATTGTCAAACCA ACTACGGAAACCTCCAGCTCCAACTACGGCTTTGGCTTCGGT GGCGGGACCAAGSTCGAAATCAAACGAAGTGTGGCTGCACC ATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAAT CTGGAACTGCCTCTGTGTGTGCTGCTGAATAACTTCTAT CCCAGAGAGGGCCAAAGTACAGTGGGAAGGTGGATAACGCCCT CCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACA GCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTG AGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCTTCGGA AGTCACCCATCAGGGCTGAGCTCGCCCTCACAAAGAGCT TCAACAGGGGAGAGTGTGA (SEQ ID NO:117)	SSNYGFAPGGGKVEIKRT VAAPSVFIFFPSDEQLKSG TASVVCLLNFFYPREARVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSSTYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC* (SEQ ID NO:118)	
111LC- XA ppa nVk- an) 3LN an)	ATGGGCTGGTCCTGCATCATCTGTCTTCTGGTGGCCACCGC CACCGGCGTGCACAGCGACATTCAGATGACCCAGTCCCCAA GCTCGCTGTCCGCTCCGTGGGGGACCGCGTGACCATCAG TSCCAGGCGTCCCAGTCAATTAGCAGCGTGTCTCTCTGCTA CCAACAGAAGCCGGGGAAAGCACCCAAAGCTGCTGATCTACT TGGCTCCACTCTGGGCTCGGGAGTGCCTTCACGGTCTCTC GGATCGGGATCTGGTACTGATTTACCCCTCACCATCTCGAG CCTTCAGTCCGAGGACCGCGCTACTTACTATTGTCAAACCA ACTACGGAAACCTCCAGCTCCAACTACGGCTTTGGCTTCGGT GGCGGGACCAAGSTCGAAATCAAACGAAGTGTGGCTGCACC ATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAAT CTGGAACTGCCTCTGTGTGTGCTGCTGAATAACTTCTAT CCCAGAGAGGGCCAAAGTACAGTGGGAAGGTGGATAACGCCCT CCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACA GCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTG	MGWSCIILFLVATATGVHS DIQMTQSPSSSLASVGRV TITCQASQSISSVLSWYQQ KPGKATKLLIYLASTLASG VPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQCEDAATYYCQTNYS SSNYGFAPGGGKVEIKRT VAAPSVFIFFPSDEQLKSG TASVVCLLNFFYPREARVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSSTYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC* (SEQ ID NO:120)	1- 58 57 39

Secvența ADN	Secvența de Aminoacid	Pozitie ADN	Variabil de
AGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGGCTGCGA AGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCT TCAACAGGGGAGAGTGTGA (SEQ ID NO:119)			
ATGGGCTGGTCCTGCATCATCTGTTTCTGGTGGCCACCGC CACCGGCGTGACAGCGACATTGAGATGACCCAGTCCCCAA GCTCGCTGTCCGCCTCCGTGGGCGACCGCGTGACCATCACG TGCCAGGCGTCCCACTCAATTAGCAGCGTGCTCTCCTGGTA CCAACAGAAGCCGGGAAAGCACCCAAAGCTGCTGATCTACT TGGCCTCCACTCTGGCCTCGGGAGTGCCCTTACGGTTCTCC GGATCGGGATCTGGTACTGATTTACCCCTCACCATCTCGAG CCCTCAGTGCGAGGACATCGCTACTTACTATTTGTCAAACCA ACTACGGAACCTCCAGCTCCAACTACGGCTTTGGCCTTCGGT GGCGGGACCAAGGTCGAAATCAAACGAAGTGGGGCTGCACC ATCTGTCTTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAAT CTGGAACTGCCTCTGTGTTGTGCTGCTGAATAACTTCTAT CCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCT CCAATCGGGTAACTCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGSACA GCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTG AGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCTGCGA AGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCT TCAACAGGGGAGAGTGTGA (SEQ ID NO:121)	MGWSCIIILFLVATATGVHS DIQMTQSPSSLSASVGRV TITCQASQSISSVLSWYQQ KPKKAPKLLIYLASTLASG VPSRFSGSGSGTDFTLIS SLQCEDIATYYCQNYGTS SSNYGEAFGGGKVEIART VAAPSVFIFPPPSDEQLKSG TASVVCLLNFPYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSSTYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC* (SEQ ID NO:122)	1-57	58-39
ATGGGCTGGTCCTGCATCATCTGTTTCTGGTGGCCACCGC CACCGGCGTGCACTCCGCATTGGAATTGACCCAGACTCCAT CCTCCGTGGAGGCGAGCTGTGGGAGGCACAGTCACCATCAAG TGCCAGGCCAGTCAGAGCATTTACAGTTATTTAGCCTGGTA TCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTATT	MGWSCIIILFLVATATGVHS AFELTQTPSSVEAAVGGTV TIKQASQSIYSYLAWYQQ KPGQPPKLLIYASTLASG VSSPFRGSGSGTEYTLTIS	1-57	58-38

Iume :lonă pecie- otip) tigen)	Secvența ADN	Secvența de Aminoacid	ADNc	de Pozitie ADNc
MSLN man)	CTGCATCCACTCTGGCATCTGGGCTCTCATCCGGTTCCAGA GCCAGTGGATCTGGGACAGAAATACACTCTCACCATCAGCGA CCTGGAGTGTGCCGATGCTGCCACTTACTACTCTCAAACCT ATTATGATATTGTTACTAGTACTTTTCGGCGGAGGGACCGAG GTGGTCCCTCAAACGAACTGTGGCTGCACCATCTCTCTTCAT CTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGCAACTGCT CTGTTGTGTGGCTGCTGAATAACTTCTATCCAGAGAGGCC AAAGTACAGTGGAGGTTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAA CTCCACAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCA CCTACAGCCCTCAGCAGGACCCCTGACGCTGAGCAGAGCAGAC TACGAGAAACACAAAGTCTACGCTGCGAGGTCAACCATCA GGGCTGAGCTGGCCCTGTACAGAGAGCTTCAACAGGGGAG ACTGTTGA (SEQ ID NO:123)	DLECADAAFYCQTYVDIV TSTFGGTEVVKRTVAAP SVFIFFPSDEQLKSGTASV VCLLNFFYPPEAKVQWRYD NALQSGNSQESVTEQDSKD STYSLSTLTLSKADYERH RVYACEVTHQGLSSPVTKS FWRGEC* (SEQ ID NO:124)		
'8F16LC appa ireVk- nan) MSLN man)	ATGGGCTGGTCTGCATCATCTCTGTTTCTGGTGGCCACCGC CACCGGCGTGCACTCCGCAATTCGAATTGACCCAGACTCCAT CCTCCCTGGAGGAGCTGTGGGAGGCACAGTCACCATCAAG TCCAGAGCCCACTCAGAGCAATTTACAGTTAATTTAGCCTGTA TCAGCAGAAACAGGGCAGGCTCCCAAGCTCCTGATCTATT CTGCATCCACTCTGGCATCTGGGCTCTCATCCGGTTCCAGA GCCAGTGGATCTGGGACAGAAATACACTCTCACCATCAGCGA CCTGGAGTGTGCCGATGCTGCCACTTACTACTCTCAAACCT ATTATGATATTGTTACTAGTACTTTTCGGCGGAGGGACCGAG GTGGTGGTCAAACGAACTGTGGCTGCACCATCTCTCTTCAT CTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGCAACTGCT CTSTTGTGTGGCTGCTGAATAACTTCTATCCAGAGAGGCC AAAGTACAGTGGAGGTTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAA CTCCACAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCA 	MGWSCIILFLVATADGVHS AFELTQTPSSVZAAVGCTV TIRQASQSIYSYLAWYQQ KPGQPPKLLIYASATLASG VESRFPGGSGSTEYILITIS DLECADAAFYCQTYVDIV TSTFGGTEVVKRTVAAP SVFIFFPSDEQLKSGTASV VCLLNFFYPPEAKVQWRYD NALQSGNSQESVTEQDSKD STYSLSTLTLSKADYERH RVYACEVTHQGLSSPVTKS FWRGEC* (SEQ ID NO:126)	1-57	58-381

Număr :Ionă specie- :otip) :itigen)	Secvența ADN	Secvența de Aminoacid	ADNc	de Pozitie ADNc
	CCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGAC TACGAGAAACACAAAGTCTACGCCCTGCGAAGTCACCCATCA GGGCCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAG AGTGTGA (SEQ ID NO:125)			
7N18LC appa ireVk- nan) MSLN man)	ATGGGCTGGTCCTGCATCATCCTGTTTCTGGTGGCCACCGC CACC GGCGTGCACTCCGCCGTCGTGCTGACCCAGACTGCAT CCCCCGTGTCTGGAGTTGTGGGAGGCACAGTCACCATCAAG TGCCAGGCCAGTCAGAACATTTACAGCAATTTASCCCTGGTA TCAGCAGAAACCAGGGCAGCGTCCCAAGCTCCTGATGTATG ATGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAAA GGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGA CCTGGAGTGTGCCGATGCTGCCACTTACTACTGTCAAAGTA TTAGTAGTGTGACAAATAATGTTTTCGGCGGAGGGACCGAG GTGGTGGTCAAACGAACTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCAT CTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCT CTGTGTGTGTGCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCC AAAGTACAGTGGGAAGGTGGATTAACGCCCTCCAATCGGGTAA CTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCA CCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGAC TACGAGAAACACAAAGTCTACGCCCTGCGAAGTCACCCATCA GGGCCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAG AGTGTGA (SEQ ID NO:127)	MGWSCLILFLVATATGVHS AVVLTQTASPVSGVVGTV TIKQASQNIYSNLAWYQQ KPGQRPKLLMYDASTLASS VPSREKSGSGGTQFTLEIS DLECAATAATYYQBSISSVD NNVFGGSTEVEVVKRTVAAP SVFIFFPSDEQLKSGTASV VCLLNFFYPREARVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKE STYSLSSLTLSKADYEKH KVVACEVTHQGLSSPVTKS ENRGECS* (SEQ ID NO:128)	1-57	58-381
33118LC appa ireVk- nan)	ATGGGCTGGTCCTGCATCATCCTGTTTCTGGTGGCCACCGC CACC GGCGTGCACTCCGTATTCGAATTGACCCAGACTCCAT CCCCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAGGCACAGTCACCATCAGG TGCCAGGCCAGTCAGAACATTAAGAGCTACTTAGCCTGGTA	MGWSCLILFLVATATGVHS VFELTQTSPSPVSAAVGTV TIKQASQNIKSYLAWYQQ KPGQPPKLLIYEASILASG	1-57	58-381

Număr secvență (tip) (gen)	Secvența ADN	Secvența de Aminoacid	ADN de Pozitie
SLN 1an)	TCAGCAGAAACAGGGCCAGCCTCCCAAACCTCGATCTATG AAGCAATCCATCTGECATCTGGGCTCTCATCSCGGTTCAAA GGCAGTGGATCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCGA CCTGGAGTGTGCGGATGCTGCCACTTACTACTGTCAAGCT ATTATGCTGCTAGTAGTAATGCTTTGGGCGGAGGACCGAG GTGGTGGTCAAAACGAACTGTGGCTGCACCATCTGTCTCAT CTTCGGCCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGGCT CTGTTGTGTGCTGCTGATAAATTCTATCCGAGAGAGGCC AAAGTACACTGCAAGCTGGATAAGCCCTCCAATCGGTAA CTCCAGAGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCA CCTACAGCCTCAGCAGCAACCTGACGCTGAGCAAAAGCAGAC TACGAGAAACACAAAGTCTACGGCTGCGAAGTACCCATCA GGGCTGAGCTCGCCCTCAAAAGAGCTTCAACAGGGGAG AGTGTGA (SEQ ID NO:129)	VSSRFKGGSGSTFTLTIS DLECADAAATYYQGSYYAAS SNAFGGGTEVVVHRTVAAP SVFIFFPSDEQLNSGTASV VCLLNFFYPREAKVQWYVD NALQSGNSQESVTEQDSND STYSLSSSTLTLSKADYEXH KVYACEVTHQGLSSSEVTKS ENRGGC* (SEQ ID NO:130)	
3B3LC appa ireVk- 1an) A9 1an)	ATGGGCTGCTCCTGCATCATCCTGTTTCTGGTGGCCACCCC CACCGGCGGTGCACAGCGAGCTCGTGAATGACCCAGACTCCAT CCTCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAGGACAGTCAACATCAAT TSCCAGGCCAGTCAAGCATTAAGTAAGTACTTATCCTGGTA TCAGCAGAAACAGGACAGGCTCCCAAGCTCCTGATCTTTG CTGCATCCAAACTGGCATCTTGGGTCCCAAAGCGGTTCAGT GGCAGCAGATCTGGGATAGAAATACACTCTCACCATTAGCGG CSTGCAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTTCTGTCTAGGAG TTTATAGTATTAGTACTGATGATGGAGCTGCTTTCCGGCGGA GGGACCGAGCTGGTCTCAAAACGAAGTGTGGCTGCACCATC TGTCTTCATCTTCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTG GAAGTGGCTCTGTTGTGTGCTGCTGAATAACTTCTATCCC AGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCA	MGWSCIILFLVAIATGVRS ELVMTQTPSSVSAAVGGTV TINCQASQSIISNYLSWYQQ KPGQPPKLLIFAAASKLASW VPRRFGSGPSGLYTLTIS GVQCSDAATVFCLEVYISIS TDDGAAPGGCTEVVVKFTV AAZSVFIFFPSDEQLKSGT ASVVCLLNFFYPREAKVQN KVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYSLSSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSSEV TKSFNRGGC*	1- 58- 57 390

	Secvența ADN	Secvența de Aminoacid
i)	ATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCA AGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGC AAAGCAGACTACGAGAAAACACAAAGTCTACGCCTGCCAAGT CACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCA ACAGGGGAGAGTGTGGA (SEQ ID NO:131)	(SEQ ID NO:132)
C- - in)	ATGGGCTGGTCCCTGCATCATCTGTTTCTGGTGGCCACCGC CACCGGGCTGCACAGCGATATTCAGATGACCCAGTCTCCTT CCTCCCTGTCCGCTTCCGCTCGGCGATAGAGTCACAATCACT TGCCAGGCTTCCCAGAGCATCAGCAACTACCTGTCCTGGTA TCAGCAGAAGCCCGGCAAGCACCTAAGCTGCTGATCTACG CCGCTTCTAAACTGGCAAGCGGAGTGCCAAGCCGCTTCTCT GGAAGTGGCTCAGGAAGTGACTTTACCCCTGACAATTAGCTC CCTGCACTGGGAGGATTTCCCTACCTACTATTGCTGGGCG TCTAFTCAATCTCAACTGACGACGGAGCCGCAATTCGGAGGG GGCACCAAAGTGGAAATCAAACGAACTGTGGCTGCACCATC TGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTG GAACTGGCTCTGTTGTGTGCTGCTGAATAACTTCTATCCC AGAGAGGCCAAAGTACAGTGGGAAGGTGGATAACGCCCTCCA ATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCA AGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGC AAAGCAGACTACGAGAAAACACAAAGTCTACGCCTGCCAAGT CACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCA ACAGGGGAGAGTGTGGA	MGWSCIILFLVATATGVHS DIQMTQSPSSLSASVEDRV TITCCASQSIISNYLSWYQQ KPGKAPKLLIYAASKLASG VPSRPSGSGGTDFTLTIS SLQCEDEPATYVCLGVYSLG TDDGAAPFGGSKVEIKRTV AAPSVFIIPPSEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTVSLSSLTLSKADY EKHKVYACEVTHQCLSSPV TKSEFNRGEC* (SEQ ID NO:134)

1-57

Nume clonă specie- zotip) ntigen)	Secvența ADN	Secvența de Aminoacid	ADNc	de Poziție ADNc
66B3LC- CXXA kappa nanVκ- uman) (9 uman)	ATGGGCTGCTCCTGCATCATCCTGTTTCTGGTGGCCACCCG CACCGGGGTGCACAGCGATATTCAEATGACCCAGAGCCCTT CCTCCCTGTCCGCTASTGTCCGGGATAGAGTGAACCAATTACT TGCCAGGCCAGCCAGAGCATTAGCAACTAOCCTGTCTTGGTA TCAGCAGAAGCCCGGCAAGCTCCTAAGCTGCTGATCTACG CCGCTTCTAAACTGGCAAGCCGAGTGGCAAGCCGCTTCTCT GGAAGTGGGTGAGGAAGTGAATTTACCTTGACAAATTAGCTC CCTGCACTGGGAGGATGCAGCCACCTACTATTGTCTGGGCG TCTACTCAATCTCAACCGAGCGAGAGCTGCTTTTGGAGGG GGCAGTAAGGTGGAATCAAACGAAGTGTGGCTGCACCATC TGTCTTCATCTTCCCGCATCTGATGAGCACTTGAAATCTG GAAGTGGCTCTGTTGTGTGCTGCTGATTAATCTTCTATCC AGAGAGGCCAAGTACAGTGGAGGTTGGATAACGCCCTCCA ATCGGTAAGTCCGAGGAGTGTCAAGAGCAGGAGAGCA AGGACAGCACCTACAGCTCAAGCAGCACCTGACGCTGAGC AAAGCAGACTACGAGAACACAAAGTCTACGCTGCGAAT CACCCATCAGGGCTGAGCTCGCCCGTCAAAAGAGCTTCA ACAGGGGAGAGTGTGTA (SEQ ID NO:135)	MGWSCIILLFLVATATGVHS DIQMTQSPFSSLSASVGGPV TITCQASQSIISNYLSWYQ KFGKAPKLLIYAASHLAG VPSRPSGSGSTDTLTIS SLQCEDAATFYCLGVYSIS TDDGAAFGGGTKVEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSPV TKSENRCGC* (SEQ ID NO:136)	1-57	58-390
giunea stantă a anțului gamma uman	GCATCCACCAAGGGCCATCGGTCTTCCCTTGGCACCTC CTCCAAGAGCACCTCTGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCC TGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGCTGTCTGG AACTCAGGCGCCCTGACAGCGGGGTGCACACCTTCCCGGC TGTCTTACAGTCTTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGG TGACCGTGGCCCTCAGCAGCTTGGGCACTCAGACCTACATC TGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAA GAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGDC CACCGTGCCTAGCACTGAAGTCTTGGGGGAGCTCAGTC	ASTKGPSVFPLAPSSKSTG GGTAALGCLVKDYFPEPV VSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVD KKVEPKSCDKHTHTCPPCA PELLGGPSVFLFPPKPKDT LMI SRTPEVTCVVDVDSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAK	NA	NA

ime onă ecie- tip) igen)	Secvența ADN	Secvența de Aminoacid	ADN	de Poziție ADN
	TTCTTCTTCCCCCAAAACCCCAAGGACACCCCTCATGATCTC CCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCC ACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGC GTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGAGGAGCA GTACAAACAGCACGTACGTGTGGTCAGCGTCCCTCACCGTCC TGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAG GTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCAT CTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACACAGGTGTACA CCCTGCCCCCATCCCGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTC AGCCTGACCTGCTTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACAT CGCCCTGGAGTGGGAGAGCAATGGGACGCCGAGAGACAAC ACAAAGACCACGCTCCCGTGGTGGACTCCGACGGCTCCTTC TTCTTATATTCAAAGCTCACCGTGGACAAAGAGCAGGTGGCA GCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTC TGCACAACCACTACAGCAGAGAGCCTCTCCCTGTCTCCC GGGAAATGA (SEQ ID NO:137)	TKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTLSKAKGQPRE PQVYTLPPSRDELTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMEALHNHYTQKS LSLSPGK* (SEQ ID NO:138)		
unea stantă nțului ppa nan	CGAACTGTGGCTGCAACATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATC TGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCCTCTGTTGTGTGCC TGCTGAATAACCTTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCATCGGGTAACTCCAGGAGAG TGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCA GCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACAC AAAGTCTACGCCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTC GCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTGA	RTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCCLLNNFYFREAK VQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDSSTYSLSSTLTFLSK ADYEEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC* (SEQ ID NO:140)	NA	NA
anț nma ure	GGGCAACCTAAGGCTCCATCAGTCTTCCCACTGGCCCCCTG CTGCGGGGACACACCAGCTCCACGGTGACCCCTGGGCTGCC	GQPKAPSVFPLAPCCSDTP SSTVTLGCLVKGYLPEPVT	NA	NA

Nume clonă Specie- Izotip) Intigen)	Secvența ADN	Secvența de Aminoacid	ADNc	de Pozitie Constant de	
egiuine onstantă	TGGTCAAAGGCTACCTCCCGGAGCCAGTGCACCGTGACCTGG AACTCGGGCACCCCTCACC AATGGGGTACGCAACCTCCCGTC CGTCCGGCAGTCTCTCAGGCCCTCTACTCGCTGAGCAGCGTGG TGAGCGTGACCTCAAGCAGCCAGCCCGTCACCTGCAACGTE GCCCCAGCCAGCCACCAACACCAAGTGGACAAGACCGTTGC ACCCCTCGACATSCAGCAAGCCACGTCGCCACCCCTGAAC TCCTGGGGGAGCGTCTGTCTTCATCTTCCCCCAAAACCC AAGGACACCCCTCATGATCTCAGCGACCCCGAGGTGACATG CGTGGTGGTGGAGCTGAGCCAGGATGACCCCGAGGTGCACT TCACATGGTACATAAACAACGAGCAGGTGCGCACCGCCCGG CCGCCGCTAGGGGAGCAGCAGTTCAACAGCAGCATCCGCGT GGTCAGCACCCCTCCCATCACGCACCCAGGACTGGCTGAGGG GCAAGGAGTTCAAGTGCAAGTCCACAACAAGCAGCACTCCCG GCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAGAGGGCAGCC CCTGGAGCCGAGGTCTACACCATGGGCCCTCCCCGGGAGG AGCTGAGCAGCAGGTGCGTCAAGCTGACCTSCATGATCAAC GGCTTCTACCCCTCCGACATCTCGGTGGAGTGGGAGAAGAA CGGGAAAGGCAGAGGACAACTACAAGACCAGCCCGGCGCTGC TGGACAGCGAGCGCTCCTACTTCTCTACAAACAAGCTCTCA GTGCCACGAGTGAGTGGCAGCGGGGCGAGCTCTTCACCTG CTCCCTGATGCAAGAGCCCTTGCACAACCACTACACGCAGA AGTCCATCTCCGCTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO:141)	VTWNSGTLTNGVRTFPFSVR QSSGLYSLSSVSVTSSSQ PVTGNVAHEPATNTKVDKTV APSTCSKPTCTPPPELLGGP SVTFIFPKFKDTIMISRTF EVTGWVVDVSGDDPEVQFT WYINNEGVPTAPPLPQQ FNSTIPVVSTLBITHQDWL RGKEFKCKVHNKALPAPIE KFISKARGQPLEPKVYTMG PFREELSSRSVSLTCMING FYPSDISVEWEXNGKAEDN XHTTBAVLDSGSGYFLYNK LSVPTSEWQREDVFTCSVM HEALHNHYTQRSLSRSPGR * (SEQ ID NO:142)			
egiuine onstantă anțului appa de iepure	GGTCATCCASTTGCACCTACTGTCTCATCTTCCCAACATC TGCTGATCTTGTGGCAACTGGAAACAGTCACCATCGTGTGTG TGCGGAATAAATACTTCCCGAAGTCACCGTCACCTGGGAG GTGGATGGCAGCACCACCAAACTGGCATCGAGAACAGTAA AACACCGCAGAAATCTGCAGATTGTACCTACAACCTCAGCA	GDPVAPTVLIFFPSADLVA TGTVTIIVCVANKYFPDVTV TWEVDGTTQTTGIENSKTF QNSADCTYNLSSTLTST QYNSNKEYTCKVTQGTTSV	NA	NA	1 31

ecvența ADN

TCAGCACACAGTACAACAGCCACAA
GTGACCCAGGGCACGACCTCAGTCC
CAATAGGGGTGACTGTTAG

EQ ID NO:143)

Tabelul 27. Secvențe CDR

	Secvența ADN CDR1	Secvența de Aminoacid CDR1	Secvența ADN CDR2	Secvența de Aminoacid CDR2	Secvența ADN CDR3	Secvența de Ar CDR3
h- A9	GGATTCTCCCTCAATAG CTATGGG (SEQ ID NO:145)	GFSLNLSYA (SEQ ID NO:146)	ATTACTACTGGTGGT ACCACA (SEQ ID NO:147)	ITTGGTT (SEQ ID NO:148)	GATCGGGTTAAAAGCTA CGATGACTATGGTGATT TAGATGCTTTCGAGCCG (SEQ ID NO:149)	DRVKSYPDYGE EWGP (SEQ ID NO:150)
h- an an)	GGTTTTTCCTGACACAG CTACGGT (SEQ ID NO:151)	GFSLNLSYA (SEQ ID NO:152)	ATTACCACAGAGGGG ACTACC (SEQ ID NO:153)	ITTGGTT (SEQ ID NO:154)	GATCGGGTGAAATCTTA CGACGATTATGGAGACC TGGATGCTTTCGAAACCA (SEQ ID NO:155)	DRVKSYPDYGE EWGP (SEQ ID NO:156)
h- A9	GGATTCTCCTTCAGTAG CAGGTAC (SEQ ID NO:157)	GFSFSSSY (SEQ ID NO:158)	ATTATGCTGGTGGT AGTGGTACCACT (SEQ ID NO:159)	IYGGSSGTT (SEQ ID NO:160)	GTSACTAATGCTGGTGA TTGGGATTTAAATTG (SEQ ID NO:161)	VTNGGDWDFI ID NO:162
h- A9	GGATCGACCTCAGTAA TTATGCA (SEQ ID NO:163)	GIDLSNYA (SEQ ID NO:164)	ATTAGTAGTAATGAT AAGACA (SEQ ID NO:165)	ISSNDKT (SEQ ID NO:166)	GCTGCTATGCTGCTGGTGG TTTAAAGAAATGCTTTGG ATCCG (SEQ ID NO:167)	AAMPGGLKN (SEQ ID NO:168)
h- an an)	GGCATTCATCTGTCTAA CTACGCT (SEQ ID NO:169)	GIDLSNYA (SEQ ID NO:170)	ATTASCTCCATGAC AAGACC (SEQ ID NO:171)	ISSNDKT (SEQ ID NO:172)	GGCGCTATGCTGCTGGG ACTGAAGAAAGCATTTG ATCCT (SEQ ID NO:173)	AAMPGGLKN (SEQ ID NO:174)
h- A9	GGATCTCCTTCAGTAG CGATGCA (SEQ ID NO:175)	GISLSSDA (SEQ ID NO:176)	ATTAATGCTGGTGGT AAGACA (SEQ ID NO:177)	INGGGNT (SEQ ID NO:178)	GGCATTCAACATGGTGG TGCTAATAGTGATTATT ATTATTACGGCATGGAC CTC (SEQ ID NO:179)	GIQHGGSNSY DL (SEQ ID NO:180)

Secvența ADN CDR1	Secvența de Aminoacid CDR1	Secvența ADN CDR2	Secvența de Aminoacid CDR2	Secvența ADN CDR3	Secvența de Aminoacid CDR3
GAATTCCTCCCTCTCTCTC CGACGGG (SEQ ID NO:181)	GISLSSDA (SEQ ID NO:182)	ATCAACGGCGGGCGGA AACACC (SEQ ID NO:183)	INGGGNT (SEQ ID NO:184)	GGCATCCAGCACGGTGG TGGAAACAGCGACTACT ACTACTATGGGATGGAT CTG (SEQ ID NO:185)	GIQF (SE
GATTCCTCCCTCAATAA CTATGCA (SEQ ID NO:187)	GFSLSNYA (SEQ ID NO:188)	ATTAGTACTGGCGGT ATCACA (SEQ ID NO:189)	ISTGGIT (SEQ ID NO:190)	AATGCTGGTGGTAGTTA TATTTTCTATTATTTTG ACTTG (SEQ ID NO:191)	NAI (SE
GAATTCCTCCCTCAATAA CTATGCA (SEQ ID NO:193)	GFSLSNYA (SEQ ID NO:194)	ATTAGTACTGGCGGT ATCACA (SEQ ID NO:195)	ISTGGIT (SEQ ID NO:196)	AATGCTGGTGGTAGTTA TATTTTCTATTATTTTG ACTTG (SEQ ID NO:197)	NAI (SE
GATTCCTCCCTCAGTAG TTACCAC (SEQ ID NO:199)	GFSLSNYH (SEQ ID NO:200)	ATTAGTACTGGCGGT CGCACA (SEQ ID NO:201)	ITAMSRT (SEQ ID NO:202)	GAACCTGGTGGTGGTAG TAACATC (SEQ ID NO:203)	EPC
GATTCCTCCCTCAGTAG CTATGCA (SEQ ID NO:205)	GFSLSNYA (SEQ ID NO:206)	ATTAGTACTGGCGGT ATTACA (SEQ ID NO:207)	ISTGGIT (SEQ ID NO:208)	GTGGGTAGTAGTGGTTA TCTTTTCTACTTCTTTA ACTTG (SEQ ID NO:209)	VG (SE

Secvența ADN CDR1	Secvența de Aminoacid CDR1	Secvența ADN CDR2	Secvența de Aminoacid CDR2	Secvența ADN CDR3	Se Amir
GATTCCTCCCTCAGTAG GTATACA (SEQ ID NO:211)	GFSLSRYT (SEQ ID NO:212)	ATAGATAGTAGTAGT AGTGCA (SEQ ID NO:213)	IDSSSSA (SEQ ID NO:214)	GACAGAGTCTAAGCTA CGATGACTATGCTGATT TGCCCGATGGTTTCGAT CCC (SEQ ID NO:215)	DRVLSY DP (SE
GGTTCAGCCCTGTCCTCG ATACACC (SEQ ID NO:217)	GFSLSRYT (SEQ ID NO:218)	ATTGACAGCTCTCTCT AGTGCC (SEQ ID NO:219)	IDSSSSA (SEQ ID NO:220)	GATAGAGTCTGAGCTA CGACCATATATGGGACC TGCCTGACGGCTTTGAT CCT (SEQ ID NO:221)	DRVLSY DP (SE
GAGCATTAGTAGCTA C (SEQ ID NO:223)	QSISSY (SEQ ID NO:224)	TATGCATCC (SEQ ID NO:225)	DA (SEQ ID NO:226)	CTAGGTGTTTATGGTTA TAGTTTTCATGATGCTA TTGCT (SEQ ID NO:227)	LGVY (SEC
GAGCTATTTCAGCTA C (SEQ ID NO:229)	QSISSY (SEQ ID NO:230)	TAT GCTAGT (SEQ ID NO:231)	DA (SEQ ID NO:232)	CTGGGGGTGTACGGTTA TTCTTTGACGATGGCA TCSCA (SEQ ID NO:233)	LGVYG IC
GAGTATTTCAGCTA C (SEQ ID NO:235)	QSISSY (SEQ ID NO:236)	TATGCTAGT (SEQ ID NO:237)	DA (SEQ ID NO:238)	CTGGGGGTGTACGGTTA TTCTTTGACGATGGCA TCGCA (SEQ ID NO:239)	LGVY (SEC

Secvența ADN CDR1	Secvența de Aminoacid CDR1	Secvența ADN CDR2	Secvența de Aminoacid CDR2	Secvența ADN CDR3	Si Ami
:AGAGTATTTCCAGCTAC (SEQ ID NO:241)	QSISSY (SEQ ID NO:242)	TATGCTAGT (SEQ ID NO:243)	DA (SEQ ID NO:244)	CTGGGGGTGTACGGTTA TTCTTTCCGACGATGGCA TCGCA (SEQ ID NO:245)	LGV (SEI
:AGAGTATTTCCAGCTAC (SEQ ID NO:247)	QSISSY (SEQ ID NO:248)	TAT GCTAGT (SEQ ID NO:249)	DA (SEQ ID NO:250)	CTGGGGGTGTACGGTTA TTCTTTCCGACGATGGCA TCGCA (SEQ ID NO:251)	LGV (SEI
:AGAGTATTTCCAGCTAC (SEQ ID NO:253)	QSISSY (SEQ ID NO:254)	TATGCTAGT (SEQ ID NO:255)	DA (SEQ ID NO:256)	CTGGGGGTGTACGGTTA TTCTTTCCGACGATGGCA TCGCA (SEQ ID NO:257)	LGV (SEI
:AGAGTATTTCCAGCTAC (SEQ ID NO:259)	QSISSY (SEQ ID NO:260)	TAT GCTAGT (SEQ ID NO:261)	DA (SEQ ID NO:262)	CTGGGGGTGTACGGTTA TTCTTTCCGACGATGGCA TCGCA (SEQ ID NO:263)	LGV (SEI
:AGAGTATTTCCAGCTAC (SEQ ID NO:265)	QSISSY (SEQ ID NO:266)	TAT GCTAGT (SEQ ID NO:267)	DA (SEQ ID NO:268)	CTGGGGGTGTACGGTTA TTCTTTCCGACGATGGCA TCGCA (SEQ ID NO:269)	LGV (SEI

Secvența ADN CDR1	Secvența de Aminoacid CDR1	Secvența ADN CDR2	Secvența de Aminoacid CDR2	Secvența ADN CDR3	A
3TCCATCTCCTCCTAC (SEQ ID NO:271)	QSISSY (SEQ ID NO:272)	TACGCCTCC (SEQ ID NO:273)	DA (SEQ ID NO:274)	CTGGGGGTGTATGCTTA CTCTTTCTAGCATCGGA TCCCA (SEQ ID NO:275)	LC (3
3AGCATCTCCTCATAC (SEQ ID NO:277)	QSISSY (SEQ ID NO:278)	TACGCCTCC (SEQ ID NO:279)	DA (SEQ ID NO:280)	CTGGGGGTGTATGCTTA CTCTTTCTAGCATCGGA TCCCA (SEQ ID NO:281)	LC (3
3TCGATCTCCTCTTAC (SEQ ID NO:283)	QSISSY (SEQ ID NO:284)	TACGCGTCG (SEQ ID NO:285)	DA (SEQ ID NO:286)	CTGGGGGTGTATGCTTA CTCTTTCTAGCATCGGA TCCCA (SEQ ID NO:287)	LC (3
3TCCATCTCCTCATAC (SEQ ID NO:289)	QSISSY (SEQ ID NO:290)	TACGCTTCC (SEQ ID NO:291)	DA (SEQ ID NO:292)	CTGGGGGTGTATGCTTA CTCTTTCTAGCATCGGA TCCCA (SEQ ID NO:293)	LC (3
3TCAATTTCTCTCGTAC (SEQ ID NO:295)	QSISSY (SEQ ID NO:296)	TACGCATCC (SEQ ID NO:297)	DA (SEQ ID NO:298)	CTGGGGGTGTATGCTTA CTCTTTCTAGCATCGGA TCCCA (SEQ ID NO:299)	LC (3

Secvența ADN CDR1	Secvența de Aminoacid CDR1	Secvența ADN CDR2	Secvența de Aminoacid CDR2	Secvența ADN CDR3
AGTCCATTTGTCCTAC (SEQ ID NO:301)	QSISSY (SEQ ID NO:302)	TACGCCTCC (SEQ ID NO:303)	DA (SEQ ID NO:304)	CTGGGCGGTGACGGTTA CTCGTTTGATGACGGCA TCGCG (SEQ ID NO:305)
AGTCCATTTGAGCTAC (SEQ ID NO:307)	QSISSY (SEQ ID NO:308)	TACGCCTCC (SEQ ID NO:309)	DA (SEQ ID NO:310)	CTGGGCGGTGACGGATA CTCATTGACGACGGGA TCGCC (SEQ ID NO:311)
AGAGCATTAATACCTAC	QSINTY (SEQ ID NO:314)	AGGGCATCC (SEQ ID NO:315)	RAS (SEQ ID NO:316)	CAACAGAGTGTTCGTGT TATTGATGTTGATAATA
(SEQ ID NO:313)				CT (SEQ ID NO:317)
ACCATTGGTGGTAGCGAC (SEQ ID NO:319)	QTIGGSD (SEQ ID NO:320)	TATGCAACC (SEQ ID NO:321)	YAT (SEQ ID NO:322)	CTAGGTGGTTATGCTGC TGCTTCTTACAGAACTG CT (SEQ ID NO:323)

Secvența ADN CDR1	Secvența de Aminoacid CDR1	Secvența ADN CDR2	Secvența de Aminoacid CDR2	Secvența ADN CDR3	Sec Aminoacid
CAGACCATTTGGCGGGAG CGAC (SEQ ID NO:325)	QTIGGSD (SEQ ID NO:326)	TATGCTACA (SEQ ID NR: 327)	YAT (SEQ ID NO:328)	CTGGGGGGCTATGCCGC CGCAAGCTACCGCACCG CC (SEQ ID NO:329)	LGGY (SEQ
CAGACCATTTGGCGGGAG CGAC (SEQ ID NO:331)	QTIGGSD (SEQ ID NO:332)	TATGCTACA (SECV. NR. 333)	YAT (SEQ ID NO:334)	CTGGGGGGCTATGCCGC CGCAAGCTACCGCACCG CC (SEQ ID NO:335)	LGGY (SEQ
CAGACCATTTAGTAGTGT C (SEQ ID NO:337)	QSISSV (SEQ ID NO:338)	CTGGCATCC (SEQ ID NO:339)	LAS (SEQ ID NO:340)	CAAACCAATTATGGTAC TAGTAGTAGTAATTATG GTTTTGCT (SEQ ID NO:341)	QTNYG (SEQ
CAGTCAATTAGCAGCGT G (SEQ ID NO:343)	QSISSV (SEQ ID NO:344)	TTGGCCTCC (SEQ ID NO:345)	LAS (SEQ ID NO:346)	CAAACCAACTACGGAAC CTCCAGCTCCAAGTACG GCTTTGCC (SEQ ID NO:347)	QTNYG (SEQ

1ă	Secvența ADN CDR1	Secvența de Aminoacid CDR1	Secvența ADN CDR2	Secvența de Aminoacid CDR2	Secvența ADN CDR3	Secve Aminoac
1	CAGTCAATTAGCAGCGT G (SEQ ID NO:349)	QSISSV (SEQ ID NO:350)	TTGGCCTCC (SEQ ID NO:351)	LAS (SEQ ID NO:352)	CAAACCAACTACGGAAC CTCCAGCTCCAACTACG GCTTTGCC (SEQ ID NO:353)	QTNYGTS (SEQ ID
2	CAGTCAATTAGCAGCGT G (SEQ ID NO:355)	QSISSV (SEQ ID NO:356)	TTGGCCTCC (SEQ ID NO:357)	LAS (SEQ ID NO:358)	CAAACCAACTACGGAAC CTCCAGCTCCAACTACG GCTTTGCC (SEQ ID NO:359)	QTNYGTS (SEQ ID
3	CAGAGCATTTACAGTTA T (SEQ ID NO:361)	QSIYSY (SEQ ID NO:362)	TCTGCATCC (SEQ ID NO:363)	SAS (SEQ ID NO:364)	CAAACCTATTATGATAT TGTTACTAGTACT (SEQ ID NO:365)	QTYDIV ID NC
4	CAGAGCATTTACAGTTA T (SEQ ID NO:367)	QSIYSY (SEQ ID NO:368)	TCTGCATCC (SEQ ID NO:369)	SAS (SEQ ID NO:370)	CAAACCTATTATGATAT TGTTACTAGTACT (SEQ ID NO:371)	QTYDIV ID NC

Nume clonă (Specie- Izotip) (antigen)	Secvența ADN CDR1	Secvența de Aminoacid CDR1	Secvența ADN CDR2	Secvența de Aminoacid CDR2	Secvența ADN CDR3	Secvența de Aminoacid CDR
i237N18LC (kappa iepureVk- uman) (MSLN uman)	CAGAACATTACAGCAA T (SEQ ID NO:373)	QNIYSN (SEQ ID NO:374)	GATGCATCC (SEQ ID NO:375)	DAS (SEQ ID NO:376)	CAAAGTATTAGTAETGT TGACAATAATGTT (SEQ ID NO:377)	QSISSVDNNV (SEQ ID NO:378)
i383H 8LC (kappa iepureVk- uman) (MSLN uman)	CAGAACATTAAAGAGCTA C (SEQ ID NO:379)	QNIKSY (SEQ ID NO:380)	GAAGCATCC (SEQ ID NO:381)	EAS (SEQ ID NO:382)	CAAAGCTATTATGCTGC TAGTACTAATGCT (SEQ ID NO:383)	QSYAASSNA (SEQ ID NO:384)
i166B3LC (kappa iepureVk- uman)	CAGAGCATTAGTAACTA C (SEQ ID NO:385)	QSIISNY (SEQ ID NO:386)	GCTGCATCC (SEQ ID NO:387)	AAS (SEQ ID NO:388)	CTAGGAGTTTATAGTAT TAGTACTGATGATGGAG CTGCT (SEQ ID NO:389)	LGVYSISTDDGA (SEQ ID NO:390)
CA9 uman)						
u166B3LC- :XXF (IgG1 umanVk- man) (CA9 uman)	CAGAGCATCAGCAACTA C (SEQ ID NO:391)	QSIISNY (SEQ ID NO:392)	GCCGCTTCT (SEQ ID NO:393)	AAS (SEQ ID NO:394)	CTGGGCGTCTATTCAAT CTCAACTGACGACGGAG CCGCA (SEQ ID NO:395)	LGVYSISTDDGA (SEQ ID NO:396)
u166B3LC- :XXA (IgG1 umanVk- man) (CA9 uman)	CAGAGCATCAGCAACTA C (SEQ ID NO:397)	QSIISNY (SEQ ID NO:398)	GCCGCTTCT (SEQ ID NO:399)	AAS (SEQ ID NO:400)	CTGGGCGTCTATTCAAT CTCAACTGACGACGGAG CCGCA (SEQ ID NO:401)	LGVYSISTDDGA (SEQ ID NO:402)

Specialiștii în domeniu vor aprecia că pot fi făcute numeroase schimbări și modificări la variantele de realizare preferate ale invenției. Prin urmare, se intenționează ca revendicările anexate să acopere toate variațiile echivalente care intră în sfera invenției.

<110> MORPHOTEK, INC.

<120> CYS80 CONJUGATED IMMUNOGLOBULINS

<130> 104018.000953

<140>

<141>

<150> 62/182,020

<151> 2015-06-19

<160> 491

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 76

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"

<400> 1

gatcaagctt gccgccacca tgggctgggc ctgcatcatc ctgtttctgg tggcggccgc

60

caccggcgtg cactcc

76

<210> 2

<211> 40

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"

<400> 2

gtgcctttgg ctggcctgar gagayggtga ccagggtgcc

40

<210> 3

<211> 76

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"

<400> 3

gatcaagctt gccgccacca tgggctgggc ctgcatcatc ctgtttctgg tggcggccgc

60

caccggcgtg cactcc

76

<210> 4
<211> 31
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"

<400> 4
gatcggcgcg cctcacttgc cggggctccg g 31

<210> 5
<211> 41
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"

<400> 5
gccaccggcg tgcactccca gtcggtgrag gagtccrggg g 41

<210> 6
<211> 41
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"

<400> 6
gggcccttgg tggatgctga rgagaygggtg accaggggtgc c 41

<210> 7
<211> 42
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"

<400> 7
gccaccggcg tgcactccga gtcgtgatg acccagactc ca 42

<210> 8
<211> 33
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>

```

<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        primer"

<400> 8
agccacagtt cgtttgacsa ccacctcggc ccc
33

<210> 9
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        primer"

<400> 9
cagtcgctgc tcgagtcggg gggt
24

<210> 10
<211> 17
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        primer"

<400> 10
ctctggcaca ggagctc
17

<210> 11
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        primer"

<400> 11
ggagacgagc gggtacagag t
21

<210> 12
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        primer"

<400> 12
cgtgggcttg ctgcatgtcg
20

```

<210> 13
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"

 <400> 13
 gtgatgaccc agactcca 18

 <210> 14
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"

 <400> 14
 acagtcaccc ctattgaagc tctgg 25

 <210> 15
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"

 <400> 15
 gcagtcaccc ctgttgaagc tctg 24

 <210> 16
 <211> 41
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"

 <400> 16
 gccaccggcg tgcactccca gtcggtgrag gagtccrggg g 41

 <210> 17
 <211> 41
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>

```

<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        primer"

<400> 17
gggcccttgg tggatgctga rgagaygggtg accaggggtgc c
41

<210> 18
<211> 42
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        primer"

<400> 18
gccaccggcg tgcactccga gctcgtgatg acccagactc ca
42

<210> 19
<211> 33
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        primer"

<400> 19
agccacagtt cgtttgatct ccagctcggt ccc
33

<210> 20
<211> 33
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        primer"

<400> 20
agccacagtt cgtttgattt ccacattggt gcc
33

<210> 21
<211> 33
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        primer"

<400> 21
agccacagtt cgtttgacsa ccacctcggt ccc
33

```

<210> 22
<211> 14
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 22
Asp Cys Thr Tyr Asn Leu Ser Ser Thr Leu Ser Leu Thr Lys
1 5 10

<210> 23
<211> 11
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 23
Phe Thr Leu Thr Ile Thr Gly Val Gln Cys Asp
1 5 10

<210> 24
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 24
Phe Thr Leu Thr Ile Thr Gly Val Gln Cys
1 5 10

<210> 25
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 25
Thr Leu Thr Ile Thr Gly Val Gln Cys
1 5

<210> 26
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 26
Leu Thr Ile Thr Gly Val Gln Cys

1

5

<210> 27

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 27

Thr Ile Thr Gly Val Gln Cys

1

5

<210> 28

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 28

Ile Thr Gly Val Gln Cys

1

5

<210> 29

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 29

Thr Gly Val Gln Cys

1

5

<210> 30

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 30

Gly Val Gln Cys

1

<210> 31
<211> 2
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 31
Gln Cys
1

<210> 32
<211> 23
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 32
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
20

<210> 33
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 33
Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 34
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 34
Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Cys Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
 20 25 30

<210> 35
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 35
 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 1 5 10

<210> 36
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 36
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Val Ser Ala Ala Val Gly
 1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Thr Cys
 20

<210> 37
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 37
 Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
 1 5 10 15

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

<210> 38
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 38
 Phe Gly Gly Gly Thr Glu Leu Glu Ile Lys
 1 5 10

<210> 39
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 39
 Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
 1 5 10 15

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

<210> 40
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 40
 Asp Ala Glu Phe Arg His Asp Ser Gly Tyr Glu Val His His Gln Lys
 1 5 10 15

<210> 41
 <211> 2274
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 41
 atgctgctgc gcctgttgct ggcctgggcg gccgcagggc ccacactggg ccaggacccc 60
 tgggctgctg agccccgtgc cgctgcggc cccagcagct gctacgtct cttccacagg 120
 cgccgcacct tcctggaggc ctggcgggccc tgccgcgagc tggggggcga cctggccact 180
 cctcggaccc ccgaggaggc ccagcgtgtg gacagcctgg tgggtgcggg cccagccagg 240

cggtctgtgt	ggatcgggct	gcagcggcag	gcccggcaat	gccagctgca	gcgcccactg	300
cgcggtttca	cgtggaccac	aggggaccag	gacacggctt	tcaccaactg	ggcccagcca	360
gcctctggag	gcccctgccc	ggcccagcgc	tgtgtggccc	tggaggcaag	tggcgagcac	420
cgctggctgg	agggctcgtg	cacgctggct	gtcgacggct	acctgtgcca	gtttggcttc	480
gagggcgctt	gcccggcgct	gcaagatgag	gcggggccagg	ccggcccagc	cgtgtatacc	540
acgccccttc	acctggcttc	cacagagttt	gagtggctgc	ccttcggctc	tgtggccgct	600
gtgcagtgcc	aggctggcag	gggagcctct	ctgctctgcg	tgaagcagcc	tgagggaggt	660
gtgggctggt	cacgggctgg	gcccctgtgc	ctggggactg	gctgcagccc	tgacaacggg	720
ggctgcgaac	acgaatgtgt	ggaggaggtg	gatggtcacg	tgtcctgccg	ctgcaactgag	780
ggcttcgggc	tggcagcaga	cgggcgagct	tgcgaggacc	cctgtgcccc	ggctccgtgc	840
gagcagcagt	gtgagcccgg	tggggcacia	ggctacagct	gccactgtcg	cctgggtttc	900
cgggcagcgg	aggatgatcc	gcaccgctgt	gtggacacag	atgagtgcca	gattgccggt	960
gtgtgccagc	agatgtgtgt	caactacgtt	ggtggcttcg	agtgttattg	tagcgagggg	1020
catgagctgg	aggctgatgg	catcagctgc	agccctgcag	gggccatggg	tgcccaggct	1080
tcccaggacc	tgggagatga	gttgcctggat	gacggggagg	atgaggaaga	tgaagacgag	1140
gcctggaagg	ccttcaacgg	tggctggacg	gagatgcctg	ggatcctgtg	gatggagcct	1200
acgcagccgc	ctgactttgc	cctggcctat	agaccgagct	tcccagagga	cagagagcca	1260
cagataccct	acccggagcc	cacctggcca	cccccgctca	gtgccccag	ggccccctac	1320
cactcctcag	tgctctccgt	caccggcctt	gtggtggtct	ctgccacgca	tcccacactg	1380
ccttctgccc	accagcctcc	tgtgatccct	gccacacacc	cagctttgtc	ccgtgaccac	1440
cagatccccg	tgatcgagc	caactatcca	gatctgcctt	ctgcctacca	acccgggtatt	1500
ctctctgtct	ctcattcagc	acagcctcct	gccaccagc	cccctatgat	ctcaacaaaa	1560
tatccggagc	tcttccctgc	ccaccagtcc	cccatgtttc	cagacacccg	ggtcgctggc	1620
accagagcca	ccactcattt	gcctggaatc	ccacctaacc	atgcccctct	ggtcaccacc	1680
ctcggtgccc	agctaccccc	tcaagcccca	gatgcccttg	tcctcagaac	ccaggccacc	1740
cagcttccca	ttatcccaac	tgcccagccc	tctctgacca	ccacctccag	gtccccctgtg	1800
tctcctgccc	atcaaattct	tgtgcctgct	gccaccagc	ccgcagccct	ccccaccctc	1860
ctgccctctc	agagccccac	taaccagacc	tcacccatca	gccctacaca	tccccattcc	1920
aaagccccc	aaatcccaag	ggaagatggc	cccagtccca	agttggccct	gtggctgccc	1980
tcaccagctc	ccacagcagc	cccaacagcc	ctgggggagg	ctggtcttgc	cgagcacagc	2040
cagagggatg	accggtggct	gctggtggca	ctcctggtgc	caacgtgtgt	ctttttggtg	2100
gtcctgcttg	cactgggcat	cgtgtactgc	acccgctgtg	gcccccatgc	acccaacaag	2160

cgcatcactg actgctatcg ctgggtcatc catgctggga gcaagagccc aacagaaccc 2220
 atgcccccca ggggcagcct cacaggggtg cagacctgca gaaccagcgt gtga 2274

<210> 42
 <211> 757
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 42
 Met Leu Leu Arg Leu Leu Leu Ala Trp Ala Ala Ala Gly Pro Thr Leu
 1 5 10 15

Gly Gln Asp Pro Trp Ala Ala Glu Pro Arg Ala Ala Cys Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Cys Tyr Ala Leu Phe Pro Arg Arg Arg Thr Phe Leu Glu Ala Trp
 35 40 45

Arg Ala Cys Arg Glu Leu Gly Gly Asp Leu Ala Thr Pro Arg Thr Pro
 50 55 60

Glu Glu Ala Gln Arg Val Asp Ser Leu Val Gly Ala Gly Pro Ala Ser
 65 70 75 80

Arg Leu Leu Trp Ile Gly Leu Gln Arg Gln Ala Arg Gln Cys Gln Leu
 85 90 95

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

Ala Phe Thr Asn Trp Ala Gln Pro Ala Ser Gly Gly Pro Cys Pro Ala
 115 120 125

Gln Arg Cys Val Ala Leu Glu Ala Ser Gly Glu His Arg Trp Leu Glu
 130 135 140

Gly Ser Cys Thr Leu Ala Val Asp Gly Tyr Leu Cys Gln Phe Gly Phe
 145 150 155 160

Glu Gly Ala Cys Pro Ala Leu Gln Asp Glu Ala Gly Gln Ala Gly Pro
 165 170 175

Ala Val Tyr Thr Thr Pro Phe His Leu Val Ser Thr Glu Phe Glu Trp
 180 185 190

```

Leu Pro Phe Gly Ser Val Ala Ala Val Gln Cys Gln Ala Gly Arg Gly
    195                                200                205

Ala Ser Leu Leu Cys Val Lys Gln Pro Glu Gly Gly Val Gly Trp Ser
    210                                215                220

Arg Ala Gly Pro Leu Cys Leu Gly Thr Gly Cys Ser Pro Asp Asn Gly
    225                                230                235                240

Gly Cys Glu His Glu Cys Val Glu Glu Val Asp Gly His Val Ser Cys
    245                                250                255

Arg Cys Thr Glu Gly Phe Arg Leu Ala Ala Asp Gly Arg Ser Cys Glu
    260                                265                270

Asp Pro Cys Ala Gln Ala Pro Cys Glu Gln Gln Cys Glu Pro Gly Gly
    275                                280                285

Pro Gln Gly Tyr Ser Cys His Cys Arg Leu Gly Phe Arg Pro Ala Glu
    290                                295                300

Asp Asp Pro His Arg Cys Val Asp Thr Asp Glu Cys Gln Ile Ala Gly
    305                                310                315                320

Val Cys Gln Gln Met Cys Val Asn Tyr Val Gly Gly Phe Glu Cys Tyr
    325                                330                335

Cys Ser Glu Gly His Glu Leu Glu Ala Asp Gly Ile Ser Cys Ser Pro
    340                                345                350

Ala Gly Ala Met Gly Ala Gln Ala Ser Gln Asp Leu Gly Asp Glu Leu
    355                                360                365

Leu Asp Asp Gly Glu Asp Glu Glu Asp Glu Asp Glu Ala Trp Lys Ala
    370                                375                380

Phe Asn Gly Gly Trp Thr Glu Met Pro Gly Ile Leu Trp Met Glu Pro
    385                                390                395                400

Thr Gln Pro Pro Asp Phe Ala Leu Ala Tyr Arg Pro Ser Phe Pro Glu
    405                                410                415

Asp Arg Glu Pro Gln Ile Pro Tyr Pro Glu Pro Thr Trp Pro Pro Pro
    420                                425                430

Leu Ser Ala Pro Arg Val Pro Tyr His Ser Ser Val Leu Ser Val Thr

```

435							440						445			
Arg	Pro	Val	Val	Val	Ser	Ala	Thr	His	Pro	Thr	Leu	Pro	Ser	Ala	His	
450						455					460					
Gln	Pro	Pro	Val	Ile	Pro	Ala	Thr	His	Pro	Ala	Leu	Ser	Arg	Asp	His	
465					470					475					480	
Gln	Ile	Pro	Val	Ile	Ala	Ala	Asn	Tyr	Pro	Asp	Leu	Pro	Ser	Ala	Tyr	
				485					490					495		
Gln	Pro	Gly	Ile	Leu	Ser	Val	Ser	His	Ser	Ala	Gln	Pro	Pro	Ala	His	
			500					505					510			
Gln	Pro	Pro	Met	Ile	Ser	Thr	Lys	Tyr	Pro	Glu	Leu	Phe	Pro	Ala	His	
			515				520					525				
Gln	Ser	Pro	Met	Phe	Pro	Asp	Thr	Arg	Val	Ala	Gly	Thr	Gln	Thr	Thr	
530						535					540					
Thr	His	Leu	Pro	Gly	Ile	Pro	Pro	Asn	His	Ala	Pro	Leu	Val	Thr	Thr	
545					550					555					560	
Leu	Gly	Ala	Gln	Leu	Pro	Pro	Gln	Ala	Pro	Asp	Ala	Leu	Val	Leu	Arg	
				565					570					575		
Thr	Gln	Ala	Thr	Gln	Leu	Pro	Ile	Ile	Pro	Thr	Ala	Gln	Pro	Ser	Leu	
			580					585					590			
Thr	Thr	Thr	Ser	Arg	Ser	Pro	Val	Ser	Pro	Ala	His	Gln	Ile	Ser	Val	
			595				600					605				
Pro	Ala	Ala	Thr	Gln	Pro	Ala	Ala	Leu	Pro	Thr	Leu	Leu	Pro	Ser	Gln	
610						615					620					
Ser	Pro	Thr	Asn	Gln	Thr	Ser	Pro	Ile	Ser	Pro	Thr	His	Pro	His	Ser	
625					630					635					640	
Lys	Ala	Pro	Gln	Ile	Pro	Arg	Glu	Asp	Gly	Pro	Ser	Pro	Lys	Leu	Ala	
				645					650					655		
Leu	Trp	Leu	Pro	Ser	Pro	Ala	Pro	Thr	Ala	Ala	Pro	Thr	Ala	Leu	Gly	
			660					665					670			
Glu	Ala	Gly	Leu	Ala	Glu	His	Ser	Gln	Arg	Asp	Asp	Arg	Trp	Leu	Leu	
		675					680					685				

Val Ala Leu Leu Val Pro Thr Cys Val Phe Leu Val Val Leu Leu Ala
690 695 700

Leu Gly Ile Val Tyr Cys Thr Arg Cys Gly Pro His Ala Pro Asn Lys
705 710 715 720

Arg Ile Thr Asp Cys Tyr Arg Trp Val Ile His Ala Gly Ser Lys Ser
725 730 735

Pro Thr Glu Pro Met Pro Pro Arg Gly Ser Leu Thr Gly Val Gln Thr
740 745 750

Cys Arg Thr Ser Val
755

<210> 43

<211> 2796

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 43

atgctgctgc gcctgttgct ggcctgggcg gccgcagggc ccacactggg ccaggacccc	60
tgggctgctg agccccgtgc cgctgcggc cccagcagct gctacgctct cttcccacgg	120
cgccgcacct tcctggaggc ctggcgggcc tgccgcgagc tggggggcga cctggccact	180
cctcggaccc ccgaggaggc ccagcgtgtg gacagcctgg tgggtgcggg cccagccagc	240
cggtctgtgt ggatcgggct gcagcggcag gcccggaat gccagctgca ggcgccactg	300
cgcggttca cgtggaccac aggggaccag gacacggctt tcaccaactg ggcccagcca	360
gcctctggag gccctgccc ggcccagcgc tgtgtggccc tggaggcaag tggcgagcac	420
cgctggctgg agggctcgtg cacgctggct gtcgacggct acctgtgcca gtttggcttc	480
gagggcgctt gcccggcgct gcaagatgag gcggggccagg ccggcccagc cgtgtatacc	540
acgcccttcc acctggtctc cacagagttt gagtggctgc ccttcggctc tgtggccgct	600
gtgcagtgcc aggctggcag gggagcctct ctgctctgcg tgaagcagcc tgaggagggt	660
gtgggctggt cacgggctgg gccctgtgc ctggggactg gctgcagccc tgacaacggg	720
ggctgcgaac acgaatgtgt ggaggagggt gatggtcacg tgcctgccc ctgcactgag	780
ggcttccggc tggcagcaga cgggcgcagt tgcgaggacc cctgtgccc ggctccgtgc	840
gagcagcagt gtgagcccgg tgggccacaa ggctacagct gccactgtcg cctgggtttc	900
cggccagcgg aggatgatcc gcaccgctgt gtggacacag atgagtgcc gattgccggt	960

gtgtgccagc	agatgtgtgt	caactacgtt	ggtggcttcg	agtgttattg	tagcgagggg	1020
catgagctgg	aggctgatgg	catcagctgc	agccctgcag	gggccatggg	tgccagggct	1080
tcccaggacc	tccgagatga	gttgctggat	gacggggagg	atgaggaaga	tgaagacgag	1140
gcctggaagg	ccttcaacgg	tggctggacg	gagatgcctg	ggatcctgtg	gatggagcct	1200
acgcagccgc	ctgactttgc	cctggcctat	agaccgagct	tcccagagga	cagagagcca	1260
cagataccct	acccggagcc	cacctggcca	ccccgctca	gtgccccag	ggtcccctac	1320
cactcctcag	tgctctccgt	caccggcct	gtggtggtct	ctgccacgca	tcccacactg	1380
ccttctgccc	accagcctcc	tgtgatccct	gccacacacc	cagctttgtc	ccgtgaccac	1440
cagatccccg	tgatcgcagc	caactatcca	gatctgcctt	ctgcctacca	acccgggtatt	1500
ctctctgtct	ctcattcagc	acagcctcct	gccaccagc	cccctatgat	ctcaacccaaa	1560
tatccggagc	tcttccctgc	ccaccagtcc	cccatgtttc	cagacacccg	ggtcgctggc	1620
acccagacca	ccactcattt	gcctggaatc	ccacctaacc	atgcccctct	ggtcaccacc	1680
ctcggtgccc	agctaccccc	tcaagcccca	gatgcccttg	tcctcagaac	ccaggccacc	1740
cagcttccca	ttatcccaac	tgcccagccc	tctctgacca	ccacctccag	gtcccctgtg	1800
tctcctgccc	atcaaattctc	tgtgcctgct	gccaccagc	ccgcagccct	ccccaccctc	1860
ctgccctctc	agagccccac	taaccagacc	tcacccatca	gccctacaca	tccccattcc	1920
aaagccccc	aatcccaag	ggaagatggc	cccagtccca	agttggccct	gtggtgccc	1980
tcaccagctc	ccacagcagc	cccaacagcc	ctgggggagg	ctggtcttgc	cgagcacagc	2040
cagagggatg	accgggttaa	cgacgacgac	gacaaagagc	ccagcggacc	aatttcaaca	2100
atcaaccctt	ctcctccatc	caaggagtct	cacaaaagcc	cagctcctaa	cctcgagggt	2160
ggaccatccg	tcttcatctt	ccctccaaat	atcaaggatg	tactcatgat	ctccctgaca	2220
cccaaggcca	cgtgtgtggt	ggtggatgtg	agcgaggatg	acccagacgt	ccagatcagc	2280
tggtttgtga	acaacgtgga	agtacacaca	gcycagacac	aaacccatag	agaggattac	2340
aacagtacta	tccgggtggt	cagcaccctc	cccatccagc	accaggactg	gatgagtggc	2400
aaggagttca	aatgcaagg	caacaacaaa	gacctcccat	caccatcga	gagaaccatc	2460
tcaaaaatta	aagggttagt	cagagctcca	caagtataca	tcttgccgcc	accagcagag	2520
cagttgtcca	ggaaagatgt	cagtctcact	tgcttggtcg	tgggcttcaa	ccctggagac	2580
atcagtgtgg	agtggaccag	caatgggcat	acagaggaga	actacaagga	caccgcacca	2640
gtcctggact	ctgacggttc	ttacttcata	tatagcaagc	tcaatatgaa	aacaagcaag	2700
tgggagaaaa	cagattcctt	ctcatgcaac	gtgagacacg	agggcttgaa	aaattactac	2760
ctgaagaaga	ccatctcccc	gtctccgggt	aaatga			2796

```

<210> 44
<211> 931
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        polypeptide"

<400> 44
Met Leu Leu Arg Leu Leu Leu Ala Trp Ala Ala Ala Gly Pro Thr Leu
1           5           10           15

Gly Gln Asp Pro Trp Ala Ala Glu Pro Arg Ala Ala Cys Gly Pro Ser
20           25           30

Ser Cys Tyr Ala Leu Phe Pro Arg Arg Arg Thr Phe Leu Glu Ala Trp
35           40           45

Arg Ala Cys Arg Glu Leu Gly Gly Asp Leu Ala Thr Pro Arg Thr Pro
50           55           60

Glu Glu Ala Gln Arg Val Asp Ser Leu Val Gly Ala Gly Pro Ala Ser
65           70           75           80

Arg Leu Leu Trp Ile Gly Leu Gln Arg Gln Ala Arg Gln Cys Gln Leu
85           90           95

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

Ala Phe Thr Asn Trp Ala Gln Pro Ala Ser Gly Gly Pro Cys Pro Ala
115          120          125

Gln Arg Cys Val Ala Leu Glu Ala Ser Gly Glu His Arg Trp Leu Glu
130          135          140

Gly Ser Cys Thr Leu Ala Val Asp Gly Tyr Leu Cys Gln Phe Gly Phe
145          150          155          160

Glu Gly Ala Cys Pro Ala Leu Gln Asp Glu Ala Gly Gln Ala Gly Pro
165          170          175

Ala Val Tyr Thr Thr Pro Phe His Leu Val Ser Thr Glu Phe Glu Trp
180          185          190

Leu Pro Phe Gly Ser Val Ala Ala Val Gln Cys Gln Ala Gly Arg Gly
195          200          205

```


MD/EP 3310816 T2 2021.01.31

141

Ala	Ser	Leu	Leu	Cys	Val	Lys	Gln	Pro	Glu	Gly	Gly	Val	Gly	Trp	Ser		
210						215					220						
Arg	Ala	Gly	Pro	Leu	Cys	Leu	Gly	Thr	Gly	Cys	Ser	Pro	Asp	Asn	Gly		
225					230					235					240		
Gly	Cys	Glu	His	Glu	Cys	Val	Glu	Glu	Val	Asp	Gly	His	Val	Ser	Cys		
				245					250					255			
Arg	Cys	Thr	Glu	Gly	Phe	Arg	Leu	Ala	Ala	Asp	Gly	Arg	Ser	Cys	Glu		
			260					265					270				
Asp	Pro	Cys	Ala	Gln	Ala	Pro	Cys	Glu	Gln	Gln	Cys	Glu	Pro	Gly	Gly		
		275					280					285					
Pro	Gln	Gly	Tyr	Ser	Cys	His	Cys	Arg	Leu	Gly	Phe	Arg	Pro	Ala	Glu		
	290					295					300						
Asp	Asp	Pro	His	Arg	Cys	Val	Asp	Thr	Asp	Glu	Cys	Gln	Ile	Ala	Gly		
305					310					315					320		
Val	Cys	Gln	Gln	Met	Cys	Val	Asn	Tyr	Val	Gly	Gly	Phe	Glu	Cys	Tyr		
				325					330					335			
Cys	Ser	Glu	Gly	His	Glu	Leu	Glu	Ala	Asp	Gly	Ile	Ser	Cys	Ser	Pro		
			340					345					350				
Ala	Gly	Ala	Met	Gly	Ala	Gln	Ala	Ser	Gln	Asp	Leu	Gly	Asp	Glu	Leu		
		355					360					365					
Leu	Asp	Asp	Gly	Glu	Asp	Glu	Glu	Asp	Glu	Asp	Glu	Ala	Trp	Lys	Ala		
	370					375					380						
Phe	Asn	Gly	Gly	Trp	Thr	Glu	Met	Pro	Gly	Ile	Leu	Trp	Met	Glu	Pro		
385					390					395					400		
Thr	Gln	Pro	Pro	Asp	Phe	Ala	Leu	Ala	Tyr	Arg	Pro	Ser	Phe	Pro	Glu		
				405					410					415			
Asp	Arg	Glu	Pro	Gln	Ile	Pro	Tyr	Pro	Glu	Pro	Thr	Trp	Pro	Pro	Pro		
			420					425					430				
Leu	Ser	Ala	Pro	Arg	Val	Pro	Tyr	His	Ser	Ser	Val	Leu	Ser	Val	Thr		
		435					440					445					
Arg	Pro	Val	Val	Val	Ser	Ala	Thr	His	Pro	Thr	Leu	Pro	Ser	Ala	His		
	450					455					460						

Gln Pro Pro Val Ile Pro Ala Thr His Pro Ala Leu Ser Arg Asp His
465 470 475 480

Gln Ile Pro Val Ile Ala Ala Asn Tyr Pro Asp Leu Pro Ser Ala Tyr
485 490 495

Gln Pro Gly Ile Leu Ser Val Ser His Ser Ala Gln Pro Pro Ala His
500 505 510

Gln Pro Pro Met Ile Ser Thr Lys Tyr Pro Glu Leu Phe Pro Ala His
515 520 525

Gln Ser Pro Met Phe Pro Asp Thr Arg Val Ala Gly Thr Gln Thr Thr
530 535 540

Thr His Leu Pro Gly Ile Pro Pro Asn His Ala Pro Leu Val Thr Thr
545 550 555 560

Leu Gly Ala Gln Leu Pro Pro Gln Ala Pro Asp Ala Leu Val Leu Arg
565 570 575

Thr Gln Ala Thr Gln Leu Pro Ile Ile Pro Thr Ala Gln Pro Ser Leu
580 585 590

Thr Thr Thr Ser Arg Ser Pro Val Ser Pro Ala His Gln Ile Ser Val
595 600 605

Pro Ala Ala Thr Gln Pro Ala Ala Leu Pro Thr Leu Leu Pro Ser Gln
610 615 620

Ser Pro Thr Asn Gln Thr Ser Pro Ile Ser Pro Thr His Pro His Ser
625 630 635 640

Lys Ala Pro Gln Ile Pro Arg Glu Asp Gly Pro Ser Pro Lys Leu Ala
645 650 655

Leu Trp Leu Pro Ser Pro Ala Pro Thr Ala Ala Pro Thr Ala Leu Gly
660 665 670

Glu Ala Gly Leu Ala Glu His Ser Gln Arg Asp Asp Arg Val Asn Asp
675 680 685

Asp Asp Asp Lys Glu Pro Ser Gly Pro Ile Ser Thr Ile Asn Pro Ser
690 695 700

Pro Pro Ser Lys Glu Ser His Lys Ser Pro Ala Pro Asn Leu Glu Gly
705 710 715 720

Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asn Ile Lys Asp Val Leu Met
725 730 735

Ile Ser Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu
740 745 750

Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val
755 760 765

His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Ile
770 775 780

Arg Val Val Ser Thr Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly
785 790 795 800

Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ser Pro Ile
805 810 815

Glu Arg Thr Ile Ser Lys Ile Lys Gly Leu Val Arg Ala Pro Gln Val
820 825 830

Tyr Ile Leu Pro Pro Pro Ala Glu Gln Leu Ser Arg Lys Asp Val Ser
835 840 845

Leu Thr Cys Leu Val Val Gly Phe Asn Pro Gly Asp Ile Ser Val Glu
850 855 860

Trp Thr Ser Asn Gly His Thr Glu Glu Asn Tyr Lys Asp Thr Ala Pro
865 870 875 880

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Met
885 890 895

Lys Thr Ser Lys Trp Glu Lys Thr Asp Ser Phe Ser Cys Asn Val Arg
900 905 910

His Glu Gly Leu Lys Asn Tyr Tyr Leu Lys Lys Thr Ile Ser Arg Ser
915 920 925

Pro Gly Lys
930

<210> 45

<211> 1380

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

```

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        polynucleotide"

<400> 45
atggcaccac tgtgccaag cccatggctg ccactgctga tcccagcacc agcaccagga      60
ctgaccgtgc agctgctgct gagcctgctg ctgctggtgc ccgtgcaccc ccagcggtctg      120
ccccggatgc aggaggacag ccccctgggc ggcggcagca gcggcgagga cgacccccctg      180
ggcgaggagg acctgcccag cgaggaggac agcccccggg aggaggaccc ccccgagaa      240
gaggacctgc ccggcgagga ggacctgcca ggagaggagg acctgccaga ggtgaagcca      300
aagagcgagg aggagggaag cctgaagctg gaggacctgc caaccgtgga ggcaccaggc      360
gaccacagag agccccagaa caacgccac cgggacaagg agggcgacga ccagagccac      420
tgagatagc gaggcgaccc accatggcca cgggtgagcc cagcatgcgc aggacggttc      480
cagagccccg tggacatccg gcccagctg gccgccttct gcccgcctct gcggccccctg      540
gagctgctgg gcttcagct gccccccctg cccgagctgc ggctgcggaa caacggccac      600
agcgtgcagc tgaccctgcc ccccgccctg gagatggccc tgggcccccg ccgggagtag      660
cgggccctgc agctgcacct gactggggc gccgccggcc ggcccggcag cgagcacacc      720
gtggaggagc acaggttccc agcagagatc cacgtggtgc acctgagcac cgcattcgca      780
agggtggacg aggcactggg aaggccagga ggactggcag tgctggcagc cttcctggag      840
gagggaccag aggagaacag cgcatacag cagctgctga gccggctgga ggagatcgca      900
gaggagggaa gcgagacca ggtgccaggc ctggacatca gcgcactgct gccaaagcgac      960
ttcagccggt acttcagta cgagggcagc ctgaccaccc ccccctgcgc ccagggcgtg      1020
atctggaccg tgttcaacca gaccgtgatg ctgagcgcaa agcagctgca caccctgagc      1080
gacaccctgt ggggaccagg cgacagccgg ctgcagctga acttcagggc aaccagccc      1140
ctgaacggaa gagtgatcga ggcaagcttc ccagcaggag tggacagcag cccaagggca      1200
gcagagccag tgcagctgaa cagctgcctg gcagcaggcg acatcctggc actggtgttc      1260
ggactgctgt tcgcagtgc cagcgtggcc ttctgtgtgc agatgcggcg gcagcaccgg      1320
cggggcacca agggcggcgt gagctaccgg cccgccgagg tggccgagac cggcgccctga      1380

<210> 46
<211> 459
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        polypeptide"

```

<400> 46

Met Ala Pro Leu Cys Pro Ser Pro Trp Leu Pro Leu Leu Ile Pro Ala
 1 5 10 15

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

Val Pro Val His Pro Gln Arg Leu Pro Arg Met Gln Glu Asp Ser Pro
 35 40 45

Leu Gly Gly Gly Ser Ser Gly Glu Asp Asp Pro Leu Gly Glu Glu Asp
 50 55 60

Leu Pro Ser Glu Glu Asp Ser Pro Arg Glu Glu Asp Pro Pro Gly Glu
 65 70 75 80

Glu Asp Leu Pro Gly Glu Glu Asp Leu Pro Gly Glu Glu Asp Leu Pro
 85 90 95

Glu Val Lys Pro Lys Ser Glu Glu Glu Gly Ser Leu Lys Leu Glu Asp
 100 105 110

Leu Pro Thr Val Glu Ala Pro Gly Asp Pro Gln Glu Pro Gln Asn Asn
 115 120 125

Ala His Arg Asp Lys Glu Gly Asp Asp Gln Ser His Trp Arg Tyr Gly
 130 135 140

Gly Asp Pro Pro Trp Pro Arg Val Ser Pro Ala Cys Ala Gly Arg Phe
 145 150 155 160

Gln Ser Pro Val Asp Ile Arg Pro Gln Leu Ala Ala Phe Cys Pro Ala
 165 170 175

Leu Arg Pro Leu Glu Leu Leu Gly Phe Gln Leu Pro Pro Leu Pro Glu
 180 185 190

Leu Arg Leu Arg Asn Asn Gly His Ser Val Gln Leu Thr Leu Pro Pro
 195 200 205

Gly Leu Glu Met Ala Leu Gly Pro Gly Arg Glu Tyr Arg Ala Leu Gln
 210 215 220

Leu His Leu His Trp Gly Ala Ala Gly Arg Pro Gly Ser Glu His Thr
 225 230 235 240

Val Glu Gly His Arg Phe Pro Ala Glu Ile His Val Val His Leu Ser
 245 250 255

Thr Ala Phe Ala Arg Val Asp Glu Ala Leu Gly Arg Pro Gly Gly Leu
 260 265 270

Ala Val Leu Ala Ala Phe Leu Glu Glu Gly Pro Glu Glu Asn Ser Ala
 275 280 285

Tyr Glu Gln Leu Leu Ser Arg Leu Glu Glu Ile Ala Glu Glu Gly Ser
 290 295 300

Glu Thr Gln Val Pro Gly Leu Asp Ile Ser Ala Leu Leu Pro Ser Asp
 305 310 315 320

Phe Ser Arg Tyr Phe Gln Tyr Glu Gly Ser Leu Thr Thr Pro Pro Cys
 325 330 335

Ala Gln Gly Val Ile Trp Thr Val Phe Asn Gln Thr Val Met Leu Ser
 340 345 350

Ala Lys Gln Leu His Thr Leu Ser Asp Thr Leu Trp Gly Pro Gly Asp
 355 360 365

Ser Arg Leu Gln Leu Asn Phe Arg Ala Thr Gln Pro Leu Asn Gly Arg
 370 375 380

Val Ile Glu Ala Ser Phe Pro Ala Gly Val Asp Ser Ser Pro Arg Ala
 385 390 395 400

Ala Glu Pro Val Gln Leu Asn Ser Cys Leu Ala Ala Gly Asp Ile Leu
 405 410 415

Ala Leu Val Phe Gly Leu Leu Phe Ala Val Thr Ser Val Ala Phe Leu
 420 425 430

Val Gln Met Arg Arg Gln His Arg Arg Gly Thr Lys Gly Gly Val Ser
 435 440 445

Tyr Arg Pro Ala Glu Val Ala Glu Thr Gly Ala
 450 455

<210> 47

<211> 1203

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

```

<400> 47
atgggctgga gctgcatcat cctgttcctg gtggcaaccg caaccggagt gcacagccag      60
aggctgccac ggatgcagga ggacagcccc ctgggcgggc gcagcagcgg cgaggacgac      120
cccctgggcg aggaggacct gccagcgag gaggaagacc caagggagga ggacccacca      180
ggagaggagg acctgcctgg cgaggaggac ctgcctgggg aggaggacct gccagaggtg      240
aagccaaaga gcgaagagga gggaagcctg aagctggagg acctgccaac cgtggaggca      300
ccaggcgacc cacaggagcc ccagaacaac gccaccggg acaaggaggg cgacgaccag      360
agccactgga gatacgagg cgaccacca tggccacggg tgagcccagc atgcgcagga      420
cggttccaga gccccgtgga catccggccc cagctggccg ccttctgccc cgccctgcgg      480
cccctggagc tgctgggctt ccagctgccc cccctgccc agctgaggct gcggaacaac      540
ggccacagcg tgcagctgac cctgcccccc ggctggaga tggccctggg ccccgccgg      600
gagtaccggg ccctgcagct gcacctgcac tggggcgccg ccggccggcc cggcagcgag      660
cacaccgtgg agggacacag gttcccagca gagatccacg tgggtgcacct gagcaccgca      720
ttcgcaaggg tggacgaggc actgggaagg ccaggaggac tggcagtgtt ggcagccttc      780
ctggaggagg gaccagagga gaacagcgca tacgagcagc tgctgagccg gctggaggag      840
atcgagagg agggaagcga gaccagggtg ccaggcctgg acatcagcgc actgctgcca      900
agcgacttca gccggtactt ccagtacgag ggcagcctga ccaccccccc ctgcgcccag      960
ggcgtgatct ggaccgtgtt caaccagacc gtgatgtgta gcgcaaagca gctgcacacc     1020
ctgagcgaca ccctgtgggg accaggcgac agccggctgc agctgaactt cagggaacc     1080
cagcccctga acggaagagt gatcgaggca agcttcccag caggagtgga cagcagccca     1140
agggcagcag agccagtgca gctgaacagc tgcctggccg gccaccacca ccaccaccac     1200
tga                                                                    1203

```

<210> 48

<211> 400

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 48

```

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1           5           10          15

```

```

Val His Ser Gln Arg Leu Pro Arg Met Gln Glu Asp Ser Pro Leu Gly
          20          25          30

```

Gly Gly Ser Ser Gly Glu Asp Asp Pro Leu Gly Glu Glu Asp Leu Pro
 35 40 45

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

Leu Pro Gly Glu Glu Asp Leu Pro Gly Glu Glu Asp Leu Pro Glu Val
 65 70 75 80

Lys Pro Lys Ser Glu Glu Glu Gly Ser Leu Lys Leu Glu Asp Leu Pro
 85 90 95

Thr Val Glu Ala Pro Gly Asp Pro Gln Glu Pro Gln Asn Asn Ala His
 100 105 110

Arg Asp Lys Glu Gly Asp Asp Gln Ser His Trp Arg Tyr Gly Gly Asp
 115 120 125

Pro Pro Trp Pro Arg Val Ser Pro Ala Cys Ala Gly Arg Phe Gln Ser
 130 135 140

Pro Val Asp Ile Arg Pro Gln Leu Ala Ala Phe Cys Pro Ala Leu Arg
 145 150 155 160

Pro Leu Glu Leu Leu Gly Phe Gln Leu Pro Pro Leu Pro Glu Leu Arg
 165 170 175

Leu Arg Asn Asn Gly His Ser Val Gln Leu Thr Leu Pro Pro Gly Leu
 180 185 190

Glu Met Ala Leu Gly Pro Gly Arg Glu Tyr Arg Ala Leu Gln Leu His
 195 200 205

Leu His Trp Gly Ala Ala Gly Arg Pro Gly Ser Glu His Thr Val Glu
 210 215 220

Gly His Arg Phe Pro Ala Glu Ile His Val Val His Leu Ser Thr Ala
 225 230 235 240

Phe Ala Arg Val Asp Glu Ala Leu Gly Arg Pro Gly Gly Leu Ala Val
 245 250 255

Leu Ala Ala Phe Leu Glu Glu Gly Pro Glu Glu Asn Ser Ala Tyr Glu
 260 265 270

Gln Leu Leu Ser Arg Leu Glu Glu Ile Ala Glu Glu Gly Ser Glu Thr
 275 280 285

Gln Val Pro Gly Leu Asp Ile Ser Ala Leu Leu Pro Ser Asp Phe Ser
 290 295 300

Arg Tyr Phe Gln Tyr Glu Gly Ser Leu Thr Thr Pro Pro Cys Ala Gln
 305 310 315 320

Gly Val Ile Trp Thr Val Phe Asn Gln Thr Val Met Leu Ser Ala Lys
 325 330 335

Gln Leu His Thr Leu Ser Asp Thr Leu Trp Gly Pro Gly Asp Ser Arg
 340 345 350

Leu Gln Leu Asn Phe Arg Ala Thr Gln Pro Leu Asn Gly Arg Val Ile
 355 360 365

Glu Ala Ser Phe Pro Ala Gly Val Asp Ser Ser Pro Arg Ala Ala Glu
 370 375 380

Pro Val Gln Leu Asn Ser Cys Leu Ala Gly His His His His His His
 385 390 395 400

<210> 49

<211> 1041

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 49

```

atgggatgga gctgtatcat cctcttcttg gtagcaacag ctacaggtgt acacagcgaa      60
gtggagaaga cagcctgtcc ttcaggcaag aaggcccgcg agatagacga gaggcctcatc      120
ttctacaaga agtgggagct ggaagcctgc gtggatgcgg ccctgctggc caccagatg      180
gaccgcgtga acgccatccc cttcacctac gagcagctgg acgtcctaaa gcataaactg      240
gatgagctct accacaagg ttaccccag tctgtgatcc agcacctggg ctacctcttc      300
ctcaagatga gccctgagga cattcgcaag tggaatgtga cgtccctgga gaccctgaag      360
gctttgcttg aagtcaacaa agggcacgaa atgagtcctc aggtggccac cctgatcgac      420
cgctttgtga agggaagggg ccagctagac aaagacaccc tagacaccct gaccgccttc      480
taccctgggt acctgtgctc cctcagcccc gaggagctga gctccgtgcc cccagcagc      540
atctgggchg tcaggcccca ggacctggac acgtgtgacc caaggcagct ggacgtcctc      600
tatcccaagg cccgccttgc tttccagaac atgaacgggt ccgaataact cgtgaagatc      660

```

```

cagtccttcc tgggtggggc cccacggag gatttgaagg cgctcagtca gcagaatgtg      720
agcatggact tggccacgtt catgaagctg cggacggatg cggtgctgcc gttgactgtg      780
gctgaggtgc agaaacttct gggacccac gtggagggcc tgaaggcgga ggagcggcac      840
cgcccgggtgc gggactggat cctacggcag cggcaggacg acctggacac gctggggctg      900
gggctacagg gcggcacatccc caacggctac ctggtcctag acctcagcat gcaagaggcc      960
ctctcgggga cgccctgcct ctaggacct ggacctgttc tcaccgtcct ggcactgctc     1020
ctagcctcca ccctggcctg a                                             1041

```

<210> 50

<211> 346

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 50

```

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1           5           10           15

```

```

Val His Ser Glu Val Glu Lys Thr Ala Cys Pro Ser Gly Lys Lys Ala
          20           25           30

```

```

Arg Glu Ile Asp Glu Ser Leu Ile Phe Tyr Lys Lys Trp Glu Leu Glu
35           40           45

```

```

Ala Cys Val Asp Ala Ala Leu Leu Ala Thr Gln Met Asp Arg Val Asn
50           55           60

```

```

Ala Ile Pro Phe Thr Tyr Glu Gln Leu Asp Val Leu Lys His Lys Leu
65           70           75           80

```

```

Asp Glu Leu Tyr Pro Gln Gly Tyr Pro Glu Ser Val Ile Gln His Leu
85           90           95

```

```

Gly Tyr Leu Phe Leu Lys Met Ser Pro Glu Asp Ile Arg Lys Trp Asn
100          105          110

```

```

Val Thr Ser Leu Glu Thr Leu Lys Ala Leu Leu Glu Val Asn Lys Gly
115          120          125

```

```

His Glu Met Ser Pro Gln Val Ala Thr Leu Ile Asp Arg Phe Val Lys
130          135          140

```

```

Gly Arg Gly Gln Leu Asp Lys Asp Thr Leu Asp Thr Leu Thr Ala Phe

```

MD/EP 3310816 T2 2021.01.31

151

145		150		155		160									
Tyr	Pro	Gly	Tyr	Leu	Cys	Ser	Leu	Ser	Pro	Glu	Glu	Leu	Ser	Ser	Val
				165					170					175	
Pro	Pro	Ser	Ser	Ile	Trp	Ala	Val	Arg	Pro	Gln	Asp	Leu	Asp	Thr	Cys
			180					185					190		
Asp	Pro	Arg	Gln	Leu	Asp	Val	Leu	Tyr	Pro	Lys	Ala	Arg	Leu	Ala	Phe
		195					200					205			
Gln	Asn	Met	Asn	Gly	Ser	Glu	Tyr	Phe	Val	Lys	Ile	Gln	Ser	Phe	Leu
	210					215					220				
Gly	Gly	Ala	Pro	Thr	Glu	Asp	Leu	Lys	Ala	Leu	Ser	Gln	Gln	Asn	Val
225					230					235					240
Ser	Met	Asp	Leu	Ala	Thr	Phe	Met	Lys	Leu	Arg	Thr	Asp	Ala	Val	Leu
				245					250					255	
Pro	Leu	Thr	Val	Ala	Glu	Val	Gln	Lys	Leu	Leu	Gly	Pro	His	Val	Glu
			260					265					270		
Gly	Leu	Lys	Ala	Glu	Glu	Arg	His	Arg	Pro	Val	Arg	Asp	Trp	Ile	Leu
		275					280					285			
Arg	Gln	Arg	Gln	Asp	Asp	Leu	Asp	Thr	Leu	Gly	Leu	Gly	Leu	Gln	Gly
	290					295					300				
Gly	Ile	Pro	Asn	Gly	Tyr	Leu	Val	Leu	Asp	Leu	Ser	Met	Gln	Glu	Ala
305					310					315					320
Leu	Ser	Gly	Thr	Pro	Cys	Leu	Leu	Gly	Pro	Gly	Pro	Val	Leu	Thr	Val
				325					330					335	
Leu	Ala	Leu	Leu	Leu	Ala	Ser	Thr	Leu	Ala						
			340					345							

<210> 51

<211> 1416

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 51

atgggctggt cctgcatcat cctgtttctg gtggccaccg ccaccggcgt gcacagccag

60

```

tcggtgaagg agtccggggg tcgcctgggtc acgcctggga caccctgac actcacctgc      120
acagtctctg gattctccct caatagctat gcgatgatct ggggccgcca gggtccaggg      180
gaggggctgg aatacatcgg attcattact actgggtggtt ccacatacta cgcgagctgg      240
gcaaaaggcc gattcaccat ctccagaacc tcgaccacgg tggatctgaa gctcacccgt      300
ccgacaaccg aggacacggc cacctatttc tgtgccagag atcgggttaa aagctacgat      360
gactatgggtg atttagatgc tttcgagccc tggggcccag gcaccctgggt caccatctcc      420
tcagcatcca ccaagggccc atcgggtcttc ccctggcac cctcctcaa gagcacctct      480
gggggcacag cggccctggg ctgcctgggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacgggtg      540
tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc      600
tcaggactct actccctcag cagcgtgggtg accgtgccct ccagcagctt gggcacccag      660
acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gaaagttgag      720
cccaaattctt gtgacaaaac tcacacatgc ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg      780
ggaccgtcag tcttcctctt cccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctcccgacc      840
cctgaggtca catgcgtggg ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagttcaac      900
tggtacgtgg acggcggtga ggtgcataat gccaaagaaa agccgcggga ggagcagtag      960
aacagcacgt accgtgtggg cagcgtcctc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc     1020
aaggagtaca agtgcaaggc ctccaacaaa gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc     1080
tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctgcccc atcccgggat     1140
gagctgacca agaaccaggt cagcctgacc tgcctggtca aaggcttcta tccagcgac     1200
atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cagcctccc     1260
gtgctggact ccgacggctc cttcttctta tattcaaagc tcaccgtgga caagagcagg     1320
tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggtcttgca caaccactac     1380
acgcagaaga gcctctccct gtctcccggg aaatga                                1416

```

<210> 52

<211> 471

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 52

```

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1           5           10           15

```

MD/EP 3310816 T2 2021.01.31

153

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

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 275 280 285

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 290 295 300

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
 305 310 315 320

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 325 330 335

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
 340 345 350

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 355 360 365

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys
 370 375 380

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 385 390 395 400

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 405 410 415

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 420 425 430

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
 435 440 445

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 450 455 460

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 465 470

<210> 53

<211> 1425

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

```

<400> 53
atgggttgga gttgcatcat tctgttcctg gtggccacag ctactggcgt gcactcacag      60
gtgcagctgg tggagtccgg aggaggactg gtgcagccag gtggctctct gcgactgtct      120
tgtagtgctt caggcttttc cctgaacagc tacgctatga tctgggtcag gcaggcacct      180
ggcaagggcc tggaatatat cggattcatt accacaggag ggactaccta ctatgccgac      240
tccgtgaagg ggagattcac tatctctcgc gataacagta agaataccct gtacctgcag      300
atgaatagcc tgagagcaga ggacacagcc gtgtactatt gcgccaggga tcgggtgaaa      360
tcttacgacg attatggaga cctggatgct ttcgaaacct ggggacaggg gaccctggtg      420
acagtgtcca gcgcatccac caagggccca tcggtcttcc ccctggcacc ctccctccaag      480
agcacctctg ggggcacagc ggccctgggc tgccctggtca aggactactt ccccgaaaccg      540
gtgacgggtg cgtggaactc aggcgccctg accagcggcg tgcacacctt cccggctgtc      600
ctacagtcct caggactcta ctccctcagc agcgtggtga ccgtgccctc cagcagcttg      660
ggcaccacaga cctacatctg caacgtgaat cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag      720
aaagttgagc ccaaactctt tgacaaaact cacacatgcc caccgtgccc agcacctgaa      780
ctcctggggg gaccgtcagt cttcctcttc ccccaaaaac ccaaggacac cctcatgac      840
tcccggaccc ctgaggtcac atgcgtggtg gtggacgtga gccacgaaga ccctgaggtc      900
aagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag      960
gagcagtaca acagcacgta ccgtgtggtc agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg     1020
ctgaatggca aggagtacaa gtgcaaggtc tccaacaaag ccctcccagc ccccatcgag     1080
aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca     1140
tcccgggatg agctgaccaa gaaccaggtc agcctgacct gcctggtcaa aggtttctat     1200
cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc     1260
acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc ttcttcttat attcaaagct caccgtggac     1320
aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtcttc tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac     1380
aaccactaca cgcagaagag cctctccctg tctcccggga aatga                        1425

```

<210> 54

<211> 474

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 54

```

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1           5           10           15

```

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

MD/EP 3310816 T2 2021.01.31

157

260					265					270						
Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	
275					280					285						
Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	
290					295					300						
Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	
305					310					315					320	
Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	
325					330					335						
His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	
340					345					350						
Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	
355					360					365						
Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	
370					375					380						
Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	
385					390					395					400	
Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	
405					410					415						
Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	
420					425					430						
Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	
435					440					445						
Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	
450					455					460						
Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys							
465					470											

<210> 55

<211> 1410

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

```

<400> 55
atgggctggt cctgcatcat cctgtttctg gtggccaccg ccaccggcgt gcactcccag      60
tcggtggagg agtccggggg agacctggtc aagcctgagg gatccctgac actcacctgc      120
acagcctctg gattctcctt cagtagcagc tactggggat gctgggtccg ccagggtcca      180
gggaaggggc ctgagtggat cgcattgcatt tatggtggta gtagtggtag cacttattac      240
ccgaactggg cgaaaggccg attctccatc tccaaaacct cgtcgaccac ggtgactctg      300
caaatggcca gtctgacagc cgcggacacg gccacctatt tctgtgcgag agtgactaat      360
ggtggtgatt gggattttta attgtggggc ccaggcaccg tggtcaccat ctccctcagca      420
tccaccaagg gcccatcggt cttccccctg gcacctcct ccaagagcac ctctgggggc      480
acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg      540
aactcaggcg ccctgaccag cggcgtgcac accttccccg ctgtcctaca gtcctcagga      600
ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg ccctccagca gcttgggcac ccagacctac      660
atctgcaacg tgaatcacia gccagcaac accaagggtg acaagaaagt tgagcccaaa      720
tcttgtgaca aaactcacac atgccaccg tggccagcac ctgaactcct ggggggaccg      780
tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacacctca tgatctcccg gacctctgag      840
gtcacatgcg tgggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac      900
gtggacggcg tggaggtgca taatgccaa acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc      960
acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag     1020
tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa     1080
gccaaagggc agccccgaga accacagggtg tacaccctgc ccccatcccg ggatgagctg     1140
accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc     1200
gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag acaaactaca agaccacgcc tcccgtgctg     1260
gactccgacg gctccttctt cttatattca aagctcaccg tggacaagag cagggtggcag     1320
caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag     1380
aagagcctct ccctgtctcc cgggaaatga                                     1410

```

<210> 56

<211> 469

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 56

MD/EP 3310816 T2 2021.01.31

159

Met	Gly	Trp	Ser	Cys	Ile	Ile	Leu	Phe	Leu	Val	Ala	Thr	Ala	Thr	Gly	1	5	10	15
Val	His	Ser	Gln	Ser	Val	Glu	Glu	Ser	Gly	Gly	Asp	Leu	Val	Lys	Pro	20	25	30	
Glu	Gly	Ser	Leu	Thr	Leu	Thr	Cys	Thr	Ala	Ser	Gly	Phe	Ser	Phe	Ser	35	40	45	
Ser	Ser	Tyr	Trp	Gly	Cys	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Pro	50	55	60	
Glu	Trp	Ile	Ala	Cys	Ile	Tyr	Gly	Gly	Ser	Ser	Gly	Thr	Thr	Tyr	Tyr	65	70	75	80
Pro	Asn	Trp	Ala	Lys	Gly	Arg	Phe	Ser	Ile	Ser	Lys	Thr	Ser	Ser	Thr	85	90	95	
Thr	Val	Thr	Leu	Gln	Met	Ala	Ser	Leu	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Thr	100	105	110	
Tyr	Phe	Cys	Ala	Arg	Val	Thr	Asn	Gly	Gly	Asp	Trp	Asp	Phe	Lys	Leu	115	120	125	
Trp	Gly	Pro	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Ile	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	130	135	140	
Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	145	150	155	160
Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	165	170	175	
Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	180	185	190	
Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	195	200	205	
Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	210	215	220	
Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	225	230	235	240
Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	245	250	255	

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
260 265 270

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
275 280 285

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
290 295 300

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
305 310 315 320

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
325 330 335

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
340 345 350

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
355 360 365

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
370 375 380

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
385 390 395 400

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
405 410 415

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
420 425 430

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
435 440 445

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
450 455 460

Leu Ser Pro Gly Lys
465

<210> 57

<211> 1407

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 57

```

atgggctggt cctgcatcat cctgtttctg gtggccaccg ccaccggcgt gcacagccag      60
tcggtggagg agtccagggg tcgcctggtc acgcctggga cacccttgac actcacctgc      120
acagtctctg gaatcgacct cagtaattat gcaatgacct ggggccgcca ggctccaggg      180
aaggggctgg aatggatcgg aatcattagt agtaatgata agacatggta cgcgagctgg      240
gtgaaaggcc ggttcaccat ctcaaaaacc tcgtcgacca cggtggatct gaaaatgacc      300
agtctgacaa ccgaggacac ggccacctat ttctgtgcca gagctgctat gcctgggtgt      360
ttaaagaatg ctttcgatcc ctggggccca ggcacctggt tcaccgtctc ttcagcatcc      420
accaagggcc catcgggtctt ccccttgga cctcctcca agagcacctc tgggggcaca      480
gcggccctgg gctgcctggg caaggactac ttccccgaac cggtgacggt gtcgtggaac      540
tcaggcgccc tgaccagcgg cgtgcacacc ttcccggtg tcctacagtc ctcaggactc      600
tactccctca gcagcgtggt gaccgtgccc tcagcagct tgggcaccca gacctacatc      660
tgcaacgtga atcacaagcc cagcaacacc aaggtggaca agaaagttga gcccaaattc      720
tgtgacaaaa ctcacacatg cccaccgtgc ccagcacctg aactcctggg gggaccgtca      780
gtcttctctt tcccccaaa acccaaggac accctcatga tctcccggac ccctgaggtc      840
acatgcgtgg tgggtggacgt gagccacgaa gaccctgagg tcaagttcaa ctggtacgtg      900
gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca aagccgcggg aggagcagta caacagcacg      960
taccgtgtgg tcagcgtcct caccgtcctg caccaggact ggctgaatgg caaggagtac      1020
aagtgcaggg tctccaacaa agccctccca gccccatcg agaaaaccat ctccaaagcc      1080
aaagggcagc cccgagaacc acaggtgtac accctgcccc catcccggga tgagctgacc      1140
aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggtc aaaggcttct atcccagcga catcgccgtg      1200
gagtgggaga gcaatgggca gccggagaac aactacaaga ccacgcctcc cgtgctggac      1260
tcggacggct ctttcttctt atattcaaag ctaccctggg acaagagcag gtggcagcag      1320
gggaacgtct tctcatgctc cgtgatgcat gaggctctgc acaaccacta cacgcagaag      1380
agcctctccc tgtctcccgg gaaatga                                     1407

```

<210> 58

<211> 468

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 58

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
 1 5 10 15

Val His Ser Gln Ser Val Glu Glu Ser Arg Gly Arg Leu Val Thr Pro
 20 25 30

Gly Thr Pro Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser
 35 40 45

Asn Tyr Ala Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 50 55 60

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

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

Leu Lys Met Thr Ser Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
 100 105 110

Ala Arg Ala Ala Met Pro Gly Gly Leu Lys Asn Ala Phe Asp Pro Trp
 115 120 125

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

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
 145 150 155 160

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
 165 170 175

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
 180 185 190

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
 195 200 205

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
 210 215 220

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
 225 230 235 240

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu

163

```
<210> 59
<211> 1413
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
```

```

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        polynucleotide"

<400> 59
atgggctggt cctgcatcat cctgtttctg gtggccaccg ccaccggcgt gcacagcgag      60
gtccagctgc tggaatcagg gggaggactg gtgcagcccg gagggtcact gcgactgtct      120
tgtgccgctt caggcattga tctgtctaac tacgctatga cttgggtgag gcaggcaccc      180
ggcaagggac tggagtgggt cggaatcatt agctccaatg acaagacctg gtacgccgat      240
tcagtgaaag gccggttcac catctctaga gacaacagta agaatacact gtatctgcag      300
atgaacagcc tgcgggcaga agatacagcc gtctactatt gcgctaaagc cgctatgcct      360
ggcggactga agaacgcatt tgatccttgg ggacagggaa ctctggtcac cgtctcatct      420
gcatccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg      480
ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg      540
tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtccctca      600
ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc      660
tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc      720
aaatcttgtg aaaaaactca cacatgccca ccgtgccag cacctgaact cctgggggga      780
ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct      840
gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg      900
tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac      960
agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag     1020
gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc     1080
aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc ccgggatgag     1140
ctgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc     1200
gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg     1260
ctggactccg acggctcctt cttcttatat tcaaagctca ccgtggacaa gaggcagggtg     1320
cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa cactacacg     1380
cagaagagcc tctccctgtc tcccgggaaa tga                                     1413

<210> 60
<211> 470
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source

```


<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 60

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
20 25 30

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Asp Leu
35 40 45

Ser Asn Tyr Ala Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
50 55 60

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

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

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

Tyr Cys Ala Lys Ala Ala Met Pro Gly Gly Leu Lys Asn Ala Phe Asp
115 120 125

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

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
145 150 155 160

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
165 170 175

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
180 185 190

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
195 200 205

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
210 215 220

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro
225 230 235 240

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
 245 250 255
 Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
 260 265 270
 Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
 275 280 285
 Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
 290 295 300
 Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
 305 310 315 320
 Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
 325 330 335
 Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
 340 345 350
 Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
 355 360 365
 Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn
 370 375 380
 Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 385 390 395 400
 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 405 410 415
 Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 420 425 430
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 435 440 445
 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 450 455 460
 Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 465 470

<210> 61

<211> 1419

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 61

```

atgggctggt cctgcatcat cctgtttctg gtggccaccg ccaccggcgt gcactcccag      60
tcggtggagg agtccggggg tcgcctggtc acgcctggga caccctgac actcacctgc      120
accgtctctg gaatctccct cagtagcgat gcaataagct ggggccgcca ggctccaggg      180
aaggggctcg aatacatcgg aatcattaat ggtggtggta acacatacta cgcgagctgg      240
gcgaaaggcc gattcaccat ctccaaaacc tcgaccacgg tggatctgaa aatcaccagt      300
ccgacaaccg aggacacggc cacctatttc tgtgccagag gcattcaaca tgggtggtggt      360
aatagtgatt attattatta cggcatggac ctctggggcc caggcaccct ggtcactgtc      420
tcttcagcat ccaccaaggg cccatcggtc ttccccctgg caccctcctc caagagcacc      480
tctgggggca cagcggccct gggctgcctg gtcaaggact acttccccga accggtgacg      540
gtgtcgtgga actcaggcgc cctgaccagc ggcgtgcaca ccttcccggc tgtcctacag      600
tcctcaggac tctactccct cagcagcgtg gtgaccgtgc cctccagcag cttgggcacc      660
cagacctaca tctgcaacgt gaatcacaag cccagcaaca ccaaggtgga caagaaagtt      720
gagcccaaat cttgtgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaactcctg      780
gggggaccgt cagtcttcct ctcccccca aaaccaagg acaccctcat gatctcccgg      840
accctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc      900
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaaga caaagccgcg ggaggagcag      960
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat     1020
ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc     1080
atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg     1140
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc     1200
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct     1260
cccgtgctgg actccgacgg ctcttcttc ttatattcaa agctcaccgt ggacaagagc     1320
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac     1380
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccc gggaaatga                               1419

```

<210> 62

<211> 472

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 62

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
 1 5 10 15

Val His Ser Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro
 20 25 30

Gly Thr Pro Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Ser Leu Ser
 35 40 45

Ser Asp Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 50 55 60

Tyr Ile Gly Ile Ile Asn Gly Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp
 65 70 75 80

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

Lys Ile Thr Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala
 100 105 110

Arg Gly Ile Gln His Gly Gly Gly Asn Ser Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Gly
 115 120 125

Met Asp Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
 130 135 140

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
 145 150 155 160

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
 165 170 175

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
 180 185 190

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
 195 200 205

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
 210 215 220

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val

MD/EP 3310816 T2 2021.01.31

169

225						230										235						240
Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala							
				245					250					255								
Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro							
			260					265					270									
Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val							
		275					280					285										
Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val							
	290					295					300											
Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln							
305					310					315					320							
Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln							
				325					330					335								
Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala							
			340					345					350									
Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro							
		355					360					365										
Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr							
	370					375					380											
Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser							
385					390					395					400							
Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr							
				405					410					415								
Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr							
			420					425					430									
Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe							
		435					440					445										
Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys							
	450					455					460											
Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys															
465					470																	

<210> 63
 <211> 1428
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 63
 atgggctggt cctgcatcat cctgtttctg gtggccaccg ccaccggcgt gcacagcgaa 60
 gtccaactgg tggaaagcgg gggaggactg gtgcagccgg gcggatccct ccggtgtca 120
 tgtgtgcat cggaatttc cctctcctcc gacgcgatta gctgggtcag acaggccccc 180
 ggaaaggggc tggagtacat cggatatcat aacggcgggc gaaacaccta ctacgcctcc 240
 tgggccaagg gccgcttcac catctcggcg cataattcca agaacactct gtacttgcaa 300
 atgaactccc tgagggccga ggacaccgcc gtgtactact gcgcgcgcgg catccagcac 360
 ggtggtggaa acagcgacta ctactactat gggatggatc tgtggggcca gggaactctt 420
 gtgaccgtgt cgtcagcatc caccaagggc ccatcggtct tccccctggc accctcctcc 480
 aagagcacct ctggggggcac agcggccctg ggctgcctgg tcaaggacta cttccccgaa 540
 ccggtgacgg tgtcgtggaa ctcaggcgcc ctgaccagcg gcgtgcacac cttccccggt 600
 gtcctacagt cctcaggact ctactccctc agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcagc 660
 ttgggcaccc agacctacat ctgcaacgtg aatcacaagc ccagcaacac caaggtggac 720
 aagaaagttg agcccaaadc ttgtgacaaa actcacacat gcccaccgtg cccagcacct 780
 gaactcctgg ggggaccgtc agtcttcctc tcccccccaa aaccaagga caccctcatg 840
 atctcccga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtggacg tgagccacga agaccctgag 900
 gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg 960
 gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac 1020
 tggctgaatg gcaaggagta caagtgaag gtctccaaca aagccctccc agcccccatc 1080
 gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc 1140
 ccatcccggg atgagctgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggg caaaggcttc 1200
 tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1260
 accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc tccttcttct tatattcaaa gctcaccgtg 1320
 gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg 1380
 cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctcccc ggaaatga 1428

<210> 64
 <211> 475
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 64

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
20 25 30

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Ser Leu
35 40 45

Ser Ser Asp Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
50 55 60

Glu Tyr Ile Gly Ile Ile Asn Gly Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Ser
65 70 75 80

Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg His Asn Ser Lys Asn Thr
85 90 95

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

Tyr Cys Ala Arg Gly Ile Gln His Gly Gly Gly Asn Ser Asp Tyr Tyr
115 120 125

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

Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser
145 150 155 160

Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
165 170 175

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
180 185 190

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
195 200 205

Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln
210 215 220

Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp
225					230					235					240
Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro
				245					250					255	
Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro
			260					265					270		
Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr
		275					280					285			
Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn
	290					295					300				
Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg
305					310					315					320
Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val
				325					330					335	
Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser
			340					345					350		
Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys
		355					360					365			
Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp
	370					375					380				
Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe
385					390					395					400
Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu
				405					410					415	
Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe
			420					425					430		
Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly
		435					440					445			
Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr
	450					455					460				
Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys					
465					470					475					

<210> 66

```

<211> 467
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        polypeptide"

<400> 66
Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1          5          10          15

Val His Ser Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro
          20          25          30

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

Asn Tyr Ala Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
          50          55          60

Tyr Ile Gly Ile Ile Ser Thr Gly Gly Ile Thr Tyr Tyr Met Asp Ser
65          70          75          80

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

Lys Met Thr Ser Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Gly
          100          105          110

Arg Asn Ala Gly Gly Ser Tyr Ile Phe Tyr Tyr Phe Asp Leu Trp Gly
          115          120          125

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

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
145          150          155          160

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
          165          170          175

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
          180          185          190

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
          195          200          205

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His

```

210					215					220					
Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys
225					230					235					240
Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly
				245					250					255	
Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met
			260					265					270		
Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His
		275					280					285			
Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val
	290					295					300				
His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr
305					310					315					320
Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly
				325					330					335	
Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile
			340					345					350		
Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val
		355					360					365			
Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser
	370					375					380				
Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu
385					390					395					400
Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro
				405					410					415	
Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val
			420					425					430		
Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met
		435					440					445			
His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser
	450					455					460				

Pro Gly Lys
465

<210> 67

<211> 1404

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 67

atgggctggt cctgcatcat cctgtttctg gtggccaccg ccaccggcgt gcactcccag	60
tcgttgagg agtccggggg tcgcctggtc acgcctggga caccctgac actcacctgc	120
acagcctctg gattctccct cagtaactat gcaatgacct ggggccgcca ggctccaggg	180
aaggggctag aatacatcgg aatcattagt actggcggta tcacatacta tatggactcg	240
gcaaaaggcc gattcaccat ctccagaacc tcgaccacgg tggatctgaa aatgaccagt	300
ctgacaaccg aggacacggc cacctatttc tgtggcagaa atgctgggtg tagttatatt	360
ttctattatt tcgacttggt gggccaaggg accctcgtca ctgtctcttc agcatccacc	420
aagggcccat cggtcttccc cctggcacc cctccaaga gcacctctgg gggcacagcg	480
gccctgggct gcctgggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca	540
ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac	600
tcctcagca gcgtgggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc	660
aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga aagttgagcc caaatcttgt	720
gacaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc	780
ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca	840
tgcgtgggtg tggacgtgag ccacgaagac cctgagggtca agttcaactg gtacgtggac	900
ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac	960
cgtgtgggtc gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag	1020
tgcaagggtc ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaacctctc caaagccaaa	1080
gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggatga gctgaccaag	1140
aaccagggtc gcctgacctg cctgggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag	1200
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgctcccgt gctggactcc	1260
gacggctcct tcttcttata ttcaaagctc accgtggaca agagcagggtg gcagcagggg	1320
aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc	1380
ctctccctgt ctcccgggaa atga	1404

```

<210> 68
<211> 467
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        polypeptide"

<400> 68
Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1          5          10          15

Val His Ser Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro
          20          25          30

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

Asn Tyr Ala Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
50          55          60

Tyr Ile Gly Ile Ile Ser Thr Gly Gly Ile Thr Tyr Tyr Met Asp Ser
65          70          75          80

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

Lys Met Thr Ser Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Gly
          100          105          110

Arg Asn Ala Gly Gly Ser Tyr Ile Phe Tyr Tyr Phe Asp Leu Trp Gly
          115          120          125

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

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
145          150          155          160

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
          165          170          175

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
          180          185          190

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
          195          200          205

```

Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His
210						215					220				
Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys
225					230					235					240
Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly
				245					250					255	
Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met
			260					265					270		
Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His
		275					280					285			
Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val
	290					295					300				
His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr
305					310					315					320
Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly
				325					330					335	
Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile
			340					345					350		
Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val
		355					360					365			
Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser
	370					375					380				
Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu
385					390					395					400
Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro
				405					410					415	
Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val
			420					425					430		
Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met
		435					440					445			
His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser
	450					455					460				

Pro Gly Lys
465

<210> 69

<211> 1389

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 69

atgggctggt cctgcatcat cctgtttctg gtggccaccg ccaccggcgt gcactcccag	60
tcgctggagg agtccggggg tcgcctggtc gcgcctggga caccctgac actcacctgc	120
acagtctctg gattctccct cagtagttac cacatgagct ggtccgcca ggctccaggg	180
gaggggctgg aatggatcgg aggcattact gctatgagtc gcacatacta cgcgagctgg	240
gcgaaaggcc gattcaccat ctccaaaacc tcgaccacgg tccatctgaa aatcaccagt	300
ccgacaaccg aggacacggc cacctatttc tgtgccaggg aacctggttt tgtagtaac	360
atctggggcc caggcacctt ggtcacctgc tccttagcat ccaccaaggg cccatcggtc	420
ttccccctgg caccctcttc caagagcacc tctgggggca cagcggccct gggctgcctg	480
gtcaaggact acttccccga accggtgacg gtgtcgtgga actcaggcgc cctgaccagc	540
ggcgtgcaca ccttcccggc tgtcctacag tcctcaggac tctactccct cagcagcgtg	600
gtgaccgtgc cctccagcag cttgggcacc cagacctaca tctgcaacgt gaatcacaag	660
cccagcaaca ccaaggtgga caagaaagtt gagcccaaat cttgtgacaa aactcacaca	720
tgcccaccgt gcccagcacc tgaactcctg gggggaccgt cagtcttcct cttcccccca	780
aaaccaagg acaccctcat gatctcccgg acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac	840
gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat	900
aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc	960
ctcacctgcc tgcaccagga ctggctgaat ggcaaggagt acaagtcaa ggtctccaac	1020
aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa	1080
ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg	1140
acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg	1200
cagccggaga acaactacaa gaccacgcct cccgtgctgg actccgacgg ctccctcttc	1260
ttatatccaa agctcaccgt ggacaagagc aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc	1320
tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac tacacgcaga agagcctctc cctgtctccc	1380

gggaaatga

1389

<210> 70

<211> 462

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 70

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
 1 5 10 15

Val His Ser Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Ala Pro
 20 25 30

Gly Thr Pro Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser
 35 40 45

Ser Tyr His Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Glu Gly Leu Glu
 50 55 60

Trp Ile Gly Gly Ile Thr Ala Met Ser Arg Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp
 65 70 75 80

Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val His Leu
 85 90 95

Lys Ile Thr Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala
 100 105 110

Arg Glu Pro Gly Phe Val Ser Asn Ile Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val
 115 120 125

Thr Val Ser Leu Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
 130 135 140

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
 145 150 155 160

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
 165 170 175

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
 180 185 190

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu

MD/EP 3310816 T2 2021.01.31

181

195					200					205					
Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr
210						215					220				
Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr
225					230					235					240
Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe
				245					250					255	
Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro
			260					265					270		
Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val
		275					280					285			
Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr
	290					295					300				
Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val
305					310					315					320
Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys
				325					330					335	
Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser
			340					345					350		
Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro
	355						360					365			
Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val
	370					375					380				
Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly
385					390					395					400
Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp
				405					410					415	
Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp
			420					425					430		
Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His
		435					440					445			

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 450 455 460

<210> 71

<211> 1404

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 71

```

atgggctggt cctgcatcat cctgtttctg gtggccaccg ccaccggcgt gcactcccag      60
tcgggtggagg agtccggggg tcgcctggtc acgcctggga caccctgac actcacctgc      120
acagtctctg gattctccct cagtagctat gcaatgggct ggggccgcca ggctccaggg      180
gaggggctgg aatggatcgg aaccattagt actggtggta ttacatacta cgcgagctgg      240
gcgaaaggcc gattcaccat ctccaaaacc tcgaccacgg tggatctgaa aatcaccagt      300
ccgacaaccg aggacacggc cacctatttc tgtgccagag tgggtagtag tggttatctt      360
ttctactttc ttaacttgtg gggccaaggc accctcgtca ctgtctctc agcatccacc      420
aagggcccat cggctcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg      480
gccctgggct gcctgggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca      540
ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac      600
tcctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc      660
aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga aagttgagcc caaatcttgt      720
gacaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc      780
ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca      840
tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac      900
ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac      960
cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag      1020
tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaacctctc caaagccaaa      1080
gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggatga gctgaccaag      1140
aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag      1200
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgctcccgt gctggactcc      1260
gacggctcct tcttcttata ttcaaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg      1320
aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc      1380
ctctccctgt ctcccgggaa atga                                     1404

```

```

<210> 72
<211> 467
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        polypeptide"

<400> 72
Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1          5          10          15

Val His Ser Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro
          20          25          30

Gly Thr Pro Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser
          35          40          45

Ser Tyr Ala Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Glu Gly Leu Glu
          50          55          60

Trp Ile Gly Thr Ile Ser Thr Gly Gly Ile Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp
65          70          75          80

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

Lys Ile Thr Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala
          100          105          110

Arg Val Gly Ser Ser Gly Tyr Leu Phe Tyr Phe Phe Asn Leu Trp Gly
          115          120          125

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

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
145          150          155          160

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
          165          170          175

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
          180          185          190

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
          195          200          205

```

Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	
	210					215					220					
Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	
225					230					235					240	
Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	
				245					250					255		
Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	
			260					265					270			
Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	
		275					280					285				
Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	
	290					295					300					
His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	
305					310					315					320	
Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	
				325					330					335		
Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	
			340					345					350			
Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	
		355					360					365				
Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	
	370					375					380					
Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	
385					390					395					400	
Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	
				405					410					415		
Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	
			420					425					430			
Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	
		435					440					445				
His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	
	450					455					460					

Pro Gly Lys
465

<210> 73
<211> 1419
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

```

<400> 73
atgggctggt cctgcatcat cctgtttctg gtggccaccg ccaccggcgt gcacagccag      60
tcgggtgaagg agtccagggg tcgcctggtc acgcctggga caccctgac actcacctgc      120
acagtctctg gattctccct cagtaggtat acattgatct ggtccgcca ggctccaggg      180
aaggggctgg aatggatcgg aatcatagat agtagtagta gtgcatacta cgcgaggtgg      240
gcgaaaggcc gattcaccat ctccaaaacc tcgaccacgg tggatctgaa aatcaccagt      300
ccgacaaccg aggacacggc cacctatttc tgtgccagag acagagtcct aagctacgat      360
gactatggtg atttgcccga tggtttcgat ccctggggcc caggcaccct ggtcacctgc      420
tcctcagcat ccaccaaggg cccatcggtc ttccccctgg caccctcctc caagagcacc      480
tctgggggca cagcggccct gggctgcctg gtcaaggact acttccccga accggtgacg      540
gtgtcgtgga actcaggcgc cctgaccagc ggcgtgcaca ccttcccggc tgtcctacag      600
tcctcaggac tctactccct cagcagcgtg gtgaccgtgc cctccagcag cttgggcacc      660
cagacctaca tctgcaacgt gaatcacaag cccagcaaca ccaagggtga caagaaagtt      720
gagcccaaata cttgtgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaactcctg      780
gggggaccgt cagtcttcct cttcccccca aaaccaag acaccctcat gatctcccg      840
accctgagg tcacatgctg ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc      900
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaaga caaagccgcg ggaggagcag      960
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat     1020
ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc     1080
atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg     1140
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc     1200
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct     1260
cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ttatatcaa agctcaccgt ggacaagagc     1320
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac     1380

```

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccc gggaaatga

1419

<210> 74

<211> 472

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 74

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Gln Ser Val Lys Glu Ser Arg Gly Arg Leu Val Thr Pro
20 25 30

Gly Thr Pro Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser
35 40 45

Arg Tyr Thr Leu Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
50 55 60

Trp Ile Gly Ile Ile Asp Ser Ser Ser Ser Ala Tyr Tyr Ala Arg Trp
65 70 75 80

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

Lys Ile Thr Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala
100 105 110

Arg Asp Arg Val Leu Ser Tyr Asp Asp Tyr Gly Asp Leu Pro Asp Gly
115 120 125

Phe Asp Pro Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
130 135 140

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
145 150 155 160

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
165 170 175

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
180 185 190

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser

MD/EP 3310816 T2 2021.01.31

187

195					200					205					
Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile
210						215					220				
Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val
225					230					235					240
Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala
				245					250					255	
Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro
			260					265					270		
Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val
		275					280					285			
Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val
	290					295					300				
Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln
305					310					315					320
Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln
				325					330					335	
Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala
			340					345					350		
Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro
		355					360					365			
Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr
	370					375					380				
Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser
385					390					395					400
Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr
				405					410					415	
Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr
			420					425					430		
Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe
		435					440					445			

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 450 455 460

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 465 470

<210> 75

<211> 1428

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 75

atgggctggt cctgcatcat cctgtttctg gtggccaccg ccaccggcgt gcacagcgaa	60
gtgcagctgg tcgaatctgg aggaggactg gtgcagcctg gagggagcct gagactgagt	120
tgcgcagcaa gcggttttag cctgtcccgga tacaccctga tctgggtgag acaggccccc	180
ggcaagggac tggagtgggt ctctatcatt gacagctcct ctagtgccta ctatgctgat	240
agtgtgaagg gcaggttcac catttcacgc gacaacgcta aaaatagcct gtatctgcag	300
atgaactccc tgcgggcaga agacacagcc gtgtactatt gcgcacggga tagagtccctg	360
agctacgacg attatgggga cctgcctgac ggctttgatc cttggggaca gggaactctg	420
gtgacagtga gcagcgcac caccaagggc ccatcggtct tccccctggc accctcctcc	480
aagagcacct ctggggggcac agcggccctg ggctgcctgg tcaaggacta cttccccgaa	540
ccggtgacgg tgtcgtggaa ctcaggcgcc ctgaccagcg gcgtgcacac cttcccggt	600
gtcctacagt cctcaggact ctactccctc agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcagc	660
ttgggcaccc agacctacat ctgcaacgtg aatcacaagc ccagcaacac caaggtggac	720
aagaaagttg agcccaaadc ttgtgacaaa actcacacat gccaccgtg cccagcacct	780
gaactcctgg ggggaccgtc agtcttcctc ttccccccaa aacccaagga caccctcatg	840
atctcccggg cccctgaggt cacatgcgtg gtggtggacg tgagccacga agaccctgag	900
gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg	960
gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac	1020
tggctgaatg gcaaggagta caagtgaag gtctccaaca aagccctccc agccccatc	1080
gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc	1140
ccatcccggg atgagctgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc	1200
tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag	1260
accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc tccttcttct tatattcaaa gtcaccgtg	1320

gacaagagca ggtggcagca ggggaacgct ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg 1380

cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctcccg ggaaatga 1428

<210> 76

<211> 475

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 76

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
20 25 30

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Leu
35 40 45

Ser Arg Tyr Thr Leu Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
50 55 60

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

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

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

Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Val Leu Ser Tyr Asp Asp Tyr Gly Asp Leu
115 120 125

Pro Asp Gly Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
130 135 140

Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser
145 150 155 160

Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
165 170 175

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
180 185 190

Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr
		195					200					205			
Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln
	210					215					220				
Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp
225					230					235					240
Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro
				245					250					255	
Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro
			260					265					270		
Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr
		275					280					285			
Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn
	290					295					300				
Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg
305					310					315					320
Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val
				325					330					335	
Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser
			340					345					350		
Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys
		355					360					365			
Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp
	370					375					380				
Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe
385					390					395					400
Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu
				405					410					415	
Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe
			420					425					430		
Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly
		435					440					445			

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
 450 455 460

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 465 470 475

<210> 77

<211> 714

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 77

atgggctggt cctgcatcat cctgtttctg gtggccaccg ccaccggcgt gcacagcgag	60
ctcgtgatga cccagactcc atcctccgtg tctgcagctg tgggaggcac agtcaccatc	120
aattgccagg ccagtcagag cattagtagc tacttagcct ggtatcagca gaaaccaggg	180
cagcctccca agctcctgat ctattatgca tccactctgg cgtctggggt cccatcgagg	240
ttcaaaggca gtggctctgg gacagagttc actctcacca tcaccggcgt gcagtgtgac	300
gatgctgcca cttactactg tctaggtgtt tatgggtata gttttgatga tgggtattgct	360
ttcggcggag ggaccgagct ggagatcaaa cgaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcatc	420
ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat	480
aacttctatc ccagagaggc caaagtacag tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt	540
aactcccagg agagtgtcac agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc	600
accctgacgc tgagcaaagc agactacgag aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc	660
catcagggcc tgagctcgcc cgtcaciaag agcttcaaca ggggagagtg ttga	714

<210> 78

<211> 237

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 78

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly	
1 5 10 15	

Val His Ser Glu Leu Val Met Thr Gln Thr Pro Ser Ser Val Ser Ala	
20 25 30	

Ala Val Gly Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile
 35 40 45

Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys
 50 55 60

Leu Leu Ile Tyr Tyr Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg
 65 70 75 80

Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Thr Gly
 85 90 95

Val Gln Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Val Tyr Gly
 100 105 110

Tyr Ser Phe Asp Asp Gly Ile Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Leu Glu
 115 120 125

Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
 130 135 140

Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
 145 150 155 160

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
 165 170 175

Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
 180 185 190

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
 195 200 205

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
 210 215 220

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 225 230 235

<210> 79

<211> 714

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

```

<400> 79
atgggggtggt cttgcatcat tctgttcctg gtggcaaccg ccacaggtgt gcactccgac      60
atccagatga ctgagagtcc atcaaccctg tccgctagcg tgggagatag agtgactatc      120
acctgtcagg cctctcagag tatttccagc tacctggctt ggtatcagca gaagccaggc      180
aaagcaccca agctgctgat ctactatgct agtacactgg catcaggagt gccttcccgc      240
ttctcagggt cgggcagcgg aactgagttt aactgacta tttctagtct gcagtgcgac      300
gatttcgcta cctactattg cctgggggtg tacgggttatt ctttcgacga tggcatcgca      360
tttggcggag ggacaaaagt ggagattaag aggactgtgg ccgctcccag tgtgttcatt      420
tttcccccta gcgacgaaca gctgaaaagc gggacagcct ctgtggtgtg tctgctgaac      480
aatttttacc ctggggaggc caaagtgcag tggaaggtgg ataacgctct gcagtctggc      540
aatagtcagg agtcagtgc cgaacaggac tccaaagata gcacatattc tctgtcatcc      600
accctgacac tgtccaaggc agactacgag aagcacaaag tgtatgcctg cgaagtgact      660
catcaggggc tgagctctcc cgtgaccaag agctttaaca ggggagaatg ttga          714

```

<210> 80

<211> 237

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 80

```

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1           5           10          15

```

```

Val His Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala
          20          25          30

```

```

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile
          35          40          45

```

```

Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys
          50          55          60

```

```

Leu Leu Ile Tyr Tyr Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg
65          70          75          80

```

```

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser
          85          90          95

```

```

Leu Gln Cys Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Val Tyr Gly

```

MD/EP 3310816 T2 2021.01.31

194

100										105					110				
Tyr	Ser	Phe	Asp	Asp	Gly	Ile	Ala	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu				
		115					120					125							
Ile	Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser				
	130					135					140								
Asp	Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn				
145					150					155					160				
Asn	Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala				
				165					170					175					
Leu	Gln	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys				
			180					185					190						
Asp	Ser	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp				
		195					200					205							
Tyr	Glu	Lys	His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu				
	210					215					220								
Ser	Ser	Pro	Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys							
225					230					235									

<210> 81
 <211> 714
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 81
 atggggtggt cttgcatcat tctgttcctg gtggcaaccg ccacaggtgt gcaactccgac 60
 atccagatga ctcagagtcc atcaaccctg tccgctagcg tgggagatag agtgactatc 120
 acctgtcagg cctctcagag tatttccagc tacctggctt ggtatcagca gaagccaggc 180
 aaagcaccga agctgctgat ctactatgct agtacactgg catcaggagt gccttcccgc 240
 ttctcagggt cccgcagcgg aactgagttt aactgacta ttactgggtg gcagtgcgac 300
 gatttcgcta cctactattg cctgggggtg tacgggttatt ctttcgacga tggcatcgca 360
 tttggcggag ggacaaaagt ggagattaag aggactgtgg ccgctcccag tgtgttcatt 420
 tttccccta gcgacgaaca gctgaaaagc gggacagcct ctgtggtgtg tctgctgaac 480
 aatttttacc ctcgggaggc caaagtgcag tggaaggtgg ataacgctct gcagtctggc 540

```

aatagtcagg agtcagtgac cgaacaggac tccaaagata gcacatattc tctgtcatcc      600
accctgacac tgtccaaggc agactacgag aagcacaaaag tgtatgcctg cgaagtgact      660
catcaggggcc tgagctctcc cgtgaccaag agctttaaca ggggagaatg ttga          714

```

<210> 82

<211> 237

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 82

```

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1           5           10           15

```

```

Val His Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala
          20           25           30

```

```

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile
          35           40           45

```

```

Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys
          50           55           60

```

```

Leu Leu Ile Tyr Tyr Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg
65           70           75           80

```

```

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Thr Gly
          85           90           95

```

```

Val Gln Cys Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Val Tyr Gly
          100          105          110

```

```

Tyr Ser Phe Asp Asp Gly Ile Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu
          115          120          125

```

```

Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
          130          135          140

```

```

Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
145           150          155          160

```

```

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
          165          170          175

```

MD/EP 3310816 T2 2021.01.31

196

Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
180 185 190

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
195 200 205

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
210 215 220

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235

<210> 83

<211> 714

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 83

atgggggtggt cttgcatcat tctgttcctg gtggcaaccg ccacaggtgt gcactccgac	60
atccagatga ctcagagtcc atcaaccctg tccgctagcg tgggagatag agtgactatc	120
acctgtcagg cctctcagag tatttccagc tacctggctt ggtatcagca gaagccaggc	180
aaagcaccca agctgctgat ctactatgct agtacactgg catcaggagt gccttcccgc	240
ttctcagggt cgggcagcgg aactgagttt aactgacta tttctagtct gcagtgcgac	300
gatgccgcta cctactattg cctgggggtg tacgggttatt ctttcgacga tggcatcgca	360
tttggcggag ggacaaaagt ggagattaag aggactgtgg ccgctcccag tgtgttcatt	420
tttccccta gcgacgaaca gctgaaaagc gggacagcct ctgtggtgtg tctgctgaac	480
aatttttacc ctcgggaggc caaagtgcag tggaagggtg ataacgctct gcagtctggc	540
aatagtcagg agtcagtgac cgaacaggac tccaaagata gcacatattc tctgtcatcc	600
accctgacac tgtccaaggc agactacgag aagcacaaaag tgtatgcctg cgaagtgact	660
catcagggcc tgagctctcc cgtgaccaag agctttaaca ggggagaatg ttga	714

<210> 84

<211> 237

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 84

MD/EP 3310816 T2 2021.01.31

197

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

<210> 85
 <211> 714
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 85

```

atgggggtggt cttgcatcat tctgttcctg gtggcaaccg ccacaggtgt gcactccgac      60
atccagatga ctcagagtcc atcaaccctg tccgctagcg tgggagatag agtgactatc      120
acctgtcagg cctctcagag tatttccagc tacctggctt ggtatcagca gaagccaggc      180
aaagcaccca agctgctgat ctactatgct agtacactgg catcaggagt gccttcccgc      240
ttctcagggt cgggcagcgg aactgagttt aactgacta ttactgggtg gcagtgcgac      300
gatgccgcta cctactattg cctgggggtg tacgggttatt ctttcgacga tggcatcgca      360
tttggcggag ggacaaaagt ggagattaag aggactgtgg ccgctcccag tgtgttcatt      420
tttccccta gcgacgaaca gctgaaaagc gggacagcct ctgtggtgtg tctgctgaac      480
aatttttacc ctggggaggc caaagtgcag tggaagggtg ataacgctct gcagtctggc      540
aatagtcagg agtcagtgc cgaacaggac tccaaagata gcacatattc tctgtcatcc      600
accctgacac tgtccaaggc agactacgag aagcacaaaag tgtatgcctg cgaagtgact      660
catcagggcc tgagctctcc cgtgaccaag agctttaaca ggggagaatg ttga      714

```

<210> 86

<211> 237

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 86

```

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1           5           10           15

Val His Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala
20           25           30

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile
35           40           45

Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys
50           55           60

Leu Leu Ile Tyr Tyr Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg
65           70           75           80

```

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Thr Gly
85 90 95

Val Gln Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Val Tyr Gly
100 105 110

Tyr Ser Phe Asp Asp Gly Ile Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu
115 120 125

Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
130 135 140

Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
145 150 155 160

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
165 170 175

Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
180 185 190

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
195 200 205

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
210 215 220

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235

<210> 87

<211> 714

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 87

atgggggtggt cttgcatcat tctgttcctg gtggcaaccg ccacaggtgt gcactccgac 60

atccagatga ctgagagtcc atcaaccctg tccgctagcg tgggagatag agtgactatc 120

acctgtcagg cctctcagag tatttccagc tacctggctt ggtatcagca gaagccaggc 180

aaagcaccga agctgctgat ctactatgct agtacactgg catcaggagt gccttcccgc 240

ttcaaagggt cccgcagcgg aactgagttt aactgacta ttactggtgt gcagtgcgac 300

gatgccgcta cctactattg cctgggggtg tacgggttatt ctttcgacga tggcatcgca 360

```

tttggcggag ggacaaaagt ggagattaag aggactgtgg ccgctcccag tgtgttcatt      420
tttcccccta gcgacgaaca gctgaaaagc gggacagcct ctgtggtgtg tctgctgaac      480
aatttttacc ctcgaggaggc caaagtgcag tggaagggtg ataacgctct gcagtctggc      540
aatagtcagg agtcagtgcac cgaacaggac tccaaagata gcacatattc tctgtcatcc      600
accctgacac tgtccaaggc agactacgag aagcacaaaag tgtatgcctg cgaagtgcact      660
catcagggcc tgagctctcc cgtgaccaag agctttaaca ggggagaatg ttga              714

```

<210> 88

<211> 237

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 88

```

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1           5           10           15

```

```

Val His Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala
          20           25           30

```

```

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile
          35           40           45

```

```

Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys
          50           55           60

```

```

Leu Leu Ile Tyr Tyr Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg
65           70           75           80

```

```

Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Thr Gly
          85           90           95

```

```

Val Gln Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Val Tyr Gly
          100           105           110

```

```

Tyr Ser Phe Asp Asp Gly Ile Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu
          115           120           125

```

```

Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
          130           135           140

```

```

Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
145           150           155           160

```

MD/EP 3310816 T2 2021.01.31

201

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
165 170 175

Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
180 185 190

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
195 200 205

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
210 215 220

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235

<210> 89

<211> 714

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 89

```
atgggggtggt cttgcatcat tctgttcctg gtggcaaccg ccacaggtgt gcactccgac      60
atccagatga ctgagagtcc atcaaccgtg tccgctgcag tgggaggtac agtgactatc      120
acctgtcagg cctctcagag tatttccagc tacctggctt ggtatcagca gaagccaggc      180
aaagcaccca agctgctgat ctactatgct agtacactgg catcaggagt gccttcccgc      240
ttctcagggt cgggcagcgg aactgagttt aactgacta ttactggtgt gcagtgcgac      300
gatgccgcta cctactattg cctgggggtg tacggttatt ctttcgacga tggcatcgca      360
tttggcggag ggacaaaagt ggagattaag aggactgtgg ccgctcccag tgtgttcatt      420
tttccccta gcgacgaaca gctgaaaagc gggacagcct ctgtggtgtg tctgctgaac      480
aatttttacc ctggggaggc caaagtgcag tggaagggtg ataacgctct gcagtctggc      540
aatagtcagg agtcagtgc cgaacaggac tccaaagata gcacatattc tctgtcatcc      600
accctgacac tgtccaaggc agactacgag aagcacaaaag tgtatgcctg cgaagtgact      660
catcagggcc tgagctctcc cgtgaccaag agctttaaca ggggagaatg ttga      714
```

<210> 90

<211> 237

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 90

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
 1 5 10 15

Val His Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Val Ser Ala
 20 25 30

Ala Val Gly Gly Thr Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile
 35 40 45

Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys
 50 55 60

Leu Leu Ile Tyr Tyr Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg
 65 70 75 80

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Thr Gly
 85 90 95

Val Gln Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Val Tyr Gly
 100 105 110

Tyr Ser Phe Asp Asp Gly Ile Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu
 115 120 125

Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
 130 135 140

Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
 145 150 155 160

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
 165 170 175

Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
 180 185 190

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
 195 200 205

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
 210 215 220

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

225

230

235

<210> 91

<211> 714

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 91

```

atggggtggt cttgcatcat tctgttcctg gtggcaaccg ccacaggtgt gcactccgac      60
atccagatga ctgagagtcc atcaaccctg tccgctagcg tgggagatag agtgactatc      120
acctgtcagg cctctcagag tatttccagc tacctggctt ggtatcagca gaagccaggc      180
aaagcaccca agctgctgat ctactatgct agtacactgg catcaggagt gccttcccgc      240
ttctcagggt cgggcagcgg aactgagttt aactgacta ttactgggtg gcagtgcgac      300
gatgccgcta cctactattg cctgggggtg tacgggttatt ctttcgacga tggcatcgca      360
tttggcggag ggacagagct ggagattaag aggactgtgg ccgctcccag tgtgttcatt      420
tttccccta gcgacgaaca gctgaaaagc gggacagcct ctgtggtgtg tctgctgaac      480
aatttttacc ctgggaggc caaagtgcag tggaagggtg ataacgctct gcagtctggc      540
aatagtcagg agtcagtgc cgaacaggac tccaaagata gcacatattc tctgtcatcc      600
accctgacac tgtccaaggc agactacgag aagcaciaag tgtatgcctg cgaagtgcact      660
catcagggcc tgagctctcc cgtgaccaag agctttaaca ggggagaatg ttga          714

```

<210> 92

<211> 237

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 92

```

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1           5           10          15

```

```

Val His Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala
          20          25          30

```

```

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile
          35          40          45

```

```

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

```

MD/EP 3310816 T2 2021.01.31

204

50					55					60					
Leu	Leu	Ile	Tyr	Tyr	Ala	Ser	Thr	Leu	Ala	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg
65					70					75					80
Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Glu	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Thr	Gly
				85					90					95	
Val	Gln	Cys	Asp	Asp	Ala	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Leu	Gly	Val	Tyr	Gly
			100					105					110		
Tyr	Ser	Phe	Asp	Asp	Gly	Ile	Ala	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Glu	Leu	Glu
		115					120					125			
Ile	Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser
		130					135					140			
Asp	Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn
145						150					155				160
Asn	Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala
				165					170					175	
Leu	Gln	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys
			180					185					190		
Asp	Ser	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp
		195					200					205			
Tyr	Glu	Lys	His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu
	210					215					220				
Ser	Ser	Pro	Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys			
225						230				235					
<210> 93															
<211> 714															
<212> DNA															
<213> Artificial Sequence															
<220>															
<221> source															
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"															
<400> 93															
atgggctggt cctgcatcat cctgtttctg gtggccaccg ccaccggcgt gcacagcgac														60	
attcagatga ctcagtcgcc ctctctccctt tcggcctccg tcggcgaccg cgtgaccatt														120	
acctgtcaag ccagccagtc catctcctcc tacttggcct ggtaccaaca gaagccagga														180	


```

aaagctccta agctgctcat ctactacgcc tccactctgg cgtctggtgt cccgtcacgg      240
ttcagcgggt cgggatcagg aactgacttc accctgacga tcagcagcct ccagtgcgag      300
gattttgcga cctactactg cctggggggtg tatggttact cgttcgacga tggaatcgca      360
ttcggctcgg gcaccaaggt ggaaatcaaa cgaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcac      420
ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct ggaactgcct ctgttggtgtg cctgctgaat      480
aacttctatc ccagagaggc caaagtacag tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt      540
aactcccagg agagtgtcac agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc      600
accctgacgc tgagcaaagc agactacgag aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc      660
catcaggggc tgagctcgcc cgtcaciaag agcttcaaca ggggagagtg ttga          714

```

<210> 94

<211> 237

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 94

```

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1           5           10          15

```

```

Val His Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala
          20          25          30

```

```

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile
          35          40          45

```

```

Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys
          50          55          60

```

```

Leu Leu Ile Tyr Tyr Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg
65          70          75          80

```

```

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser
          85          90          95

```

```

Leu Gln Cys Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Val Tyr Gly
          100          105          110

```

```

Tyr Ser Phe Asp Asp Gly Ile Ala Phe Gly Ser Gly Thr Lys Val Glu
          115          120          125

```

Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
 130 135 140

Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
 145 150 155 160

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
 165 170 175

Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
 180 185 190

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
 195 200 205

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
 210 215 220

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 225 230 235

<210> 95

<211> 714

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 95

```

atgggctggt cctgcatcat cctgtttctg gtggccaccg ccaccggcgt gcacagcgac      60
attgtgatga cccagactcc tctctccctg cccgtgactc ctggagaacc cgcctcgatc      120
tcatgtcaag cgtcgcagag catctcctca tacttggctt ggtacctcca aaagccgggc      180
cagagcccac agcttctgat ctattacgcc tccaccctgg cctcgggcgt gccggatcgg      240
ttttccgggt ctggaagcgg aaccgacttc accctgaaaa tctcccgcgt ggagtgcgag      300
gacgtgggct tgtactactg cctgggagtc tacgggtact ccttcgatga cggcattgca      360
ttcgggtccg gtaccaaggt cgaaatcaaa cgaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcac      420
ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat      480
aacttctatc ccagagaggc caaagtacag tggaagggtg ataacgccct ccaatcgggt      540
aactcccagg agagtgtcac agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc      600
accctgacgc tgagcaaagc agactacgag aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc      660
catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag agcttcaaca ggggagagtg ttga      714

```

```

<210> 96
<211> 237
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        polypeptide"

<400> 96
Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1          5          10          15

Val His Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val
          20          25          30

Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile
          35          40          45

Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln
50          55          60

Leu Leu Ile Tyr Tyr Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg
65          70          75          80

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg
          85          90          95

Val Glu Cys Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Leu Gly Val Tyr Gly
          100          105          110

Tyr Ser Phe Asp Asp Gly Ile Ala Phe Gly Ser Gly Thr Lys Val Glu
          115          120          125

Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
130          135          140

Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
145          150          155          160

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
          165          170          175

Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
          180          185          190

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
          195          200          205

```

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
 210 215 220

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 225 230 235

<210> 97

<211> 714

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 97

atgggctggt cctgcatcat cctgtttctg gtggccaccg ccaccggcgt gcacagcgaa	60
attgtgtctca ctcaatcccc tgccaccctt tccttgtccc ccggcgaaaag agccactctg	120
tcatgtcaag ccagccagtc gatctcctct tacctggctt ggtaccagca gaagccagga	180
caggcaccgc gcctgctgat ctactacgcg tcgaccctcg cctcgggaat cccggcccgg	240
ttcagcggat caggctccgg taccgacttc actctgacca ttagctccct ggagtgcgag	300
gacttcgcgg tgtattactg cctgggggtg tacggctact ccttcgatga cggaatcgcc	360
tttgggagcg gtaccaaggt cgagatcaaa cgaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcac	420
ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat	480
aacttctatc ccagagaggc caaagtacag tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt	540
aactcccagg agagtgtcac agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc	600
accctgacgc tgagcaaagc agactacgag aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc	660
catcagggcc tgagctcgcc cgtcaciaag agcttcaaca ggggagagtg ttga	714

<210> 98

<211> 237

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 98

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly	
1 5 10 15	

Val His Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu	
20 25 30	

Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile
 35 40 45

Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg
 50 55 60

Leu Leu Ile Tyr Tyr Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg
 65 70 75 80

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser
 85 90 95

Leu Glu Cys Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Leu Gly Val Tyr Gly
 100 105 110

Tyr Ser Phe Asp Asp Gly Ile Ala Phe Gly Ser Gly Thr Lys Val Glu
 115 120 125

Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
 130 135 140

Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
 145 150 155 160

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
 165 170 175

Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
 180 185 190

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
 195 200 205

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
 210 215 220

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 225 230 235

<210> 99

<211> 714

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

```

<400> 99
atgggctggt cctgcatcat cctgtttctg gtggccaccg ccaccggcgt gcacagcgat      60
atcgtgatga cccaaagccc tgactccctt gccgtgtcac tcggagaacg cgccaccatc      120
aactgtcaag cgtcgcagtc catctcctca tacctggcct ggtatcagca gaaaccgggg      180
cagccgccaa agctgctgat ctactacgct tccactctgg cctccggcgt gcccgatcgg      240
ttctccggat cgggctccgg caccgacttt actctgacca ttagcagcct ccagtgcgag      300
gacgtggcgg tgtactactg cttgggtgtc tacggatact ccttcgacga cgggatcgca      360
ttcggttcgg gaaccaaggt cgagattaaa cgaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcatc      420
ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat      480
aactttctatc ccagagaggg caaagtacag tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt      540
aactcccagg agagtgtcac agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc      600
accctgacgc tgagcaaagc agactacgag aaacacaaaag tctacgcctg cgaagtcacc      660
catcagggcc tgagctcgcc cgtcaciaag agcttcaaca ggggagagtg ttga          714

```

<210> 100

<211> 237

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 100

```

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1           5           10           15

```

```

Val His Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val
          20           25           30

```

```

Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile
          35           40           45

```

```

Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys
          50           55           60

```

```

Leu Leu Ile Tyr Tyr Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg
65           70           75           80

```

```

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser
          85           90           95

```

```

Leu Gln Cys Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Leu Gly Val Tyr Gly
          100          105          110

```

Tyr Ser Phe Asp Asp Gly Ile Ala Phe Gly Ser Gly Thr Lys Val Glu
115 120 125

Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
130 135 140

Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
145 150 155 160

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
165 170 175

Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
180 185 190

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
195 200 205

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
210 215 220

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235

<210> 101

<211> 714

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 101

```

atgggctggt cctgcatcat cctgtttctg gtggccaccg ccaccggcgt gcacagcgaa      60
atcgtcttga cccaaagccc tgacttccaa tccgtgaccc ccaaggaaaa ggtcaccatc      120
acgtgtcagg cctcccagtc aatttcctcg taccttgcgt ggtaccagca gaagccagac      180
cagtcctcga agctcctgat taagtacgca tccaccctgg ctagcggagt gccgagccgg      240
ttctcgggat ccggctctgg aactgacttc actctgacca tcaactcgct cgagtgcgaa      300
gatgccgcca cttactattg cctgggggtg tacgggtact catttgacga tggcatcgcc      360
ttcggctccg gtaccaaagt ggagatcaaa cgaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcac      420
ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat      480
aacttctatc ccagagaggc caaagtacag tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt      540

```

```

aactcccagg agagtgtcac agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc      600
accctgacgc tgagcaaagc agactacgag aaacacaaaag tctacgcctg cgaagtcacc      660
catcaggggcc tgagctcgcc cgtcacaaaag agcttcaaca ggggagagtg ttga          714

```

<210> 102

<211> 237

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 102

```

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1           5           10           15

```

```

Val His Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val
          20           25           30

```

```

Thr Pro Lys Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile
          35           40           45

```

```

Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys
          50           55           60

```

```

Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg
65           70           75           80

```

```

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser
          85           90           95

```

```

Leu Glu Cys Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Val Tyr Gly
          100           105           110

```

```

Tyr Ser Phe Asp Asp Gly Ile Ala Phe Gly Ser Gly Thr Lys Val Glu
          115           120           125

```

```

Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
          130           135           140

```

```

Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
145           150           155           160

```

```

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
          165           170           175

```

```

Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys

```


MD/EP 3310816 T2 2021.01.31

213

180

185

190

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
195 200 205

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
210 215 220

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235

<210> 103
<211> 714
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 103
atgggctggt cctgcatcat cctgtttctg gtggccaccg ccaccggcgt gcacagcgac 60
gtcgtgatga ctcaaagccc cgcattcctt tccgtgactc ctggagaaaa ggtaaccatc 120
acctgtcaag ccagccagtc catttcgtcc tacttggcct ggtatcagca gaagccagac 180
caggccccga agctgctgat taagtacgcc tccaccctgg ccagcggagt gccgtcacgg 240
ttctccgggt ccggctcagg aaccgacttc acgttcacca tctcgtccct cgagtgcgaa 300
gatgctgcga cttactactg cctgggctgtg tacggttact cgtttgatga cggcatcgcg 360
ttcgggtctg gaaccaaagt ggagatcaaa cgaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcac 420
ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat 480
aacttctatc ccagagaggc caaagtacag tggaagggtg ataacgccct ccaatcgggt 540
aactcccagg agagtgtcac agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc 600
accctgacgc tgagcaaagc agactacgag aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc 660
catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag agcttcaaca ggggagagtg ttga 714

<210> 104
<211> 237
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 104
Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly

MD/EP 3310816 T2 2021.01.31

214

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

<210> 105

<211> 714

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

```

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        polynucleotide"

<400> 105
atgggctggt cctgcatcat cctgtttctg gtggccaccg ccaccggcgt gcacagcgat      60
atcgtcctca ctcaatcccc cgcttcactc gccgtgtccc ctggtcaacg cgccaccatt      120
acgtgtcagg cgtcccagtc catttcgagc taccttgcat ggtaccagca gaagcctgga      180
cagccccga aactgctgat ctattacgcc tccaccttgg cctcgggagt gccagcgcgg      240
tttagcgggt cgggctccgg cactgacttc actctgacca tcaaccgggt ggagtgcgaa      300
gataccgcca actactactg cctgggggtg tacggatact cattcgacga cgggatcgcc      360
ttcgggaagc gcaccaaggt cgaaatcaaa cgaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcac      420
ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat      480
aacttctatc ccagagaggc caaagtacag tggaagggtg ataacgccct ccaatcgggt      540
aactcccagg agagtgtcac agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc      600
accctgacgc tgagcaaagc agactacgag aacacaaaag tctacgcctg cgaagtcacc      660
catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag agcttcaaca ggggagagtg ttga          714

```

```

<210> 106
<211> 237
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

```

```

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        polypeptide"

```

```

<400> 106
Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1           5           10          15

Val His Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val
          20          25          30

Ser Pro Gly Gln Arg Ala Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile
          35          40          45

Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys
          50          55          60

Leu Leu Ile Tyr Tyr Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg
65          70          75          80

```

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Pro
85 90 95

Val Glu Cys Glu Asp Thr Ala Asn Tyr Tyr Cys Leu Gly Val Tyr Gly
100 105 110

Tyr Ser Phe Asp Asp Gly Ile Ala Phe Gly Ser Gly Thr Lys Val Glu
115 120 125

Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
130 135 140

Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
145 150 155 160

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
165 170 175

Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
180 185 190

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
195 200 205

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
210 215 220

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235

<210> 107

<211> 711

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 107

atgggctggt cctgcatcat cctgtttctg gtggccaccg ccaccggcgt gcaactccgag	60
ctcgtgatga cccagactcc agcctctgtg gaggtagctg tgggaggcac agtcaccatc	120
aagtgccagg ccagtcagag cattaatacc tacttagcct ggtatcagca gaaaccaggg	180
cagcctccca agctcctgat ctacagggca tccactctgg catctgggggt cccatgcggg	240
ttcaaaggca gtggatctgg gacagagttc actctcacca ttagcgacct ggagtgtgcc	300
gatgctgccca cttactactg tcaacagagt gttcgtgtta ttgatgttga taatactttc	360

```

ggcggaggga ccgaggtggt ggtcaaacga actgtggctg caccatctgt cttcatcttc      420
ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac      480
ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg aaggtggata acgccctcca atcgggtaac      540
tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc aaggacagca cctacagcct cagcagcacc      600
ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat      660
cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc ttcaacaggg gagagtgttg a              711

```

<210> 108

<211> 236

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 108

```

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1           5           10           15

```

```

Val His Ser Glu Leu Val Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Glu Val
          20           25           30

```

```

Ala Val Gly Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile
          35           40           45

```

```

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

```

```

Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg
65           70           75           80

```

```

Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp
          85           90           95

```

```

Leu Glu Cys Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Val Arg
          100           105           110

```

```

Val Ile Asp Val Asp Asn Thr Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val
          115           120           125

```

```

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
          130           135           140

```

```

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
          145           150           155           160

```

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
 165 170 175

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
 180 185 190

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
 195 200 205

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
 210 215 220

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 225 230 235

<210> 109

<211> 714

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 109

```

atgggctggt cctgcatcat cctgtttctg gtggccaccg ccaccggcgt gcacagcgag      60
ctcgtgatga cccagactcc atcctacacg tctgcagctg tgggagacac agtcaccatc      120
aagtgccagg ccagtcagac cattggtggt agcgacttat cctggtatca gcagaaacca      180
gggcagcctc ccaaactcct gatctggtat gcaaccaatc tgccatctgg ggtcccatcg      240
cggttcagtg gcagtagatc tgggacagag tacactctca ccatcagcgg cgtgcagtgt      300
gaggatgctg ccacctacta ctgtctaggt ggttatgctg ctgcttctta cagaactgct      360
ttcggcggag ggaccgaggt ggtcgtcaaa cgaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcac      420
ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat      480
aacttctatc ccagagaggc caaagtacag tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt      540
aactcccagg agagtgtcac agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc      600
accctgacgc tgagcaaagc agactacgag aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc      660
catcagggcc tgagctcgcc cgtcaciaaag agcttcaaca ggggagagtg ttga      714

```

<210> 110

<211> 237

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 110

Met	Gly	Trp	Ser	Cys	Ile	Ile	Leu	Phe	Leu	Val	Ala	Thr	Ala	Thr	Gly
1				5					10					15	

Val	His	Ser	Glu	Leu	Val	Met	Thr	Gln	Thr	Pro	Ser	Tyr	Thr	Ser	Ala
			20					25					30		

Ala	Val	Gly	Asp	Thr	Val	Thr	Ile	Lys	Cys	Gln	Ala	Ser	Gln	Thr	Ile
		35					40					45			

Gly	Gly	Ser	Asp	Leu	Ser	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Pro	Pro
	50					55					60				

Lys	Leu	Leu	Ile	Trp	Tyr	Ala	Thr	Asn	Leu	Pro	Ser	Gly	Val	Pro	Ser
65					70					75					80

Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Arg	Ser	Gly	Thr	Glu	Tyr	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser
				85					90					95	

Gly	Val	Gln	Cys	Glu	Asp	Ala	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Leu	Gly	Gly	Tyr
			100					105					110		

Ala	Ala	Ala	Ser	Tyr	Arg	Thr	Ala	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Glu	Val	Val
		115					120					125			

Val	Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser
	130					135					140				

Asp	Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn
145					150					155					160

Asn	Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala
				165					170					175	

Leu	Gln	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys
			180					185					190		

Asp	Ser	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp
		195					200					205			

Tyr	Glu	Lys	His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu
	210					215					220				

Ser	Ser	Pro	Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys
225					230					235		

```

<210> 111
<211> 714
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        polynucleotide"

<400> 111
atgggctggt cctgcatcat cctgtttctg gtggccaccg ccaccggcgt gcacagcgat      60
attcagatga cccagagccc ttccttcctg tcagccagcg tcggggatag agtcacaatc      120
acttgccagg ccagccagac cattggcggg agcgacctgt cctggtacca gcagaagccc      180
ggaaaagccc ctaagctgct gatctactat gctacaaacc tgccatctgg cgtgcccagc      240
cggttctctg gaagtggctc agggactgac tttaccctga caattagctc cctgcagtgc      300
gaggatttcg ccacctacta ttgtctgggg ggctatgccg ccgcaagcta ccgcaccgcc      360
ttcggaggag gaactaaagt ggaaatcaaa cgaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcacg      420
ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat      480
aacttctatc ccagagaggc caaagtacag tggaagggtg ataacgccct ccaatcgggt      540
aactcccagg agagtgtcac agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc      600
accctgacgc tgagcaaagc agactacgag aaacacaaaag tctacgcctg cgaagtcacc      660
catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaaag agcttcaaca ggggagagtg ttga          714


<210> 112
<211> 237
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        polypeptide"

<400> 112
Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1          5          10          15

Val His Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala
20          25          30

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Thr Ile
35          40          45

Gly Gly Ser Asp Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
50          55          60

```


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

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
85 90 95

Ser Leu Gln Cys Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Gly Tyr
100 105 110

Ala Ala Ala Ser Tyr Arg Thr Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu
115 120 125

Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
130 135 140

Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
145 150 155 160

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
165 170 175

Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
180 185 190

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
195 200 205

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
210 215 220

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235

<210> 113

<211> 714

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 113

atgggctggt cctgcatcat cctgtttctg gtggccaccg ccaccggcgt gcacagcgat 60

attcagatga ctacagagccc ttccttcctg tccgcttccg tcggggatcg gggtcacaatc 120

acttgccagg cctcacagac tattggcggg agcgacctgt cctggtacca gcagaagccc 180

```

ggaaaagcac ctaagctgct gatctactat gccacaaacc tgccatctgg cgtgcccagc      240
cggttctctg gaagtggctc agggactgac tttaccctga caattagctc cctgcagtgc      300
gaggatgccg ctacctacta ttgtctgggg ggctacgccg ccgcttcata caggaccgcc      360
ttcggaggag gaactaaagt ggaaatcaaa cgaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcac      420
ttccccccat ctgatgagca gttgaaatct ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat      480
aacttctatc ccagagaggc caaagtacag tggaagggtg ataacgccct ccaatcgggt      540
aactcccagg agagtgtcac agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc      600
accctgacgc tgagcaaagc agactacgag aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc      660
catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag agcttcaaca ggggagagtg ttga              714

```

<210> 114

<211> 237

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 114

```

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1              5              10              15

```

```

Val His Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala
          20              25              30

```

```

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Thr Ile
          35              40              45

```

```

Gly Gly Ser Asp Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
50              55              60

```

```

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

```

```

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
          85              90              95

```

```

Ser Leu Gln Cys Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Gly Tyr
          100              105              110

```

```

Ala Ala Ala Ser Tyr Arg Thr Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu
          115              120              125

```

```

Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser

```

130	135	140	
Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn			
145	150	155	160
Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala			
	165	170	175
Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys			
	180	185	190
Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp			
	195	200	205
Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu			
	210	215	220
Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys			
225	230	235	
<210> 115			
<211> 717			
<212> DNA			
<213> Artificial Sequence			
<220>			
<221> source			
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"			
<400> 115			
atgggctggt cctgcatcat cctgtttctg gtggccaccg ccaccggcgt gcactccgaa			60
gtgttgatga cccagactcc atcctccgtg tctgcagctg tgggagacac agtcaccatc			120
aagtgccagg ccagtcagag cattagtagt gtcttgtcct ggtatcagca gaaaccaggg			180
cagcctccca agctcctgat ctatctggca tccactctgg catctggggt cccatcgcg			240
ttcagcggca gtagatctgg gacagagttc actctcacca tcagcgacct ggagtgtgac			300
gatgctgcca cttactactg tcaaaccaat tatggtacta gtagtagtaa ttatggtttt			360
gctttcggcg gagggaccga ggtggtcgtc aaacgaactg tggctgcacc atctgtcttc			420
atcttcccg ccatctgatga gcagttgaaa tctggaactg cctctgttgt gtgcctgctg			480
aataacttct atcccagaga ggccaaagta cagtggaagg tggataacgc cctccaatcg			540
ggtaactccc aggagagtgt cacagagcag gacagcaagg acagcaccta cagcctcagc			600
agcaccctga cgctgagcaa agcagactac gagaaacaca aagtctacgc ctgcgaagtc			660
acccatcagg gcctgagctc gcccgtcaca aagagcttca acaggggaga gtgttga			717

```

<210> 116
<211> 238
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        polypeptide"

<400> 116
Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1          5          10          15

Val His Ser Glu Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Ser Ser Val Ser Ala
          20          25          30

Ala Val Gly Asp Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile
          35          40          45

Ser Ser Val Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys
          50          55          60

Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg
65          70          75          80

Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp
          85          90          95

Leu Glu Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Thr Asn Tyr Gly
          100          105          110

Thr Ser Ser Ser Asn Tyr Gly Phe Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val
          115          120          125

Val Val Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
          130          135          140

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

Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn
          165          170          175

Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser
          180          185          190

Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala
          195          200          205

```

Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly
 210 215 220

Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 225 230 235

<210> 117

<211> 717

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 117

```

atgggctggt cctgcatcat cctgtttctg gtggccaccg ccaccggcgt gcacagcgac      60
attcagatga cccagtcccc aagctcgctg tccgcctccg tgggcgaccg cgtgaccatc      120
acgtgccagg cgtcccagtc aattagcagc gtgctctcct ggtaccaaca gaagccgggg      180
aaagcaccca agctgctgat ctacttgcc tccactctgg cctcgggagt gccttcacgg      240
ttctccggat cgggatctgg tactgatttc accctacca tctcgagcct tcagtgcgag      300
gacttcgcta cttactattg tcaaaccaac tacggaacct ccagctccaa ctacggcttt      360
gccttcggtg gcgggaccaa ggtcgaaatc aaacgaactg tggctgcacc atctgtcttc      420
atcttcccg ccatctgatga gcagttgaaa tctggaactg cctctgttgt gtgcctgctg      480
aataacttct atcccagaga ggccaaagta cagtggaagg tggataacgc cctccaatcg      540
ggtaactccc aggagagtgt cacagagcag gacagcaagg acagcaccta cagcctcagc      600
agcacctga cgctgagcaa agcagactac gagaaacaca aagtctacgc ctgcgaagtc      660
acccatcagg gcctgagctc gcccgtcaca aagagcttca acaggggaga gtgttga      717

```

<210> 118

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 118

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
 1 5 10 15

Val His Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala
 20 25 30

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile
35 40 45

Ser Ser Val Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys
50 55 60

Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg
65 70 75 80

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser
85 90 95

Leu Gln Cys Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Thr Asn Tyr Gly
100 105 110

Thr Ser Ser Ser Asn Tyr Gly Phe Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
115 120 125

Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
130 135 140

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

Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn
165 170 175

Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser
180 185 190

Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala
195 200 205

Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly
210 215 220

Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235

<210> 119

<211> 717

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 119

```

atgggctggt cctgcatcat cctgtttctg gtggccaccg ccaccggcgt gcacagcgac      60
attcagatga cccagtcccc aagctcgctg tccgcctccg tgggcgaccg cgtgaccatc      120
acgtgccagg cgtcccagtc aattagcagc gtgctctcct ggtaccaaca gaagccgggg      180
aaagcaccca agctgctgat ctacttggcc tccactctgg cctcgggagt gccttcacgg      240
ttctccggat cgggatctgg tactgatttc accctcacca tctcgagcct tcagtgcgag      300
gacgccgcta cttactattg tcaaaccaac tacggaacct ccagctccaa ctacggcttt      360
gccttcggtg gcgggaccaa ggtcgaaatc aaacgaactg tggctgcacc atctgtcttc      420
atcttcccgc catctgatga gcagttgaaa tctggaactg cctctgttgt gtgcctgctg      480
aataacttct atcccagaga ggccaaagta cagtggaagg tggataacgc cctccaatcg      540
ggtaactccc aggagagtgt cacagagcag gacagcaagg acagcaccta cagcctcagc      600
agcacccctga cgctgagcaa agcagactac gagaaacaca aagtctacgc ctgcgaagtc      660
acccatcagg gcctgagctc gcccgtcaca aagagcttca acaggggaga gtgttga      717

```

<210> 120

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 120

```

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1           5           10          15

```

```

Val His Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala
          20          25          30

```

```

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile
          35          40          45

```

```

Ser Ser Val Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys
          50          55          60

```

```

Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg
65          70          75          80

```

```

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser
          85          90          95

```

```

Leu Gln Cys Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Thr Asn Tyr Gly
          100          105          110

```

Thr Ser Ser Ser Asn Tyr Gly Phe Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
 115 120 125

Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
 130 135 140

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

Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn
 165 170 175

Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser
 180 185 190

Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala
 195 200 205

Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly
 210 215 220

Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 225 230 235

<210> 121

<211> 717

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 121

```

atgggctggt cctgcatcat cctgtttctg gtggccaccg ccaccggcgt gcacagcgac      60
attcagatga cccagtcccc aagctcgctg tccgcctccg tgggcgaccg cgtgaccatc      120
acgtgccagg cgtcccagtc aattagcagc gtgctctcct ggtaccaaca gaagccgggg      180
aaagcaccca agctgctgat ctacttggcc tccactctgg cctcgggagt gccttcacgg      240
ttctccggat cgggatctgg tactgatttc accctcacca tctcgagcct tcagtgcgag      300
gacatcgcta cttactattg tcaaaccaac tacggaacct ccagctccaa ctacggcttt      360
gccttcggtg gcgggaccaa ggtcgaaatc aaacgaactg tggctgcacc atctgtcttc      420
atcttcccg ccatctgatga gcagttgaaa tctggaactg cctctgttgt gtgcctgctg      480
aataacttct atcccagaga ggccaaagta cagtggaagg tggataacgc cctccaatcg      540
ggtaactccc aggagagtgt cacagagcag gacagcaagg acagcaccta cagcctcagc      600

```


agcaccctga cgctgagcaa agcagactac gagaaacaca aagtctacgc ctgcgaagtc 660

acccatcagg gcctgagctc gcccgtcaca aagagcttca acaggggaga gtgttga 717

<210> 122

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 122

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala
20 25 30

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile
35 40 45

Ser Ser Val Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys
50 55 60

Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg
65 70 75 80

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser
85 90 95

Leu Gln Cys Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Thr Asn Tyr Gly
100 105 110

Thr Ser Ser Ser Asn Tyr Gly Phe Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
115 120 125

Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
130 135 140

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

Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn
165 170 175

Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser
180 185 190

Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala
 195 200 205

Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly
 210 215 220

Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 225 230 235

<210> 123

<211> 705

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 123

atgggctggt cctgcatcat cctgtttctg gtggccaccg ccaccggcgt gcactccgca	60
ttcgaattga cccagactcc atcctccgtg gaggcagctg tgggaggcac agtcaccatc	120
aagtgccagg ccagtcagag catttacagt tatttagcct ggtatcagca gaaaccaggg	180
cagcctccca agctcctgat ctattctgca tccactctgg catctggggg ctcatcgcg	240
ttcagaggca gtggatctgg gacagaatac actctcacca tcagcgacct ggagtgtgcc	300
gatgctgcca cttactactg tcaaacctat tatgatattg ttactagtac tttcggcgga	360
gggaccgagg tggtcgtcaa acgaactgtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca	420
tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat	480
cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggt gataacgccc tccaatcggg taactcccag	540
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg	600
ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc	660
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gttga	705

<210> 124

<211> 234

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 124

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly	
1 5 10 15	

MD/EP 3310816 T2 2021.01.31

231

Val His Ser Ala Phe Glu Leu Thr Gln Thr Pro Ser Ser Val Glu Ala
20 25 30

Ala Val Gly Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile
35 40 45

Tyr Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys
50 55 60

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

Phe Arg Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Asp
85 90 95

Leu Glu Cys Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Thr Tyr Tyr Asp
100 105 110

Ile Val Thr Ser Thr Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg
115 120 125

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
130 135 140

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
145 150 155 160

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
165 170 175

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
180 185 190

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
195 200 205

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
210 215 220

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230

<210> 125

<211> 705

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 125

```

atgggctggt cctgcatcat cctgtttctg gtggccaccg ccaccggcgt gcactccgca      60
ttcgaattga cccagactcc atcctccgtg gaggcagctg tgggaggcac agtcaccatc      120
aagtgccagg ccagtcagag catttacagt tatttagcct ggtatcagca gaaaccaggg      180
cagcctccca agctcctgat ctattctgca tccactctgg catctggggg ctcatcgcgg      240
ttcagaggca gtggatctgg gacagaatac attctcacca tcagcgacct ggagtgtgcc      300
gatgctgcca cttactactg tcaaacctat tatgatattg ttactagtac ttctggcgga      360
gggaccgagg tgggtggtaa acgaactgtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcga      420
tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat      480
cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggt gataacgccc tccaatcggg taactcccag      540
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg      600
ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc      660
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gttga                          705

```

<210> 126

<211> 234

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 126

```

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1           5           10           15

```

```

Val His Ser Ala Phe Glu Leu Thr Gln Thr Pro Ser Ser Val Glu Ala
          20           25           30

```

```

Ala Val Gly Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile
          35           40           45

```

```

Tyr Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys
50           55           60

```

```

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

```

```

Phe Arg Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Ile Leu Thr Ile Ser Asp

```

233

<210> 127

<211> 705

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 127

atgggctggt cctgcatcat cctgtttctg gtggccaccg ccaccggcgt gcactccgcc 60

gtcgtgctga cccagactgc atcccccgctg tctggagttg tgggaggcac agtcaccatc 120

aagtgccagg ccagtcagaa catttacagc aatttagcct ggtatcagca gaaaccaggg 180

cagcgtccca agctcctgat gtatgatgca tccactctgg catctggggg cccatcgcgg 240

ttcaaaggca gtggatctgg gacacagttc actctcacca tcagcgacct ggagtgtgcc 300

gatgctgcc cttactactg tcaaagtatt agtagtgttg acaataatgt tttcggcgga 360

gggaccgagg tgggtggtcaa acgaactgtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgccca 420

```

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat      480
cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag      540
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg      600
ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc      660
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gttga                        705

```

<210> 128

<211> 234

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 128

```

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1          5          10          15

```

```

Val His Ser Ala Val Val Leu Thr Gln Thr Ala Ser Pro Val Ser Gly
          20          25          30

```

```

Val Val Gly Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Asn Ile
          35          40          45

```

```

Tyr Ser Asn Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Arg Pro Lys
50          55          60

```

```

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

```

```

Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp
          85          90          95

```

```

Leu Glu Cys Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ser Ile Ser Ser
          100          105          110

```

```

Val Asp Asn Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg
          115          120          125

```

```

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
          130          135          140

```

```

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
145          150          155          160

```

MD/EP 3310816 T2 2021.01.31

235

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
165 170 175

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
180 185 190

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
195 200 205

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
210 215 220

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230

<210> 129

<211> 705

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 129

atgggctggt cctgcatcat cctgtttctg gtggccaccg ccaccggcgt gcactccgta	60
ttcgaattga cccagactcc atccccctg tctgcagctg tgggaggcac agtcaccatc	120
aggtgccagg ccagtcagaa cattaagagc tacttagcct ggtatcagca gaaaccaggg	180
cagcctccca aactcctgat ctatgaagca tccattctgg catctggggg ctcatcgcg	240
ttcaaaggca gtggatctgg gacagagttc actctcacca tcagcgacct ggagtgtgcc	300
gatgctgcca cttactactg tcaaagctat tatgctgcta gtagtaatgc ttctggcgga	360
gggaccgagg tgggtggtcaa acgaactgtg gctgcacat ctgtcttcat cttcccgcga	420
tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat	480
cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggt gataacgccc tccaatcggg taactcccag	540
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg	600
ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc	660
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gttga	705

<210> 130

<211> 234

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 130

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Val Phe Glu Leu Thr Gln Thr Pro Ser Pro Val Ser Ala
20 25 30

Ala Val Gly Gly Thr Val Thr Ile Arg Cys Gln Ala Ser Gln Asn Ile
35 40 45

Lys Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys
50 55 60

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

Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp
85 90 95

Leu Glu Cys Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Tyr Ala
100 105 110

Ala Ser Ser Asn Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg
115 120 125

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
130 135 140

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
145 150 155 160

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
165 170 175

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
180 185 190

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
195 200 205

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
210 215 220

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230

<210> 131
 <211> 714
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

 <400> 131
 atgggctggt cctgcatcat cctgtttctg gtggccaccg ccaccggcgt gcacagcgag 60
 ctctgtgatga cccagactcc atcctccgtg tctgcagctg tgggaggcac agtcaccatc 120
 aattgccagg ccagtcagag cattagtaac tacttatacct ggtatcagca gaaaccagga 180
 cagcctccca agctcctgat ctttgctgca tccaaactgg catcttgggt cccaaagcgg 240
 ttcagtggca gcagatctgg gatagaatac actctcacca ttagcggcgt gcagtgtgac 300
 gatgctgcca cttacttctg tctaggagtt tatagtatta gtactgatga tggagctgct 360
 ttcggcggag ggaccgaggt ggtcgtcaaa cgaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcac 420
 ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat 480
 aacttctatc ccagagaggc caaagtacag tggaagggtg ataacgccct ccaatcgggt 540
 aactcccagg agagtgtcac agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc 600
 accctgacgc tgagcaaagc agactacgag aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc 660
 catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag agcttcaaca ggggagagtg ttga 714

<210> 132
 <211> 237
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

 <400> 132
 Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
 1 5 10 15

 Val His Ser Glu Leu Val Met Thr Gln Thr Pro Ser Ser Val Ser Ala
 20 25 30

 Ala Val Gly Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile
 35 40 45

 Ser Asn Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys
 50 55 60

Leu Leu Ile Phe Ala Ala Ser Lys Leu Ala Ser Trp Val Pro Lys Arg
65 70 75 80

Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Ile Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Gly
85 90 95

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

Ile Ser Thr Asp Asp Gly Ala Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val
115 120 125

Val Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
130 135 140

Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
145 150 155 160

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
165 170 175

Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
180 185 190

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
195 200 205

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
210 215 220

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235

<210> 133

<211> 714

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 133

atgggctggt cctgcatcat cctgtttctg gtggccaccg ccaccggcgt gcacagcgat 60

attcagatga cccagtctcc ttctccctg tccgcttccg tcggcgatag agtcacaatc 120

acttgccagg cttcccagag catcagcaac tacctgtcct ggtatcagca gaagcccggc 180

aaagcaccta agctgctgat ctacgccgct tctaaactgg caagcggagt gccaagccgg 240

```

ttctctggaa gtgggtcagg aactgacttt accctgacaa ttagctccct gcagtgcgag      300
gatttcgcta cctactattg tctgggcgtc tattcaatct caactgacga cggagccgca      360
ttcggagggg gcaccaaagt ggaaatcaaa cgaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcatc      420
ttccccccat ctgatgagca gttgaaatct ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat      480
aacttctatc ccagagaggc caaagtacag tggaagggtg ataacgccct ccaatcgggt      540
aactcccagg agagtgtcac agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc      600
accctgacgc tgagcaaagc agactacgag aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc      660
catcaggggc tgagctcgcc cgtcacaaag agcttcaaca ggggagagtg ttga          714

```

<210> 134

<211> 237

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 134

```

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1           5           10           15

```

```

Val His Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala
          20           25           30

```

```

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile
          35           40           45

```

```

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

```

```

Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg
65           70           75           80

```

```

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser
          85           90           95

```

```

Leu Gln Cys Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Val Tyr Ser
          100          105          110

```

```

Ile Ser Thr Asp Asp Gly Ala Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu
          115          120          125

```

```

Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
          130          135          140

```

Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
145 150 155 160

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
165 170 175

Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
180 185 190

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
195 200 205

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
210 215 220

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235

<210> 135

<211> 714

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 135

```
atgggctggt cctgcatcat cctgtttctg gtggccaccg ccaccggcgt gcacagcgat      60
attcagatga cccagagccc ttcctccctg tccgctagtg tcggggatag agtgaccatt      120
acttgccagg ccagccagag cattagcaac tacctgtcct ggtatcagca gaagcccggc      180
aaagctccta agctgctgat ctacgccgct tctaaactgg caagcggagt gccaagccgg      240
ttctctggaa gtgggtcagg aactgacttt accctgacaa ttagctccct gcagtgcgag      300
gatgcagcca cctactattg tctgggcgtc tactcaatct caaccgacga cggagctgct      360
tttgaggggg gcactaaggt ggaaatcaaa cgaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcac      420
ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat      480
aacttctatc ccagagaggc caaagtacag tggaagggtg ataacgccct ccaatcgggt      540
aactcccagg agagtgtcac agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc      600
accctgacgc tgagcaaagc agactacgag aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc      660
catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag agcttcaaca ggggagagtg ttga      714
```

<210> 136

```

<211> 237
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        polypeptide"

<400> 136
Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1          5          10          15

Val His Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala
          20          25          30

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile
          35          40          45

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

Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg
65          70          75          80

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser
          85          90          95

Leu Gln Cys Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Val Tyr Ser
          100          105          110

Ile Ser Thr Asp Asp Gly Ala Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu
          115          120          125

Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
          130          135          140

Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
145          150          155          160

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
          165          170          175

Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
          180          185          190

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
          195          200          205

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu

```

210	215	220
Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys		
225	230	235

<210> 137
 <211> 993
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 137
 gcatccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60
 ggacacagcgg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggg gacgggtgtcg 120
 tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180
 ggactctact ccctcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc 240
 tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc 300
 aaatcttgtg acaaaactca cacatgcccc ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360
 ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct 420
 gaggtcacat gcgtgggtgg ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480
 tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac 540
 agcacgtacc gtgtgggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600
 gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660
 aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggatgag 720
 ctgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctgggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780
 gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840
 ctggactccg acggctcctt cttcttata tcaaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900
 cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960
 cagaagagcc tctccctgtc tcccgggaaa tga 993

<210> 138
 <211> 330
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 138

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

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
 225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255

MD/EP 3310816 T2 2021.01.31

244

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 139

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 139

cgaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcac	60
ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct	
ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat	120
aacttctatc ccagagaggc caaagtacag	
tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt	180
aactcccagg agagtgtcac agagcaggac	
agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc	240
accctgacgc tgagcaaagc agactacgag	
aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc	300
catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag	
agcttcaaca ggggagagtg ttga	324

<210> 140

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 140

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe	Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15	

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

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
 35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 100 105

<210> 141

<211> 972

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 141

```

gggcaaccta aggctccatc agtcttccca ctggccccct gctgcgggga cacacccagc      60
tccacggtga ccctgggctg cctggtcaaa ggctacctcc cggagccagt gaccgtgacc      120
tggaactcgg gcaccctcac caatggggta cgcaccttcc cgtccgtccg gcagtcctca      180
ggcctctact cgctgagcag cgtggtgagc gtgacctcaa gcagccagcc cgtcacctgc      240
aacgtggccc acccagccac caacaccaa gtggacaaga ccgttgacc ctcgacatgc      300
agcaagccca cgtgcccacc ccctgaactc ctggggggac cgtctgtctt catcttcccc      360
ccaaaacca aggacaccct catgatctca cgcacccccg aggtcacatg cgtggtggtg      420
gacgtgagcc aggatgacct cgaggtgcag ttcacatggt acataaaca cgagcaggtg      480
cgcaccgccc ggccgccgct acgggagcag cagttcaaca gcacgatccg cgtggtcagc      540
accctcccca tcacgcacca ggactggctg aggggcaagg agttcaagtg caaagtccac      600
aacaaggcac tcccggcccc catcgagaaa accatctcca aagccagagg gcagcccctg      660
gagccgaagg tctacaccat gggccctccc cgggaggagc tgagcagcag gtcggtcagc      720
ctgacctgca tgatcaacgg cttctaccct tccgacatct cgggtggagt ggagaagaac      780
gggaaggcag aggacaacta caagaccacg ccggccgtgc tggacagcga cggctcctac      840
ttcctctaca acaagctctc agtgcacacg agtgagtggc agcggggcga cgtcttcacc      900

```

tgctccgtga tgcacgaggc cttgcacaac cactacacgc agaagtccat ctcccgtctt 960
ccgggtaaat ga 972

<210> 142
<211> 323
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 142
Gly Gln Pro Lys Ala Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Cys Gly
1 5 10 15

Asp Thr Pro Ser Ser Thr Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr
20 25 30

Leu Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Thr Leu Thr Asn
35 40 45

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

Leu Ser Ser Val Val Ser Val Thr Ser Ser Ser Gln Pro Val Thr Cys
65 70 75 80

Asn Val Ala His Pro Ala Thr Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Ala
85 90 95

Pro Ser Thr Cys Ser Lys Pro Thr Cys Pro Pro Pro Glu Leu Leu Gly
100 105 110

Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
115 120 125

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln
130 135 140

Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Thr Trp Tyr Ile Asn Asn Glu Gln Val
145 150 155 160

Arg Thr Ala Arg Pro Pro Leu Arg Glu Gln Gln Phe Asn Ser Thr Ile
165 170 175

Arg Val Val Ser Thr Leu Pro Ile Thr His Gln Asp Trp Leu Arg Gly
180 185 190

Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val His Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
195 200 205

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Arg Gly Gln Pro Leu Glu Pro Lys Val
210 215 220

Tyr Thr Met Gly Pro Pro Arg Glu Glu Leu Ser Ser Arg Ser Val Ser
225 230 235 240

Leu Thr Cys Met Ile Asn Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ser Val Glu
245 250 255

Trp Glu Lys Asn Gly Lys Ala Glu Asp Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Ala
260 265 270

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Leu Tyr Asn Lys Leu Ser Val
275 280 285

Pro Thr Ser Glu Trp Gln Arg Gly Asp Val Phe Thr Cys Ser Val Met
290 295 300

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Ile Ser Arg Ser
305 310 315 320

Pro Gly Lys

<210> 143

<211> 315

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 143

ggtgatccag ttgcacctac tgcctcatc ttcccacat ctgctgatct tgtggcaact 60

ggaacagtca ccatcgtgtg tgtggcgaat aaatactttc ccgatgtcac cgtcacctgg 120

gaggtggatg gcaccacca acaactggc atcgagaaca gtaaacacc gcagaattct 180

gcagattgta cctacaacct cagcagcact ctgacactga ccagcacaca gtacaacagc 240

cacaaagagt acacctgcaa ggtgaccag ggcacgacct cagtcgtcca gagcttcaat 300

aggggtgact gttag 315

<210> 144

<211> 104

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

 <400> 144
 Gly Asp Pro Val Ala Pro Thr Val Leu Ile Phe Pro Pro Ser Ala Asp
 1 5 10 15

 Leu Val Ala Thr Gly Thr Val Thr Ile Val Cys Val Ala Asn Lys Tyr
 20 25 30

 Phe Pro Asp Val Thr Val Thr Trp Glu Val Asp Gly Thr Thr Gln Thr
 35 40 45

 Thr Gly Ile Glu Asn Ser Lys Thr Pro Gln Asn Ser Ala Asp Cys Thr
 50 55 60

 Tyr Asn Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Ser Thr Gln Tyr Asn Ser
 65 70 75 80

 His Lys Glu Tyr Thr Cys Lys Val Thr Gln Gly Thr Thr Ser Val Val
 85 90 95

 Gln Ser Phe Asn Arg Gly Asp Cys
 100

<210> 145
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 145
 ggattctccc tcaatagcta tgcg

24

<210> 146
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 146
 Gly Phe Ser Leu Asn Ser Tyr Ala

1

5

<210> 147

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 147

attactactg gtggtaccac a

21

<210> 148

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 148

Ile Thr Thr Gly Gly Thr Thr

1

5

<210> 149

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 149

gatcgggtta aaagctacga tgactatggt gatttagatg ctttcgagcc c

51

<210> 150

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 150

Asp Arg Val Lys Ser Tyr Asp Asp Tyr Gly Asp Leu Asp Ala Phe Glu

1

5

10

15

Pro Trp Gly Pro

20

<210> 151
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 151
ggcttttccc tgaacagcta cgct

24

<210> 152
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 152
Gly Phe Ser Leu Asn Ser Tyr Ala
1 5

<210> 153
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 153
attaccacag gagggactac c

21

<210> 154
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 154
Ile Thr Thr Gly Gly Thr Thr
1 5

<210> 155
<211> 51
<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 155

gacgcgggtga aatcttacga cgattatgga gacctggatg ctttcgaacc a

51

<210> 156

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 156

Asp	Arg	Val	Lys	Ser	Tyr	Asp	Asp	Tyr	Gly	Asp	Leu	Asp	Ala	Phe	Glu
1				5					10					15	

Pro Trp Gly Pro
20

<210> 157

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 157

ggattctcct tcagtagcag ctac

24

<210> 158

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 158

Gly	Phe	Ser	Phe	Ser	Ser	Ser	Tyr
1				5			

<210> 159

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 159
atttatggtg gtagtagtgg taccact

27

<210> 160
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 160
Ile Tyr Gly Gly Ser Ser Gly Thr Thr
1 5

<210> 161
<211> 33
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 161
gtgactaatg gtggtgattg ggatttttaa ttg

33

<210> 162
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 162
Val Thr Asn Gly Gly Asp Trp Asp Phe Lys Leu
1 5 10

<210> 163
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 163
ggaatcgacc tcagtaatta tgca

24

<210> 164
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 164
Gly Ile Asp Leu Ser Asn Tyr Ala
1 5

<210> 165
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 165
attagtagta atgataagac a

21

<210> 166
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 166
Ile Ser Ser Asn Asp Lys Thr
1 5

<210> 167
<211> 39
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 167
gctgctatgc ctggtggttt aaagaatgct ttcgatccc

39

<210> 168
<211> 13
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 168
Ala Ala Met Pro Gly Gly Leu Lys Asn Ala Phe Asp Pro
1 5 10

<210> 169
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 169
ggcattgatc tgtctaacta cgct

24

<210> 170
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 170
Gly Ile Asp Leu Ser Asn Tyr Ala
1 5

<210> 171
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 171
attagctcca atgacaagac c

21

<210> 172
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 172
Ile Ser Ser Asn Asp Lys Thr
1 5

<210> 173
<211> 39
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 173
gccgctatgc ctggcggact gaagaacgca ttgtatcct

39

<210> 174
<211> 13
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 174
Ala Ala Met Pro Gly Gly Leu Lys Asn Ala Phe Asp Pro
1 5 10

<210> 175
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 175
ggaatctccc tcagtagcga tgca

24

<210> 176
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 176

Gly Ile Ser Leu Ser Ser Asp Ala
1 5

<210> 177

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 177

attaatggtg gtggtaacac a

21

<210> 178

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 178

Ile Asn Gly Gly Gly Asn Thr
1 5

<210> 179

<211> 54

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 179

ggcattcaac atggtggtgg taatagtgat tattattatt acggcatgga cctc

54

<210> 180

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 180

Gly Ile Gln His Gly Gly Gly Asn Ser Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met
1 5 10 15

Asp Leu

<210> 181
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 181
ggaatttccc tctcctccga cgcg

24

<210> 182
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 182
Gly Ile Ser Leu Ser Ser Asp Ala
1 5

<210> 183
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 183
atcaacggcg gcggaaacac c

21

<210> 184
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 184
Ile Asn Gly Gly Gly Asn Thr
1 5

<210> 185

<211> 54
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"

<400> 185
 ggcatccagc acggtggtgg aaacagcgac tactactact atgggatgga tctg 54

<210> 186
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 186
 Gly Ile Gln His Gly Gly Gly Asn Ser Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met
 1 5 10 15

Asp Leu

<210> 187
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"

<400> 187
 ggattctccc tcagtaacta tgca 24

<210> 188
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 188
 Gly Phe Ser Leu Ser Asn Tyr Ala
 1 5

<210> 189
 <211> 21

<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 189
attagtactg gcggtatcac a

21

<210> 190
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 190
Ile Ser Thr Gly Gly Ile Thr
1 5

<210> 191
<211> 39
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 191
aatgctggtg gtagttatat tttctattat ttgacttg

39

<210> 192
<211> 13
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 192
Asn Ala Gly Gly Ser Tyr Ile Phe Tyr Tyr Phe Asp Leu
1 5 10

<210> 193
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 193
ggattctccc tcagtaacta tgca

24

<210> 194
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 194
Gly Phe Ser Leu Ser Asn Tyr Ala
1 5

<210> 195
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 195
attagtactg gcggtatcac a

21

<210> 196
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 196
Ile Ser Thr Gly Gly Ile Thr
1 5

<210> 197
<211> 39
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 197
aatgctggtg gtagttatat tttctattat ttcgacttg

39

<210> 198
<211> 13
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 198
Asn Ala Gly Gly Ser Tyr Ile Phe Tyr Tyr Phe Asp Leu
1 5 10

<210> 199
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 199
ggattctccc tcagtagtta ccac

24

<210> 200
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 200
Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr His
1 5

<210> 201
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 201
attactgcta tgagtcgcac a

21

<210> 202
<211> 7
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 202

Ile Thr Ala Met Ser Arg Thr
1 5

<210> 203

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 203

gaacctggtt ttgtagtaa catc

24

<210> 204

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 204

Glu Pro Gly Phe Val Ser Asn Ile
1 5

<210> 205

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 205

ggattctccc tcagtagcta tgca

24

<210> 206

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 206

Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr Ala
1 5

<210> 207

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 207

attagtactg gtggtattac a

21

<210> 208

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 208

Ile Ser Thr Gly Gly Ile Thr
1 5

<210> 209

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 209

gtgggtagta gtggttatct tttctacttc ttttaacttg

39

<210> 210

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 210

Val Gly Ser Ser Gly Tyr Leu Phe Tyr Phe Phe Asn Leu
1 5 10

<210> 211
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 211
ggattctccc tcagtaggta taca

24

<210> 212
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 212
Gly Phe Ser Leu Ser Arg Tyr Thr
1 5

<210> 213
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 213
atagatagta gtagtagtgc a

21

<210> 214
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 214
Ile Asp Ser Ser Ser Ser Ala
1 5

<210> 215
<211> 54
<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 215

gacagagtcc taagctacga tgactatggt gatttgcccg atggtttcga tccc

54

<210> 216

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 216

Asp	Arg	Val	Leu	Ser	Tyr	Asp	Asp	Tyr	Gly	Asp	Leu	Pro	Asp	Gly	Phe
1				5				10					15		

Asp Pro

<210> 217

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 217

gggttttagcc tgtcccgata cacc

24

<210> 218

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 218

Gly	Phe	Ser	Leu	Ser	Arg	Tyr	Thr
1				5			

<210> 219

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"

<400> 219
 attgacagct cctctagtgc c

21

<210> 220
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 220
 Ile Asp Ser Ser Ser Ser Ala
 1 5

<210> 221
 <211> 54
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"

<400> 221
 gatagagtcc tgagctacga cgattatggg gacctgcctg acggctttga tcct

54

<210> 222
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 222
 Asp Arg Val Leu Ser Tyr Asp Asp Tyr Gly Asp Leu Pro Asp Gly Phe
 1 5 10 15

Asp Pro

<210> 223
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 223
cagagcatta gtagctac

18

<210> 224
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 224
Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
1 5

<210> 225
<211> 9
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 225
tatgcatcc

9

<210> 226
<211> 3
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 226
Tyr Ala Ser
1

<210> 227
<211> 39
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 227
ctaggtgttt atggttatag ttttgatgat ggtattgct

39

<210> 228
<211> 13
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 228
Leu Gly Val Tyr Gly Tyr Ser Phe Asp Asp Gly Ile Ala
1 5 10

<210> 229
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 229
cagagtattt ccagctac

18

<210> 230
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 230
Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
1 5

<210> 231
<211> 9
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 231
tatgctagt

9

<210> 232

<211> 3
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 232
Tyr Ala Ser
1

<210> 233
<211> 39
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 233
ctgggggtgt acggttattc ttctgacgat ggcacgca

39

<210> 234
<211> 13
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 234
Leu Gly Val Tyr Gly Tyr Ser Phe Asp Asp Gly Ile Ala
1 5 10

<210> 235
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 235
cagagtattt ccagctac

18

<210> 236
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 236
Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
1 5

<210> 237
<211> 9
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 237
tatgctagt

9

<210> 238
<211> 3
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 238
Tyr Ala Ser
1

<210> 239
<211> 39
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 239
ctgggggtgt acggttattc ttctgacgat ggcacgcga

39

<210> 240
<211> 13
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 240

Leu Gly Val Tyr Gly Tyr Ser Phe Asp Asp Gly Ile Ala
 1 5 10

<210> 241
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"

<400> 241
 cagagtattt ccagctac

18

<210> 242
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 242
 Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
 1 5

<210> 243
 <211> 9
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"

<400> 243
 tatgctagt

9

<210> 244
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 244
 Tyr Ala Ser
 1

<210> 245

<211> 39
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 245
ctgggggtgt acggttattc ttctgacgat ggcacgcga

39

<210> 246
<211> 13
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 246
Leu Gly Val Tyr Gly Tyr Ser Phe Asp Asp Gly Ile Ala
1 5 10

<210> 247
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 247
cagagtattt ccagctac

18

<210> 248
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 248
Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
1 5

<210> 249
<211> 9
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"

<400> 249
 tatgctagt

9

<210> 250
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 250
 Tyr Ala Ser
 1

<210> 251
 <211> 39
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"

<400> 251
 ctgggggtgt acggttattc ttctgacgat ggcacgcga

39

<210> 252
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 252
 Leu Gly Val Tyr Gly Tyr Ser Phe Asp Asp Gly Ile Ala
 1 5 10

<210> 253
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"

<400> 253

cagagtattt ccagctac

18

<210> 254

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 254

Gln Ser Ile Ser Ser Tyr

1

5

<210> 255

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 255

tatgctagt

9

<210> 256

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 256

Tyr Ala Ser

1

<210> 257

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 257

ctgggggtgt acggttattc ttctgacgat ggcacgca

39

<210> 258

<211> 13

<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 258
Leu Gly Val Tyr Gly Tyr Ser Phe Asp Asp Gly Ile Ala
1 5 10

<210> 259
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 259
cagagtattt ccagctac

18

<210> 260
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 260
Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
1 5

<210> 261
<211> 9
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 261
tatgctagt

9

<210> 262
<211> 3
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 262
Tyr Ala Ser
1

<210> 263
<211> 39
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 263
ctgggggtgt acggttattc ttctgacgat ggcacgcga

39

<210> 264
<211> 13
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 264
Leu Gly Val Tyr Gly Tyr Ser Phe Asp Asp Gly Ile Ala
1 5 10

<210> 265
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 265
cagagtattt ccagctac

18

<210> 266
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 266
Gln Ser Ile Ser Ser Tyr

1

5

<210> 267

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 267

tatgctagt

9

<210> 268

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 268

Tyr Ala Ser

1

<210> 269

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 269

ctgggggtgt acggttattc ttctgacgat ggcacgca

39

<210> 270

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 270

Leu Gly Val Tyr Gly Tyr Ser Phe Asp Asp Gly Ile Ala

1

5

10

<210> 271

<211> 18

<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 271
cagtccatct cctcctac

18

<210> 272
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 272
Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
1 5

<210> 273
<211> 9
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 273
tacgcctcc

9

<210> 274
<211> 3
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 274
Tyr Ala Ser
1

<210> 275
<211> 39
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 275
ctgggggtgt atggttactc gttcgacgat ggaatcgca

39

<210> 276
<211> 13
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 276
Leu Gly Val Tyr Gly Tyr Ser Phe Asp Asp Gly Ile Ala
1 5 10

<210> 277
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 277
cagagcatct cctcatatc

18

<210> 278
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 278
Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
1 5

<210> 279
<211> 9
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 279
tacgcctcc

9

<210> 280
<211> 3
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 280
Tyr Ala Ser
1

<210> 281
<211> 39
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 281
ctgggagtct acgggtactc cttcgatgac ggcattgca

39

<210> 282
<211> 13
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 282
Leu Gly Val Tyr Gly Tyr Ser Phe Asp Asp Gly Ile Ala
1 5 10

<210> 283
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 283
cagtcgatct cctcttac

18

<210> 284
<211> 6
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 284

Gln Ser Ile Ser Ser Tyr

1

5

<210> 285

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 285

tacgcgtcg

9

<210> 286

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 286

Tyr Ala Ser

1

<210> 287

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 287

ctgggggtgt acggctactc cttcgatgac ggaatcgcc

39

<210> 288

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 288

Leu Gly Val Tyr Gly Tyr Ser Phe Asp Asp Gly Ile Ala
1 5 10

<210> 289

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 289

cagtccatct cctcatatc

18

<210> 290

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 290

Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
1 5

<210> 291

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 291

tacgcttcc

9

<210> 292

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 292

Tyr Ala Ser
1

<210> 293
<211> 39
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 293
ttgggtgtct acggatactc cttcgacgac gggatcgca

39

<210> 294
<211> 13
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 294
Leu Gly Val Tyr Gly Tyr Ser Phe Asp Asp Gly Ile Ala
1 5 10

<210> 295
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 295
cagtcaattt cctcgtac

18

<210> 296
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 296
Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
1 5

<210> 297
<211> 9
<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 297

tacgcatcc

9

<210> 298

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 298

Tyr Ala Ser

1

<210> 299

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 299

ctgggggtgt acgggtactc atttgacgat ggcacgcgc

39

<210> 300

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 300

Leu Gly Val Tyr Gly Tyr Ser Phe Asp Asp Gly Ile Ala

1

5

10

<210> 301

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 301
cagtcattt cgtcctac

18

<210> 302
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 302
Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
1 5

<210> 303
<211> 9
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 303
tacgcctcc

9

<210> 304
<211> 3
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 304
Tyr Ala Ser
1

<210> 305
<211> 39
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 305
ctgggcgtgt acggttactc gtttgatgac ggcacgcg

39

<210> 306
<211> 13
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 306
Leu Gly Val Tyr Gly Tyr Ser Phe Asp Asp Gly Ile Ala
1 5 10

<210> 307
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 307
cagtccattt cgagctac

18

<210> 308
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 308
Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
1 5

<210> 309
<211> 9
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 309
tacgcctcc

9

<210> 310
<211> 3
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 310
 Tyr Ala Ser
 1

<210> 311
 <211> 39
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 311
 ctgggggtgt acggatactc attcgacgac gggatcgcc

39

<210> 312
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 312
 Leu Gly Val Tyr Gly Tyr Ser Phe Asp Asp Gly Ile Ala
 1 5 10

<210> 313
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 313
 cagagcatta atacctac

18

<210> 314
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 314
Gln Ser Ile Asn Thr Tyr
1 5

<210> 315
<211> 9
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 315
agggcatcc

9

<210> 316
<211> 3
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 316
Arg Ala Ser
1

<210> 317
<211> 36
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 317
caacagagtg ttcgtgttat tgatgttgat aatact

36

<210> 318
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 318
Gln Gln Ser Val Arg Val Ile Asp Val Asp Asn Thr
1 5 10

<210> 319
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 319
cagaccattg gtggtagcga c

21

<210> 320
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 320
Gln Thr Ile Gly Gly Ser Asp
1 5

<210> 321
<211> 9
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 321
tatgcaacc

9

<210> 322
<211> 3
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 322
Tyr Ala Thr
1

<210> 323
<211> 36
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 323
ctaggtgggtt atgctgctgc ttcttacaga actgct

36

<210> 324
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 324
Leu Gly Gly Tyr Ala Ala Ala Ser Tyr Arg Thr Ala
1 5 10

<210> 325
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 325
cagaccattg gcgggagcga c

21

<210> 326
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 326
Gln Thr Ile Gly Gly Ser Asp
1 5

<210> 327
<211> 9
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 327
tatgctaca

9

<210> 328
<211> 3
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 328
Tyr Ala Thr
1

<210> 329
<211> 36
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 329
ctgggggggct atgccgccgc aagctaccgc accgcc

36

<210> 330
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 330
Leu Gly Gly Tyr Ala Ala Ala Ser Tyr Arg Thr Ala
1 5 10

<210> 331
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 331
cagaccattg gcgggagcga c

21

<210> 332
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 332
Gln Thr Ile Gly Gly Ser Asp
1 5

<210> 333
<211> 9
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 333
tatgctaca

9

<210> 334
<211> 3
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 334
Tyr Ala Thr
1

<210> 335
<211> 36
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 335
ctgggggggct atgccgccgc aagctaccgc accgcc

36

<210> 336
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 336
 Leu Gly Gly Tyr Ala Ala Ala Ser Tyr Arg Thr Ala
 1 5 10

<210> 337
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 337
 cagagcatta gtagtgtc

18

<210> 338
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 338
 Gln Ser Ile Ser Ser Val
 1 5

<210> 339
 <211> 9
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 339
 ctggcatcc

9

<210> 340
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 340
Leu Ala Ser
1

<210> 341
<211> 42
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 341
caaaccaatt atggtactag tagtagtaat tatggttttg ct

42

<210> 342
<211> 14
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 342
Gln Thr Asn Tyr Gly Thr Ser Ser Ser Asn Tyr Gly Phe Ala
1 5 10

<210> 343
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 343
cagtcaatta gcagcgtg

18

<210> 344
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 344
Gln Ser Ile Ser Ser Val
1 5

<210> 345
 <211> 9
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"

<400> 345
 ttggcctcc

9

<210> 346
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 346
 Leu Ala Ser
 1

<210> 347
 <211> 42
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"

<400> 347
 caaaccaact acggaacctc cagctccaac tacggctttg cc

42

<210> 348
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 348
 Gln Thr Asn Tyr Gly Thr Ser Ser Ser Asn Tyr Gly Phe Ala
 1 5 10

<210> 349
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 349
cagtcaatta gcagcgtg

18

<210> 350
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 350
Gln Ser Ile Ser Ser Val
1 5

<210> 351
<211> 9
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 351
ttggcctcc

9

<210> 352
<211> 3
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 352
Leu Ala Ser
1

<210> 353
<211> 42
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 353
caaaccaact acggaacctc cagctccaac tacggctttg cc

42

<210> 354
<211> 14
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 354
Gln Thr Asn Tyr Gly Thr Ser Ser Ser Asn Tyr Gly Phe Ala
1 5 10

<210> 355
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 355
cagtcaatta gcagcgtg

18

<210> 356
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 356
Gln Ser Ile Ser Ser Val
1 5

<210> 357
<211> 9
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 357
ttggcctcc

9

<210> 358

<211> 3
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 358
Leu Ala Ser
1

<210> 359
<211> 42
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 359
caaaccaact acggaacctc cagctccaac tacggctttg cc

42

<210> 360
<211> 14
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 360
Gln Thr Asn Tyr Gly Thr Ser Ser Ser Asn Tyr Gly Phe Ala
1 5 10

<210> 361
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 361
cagagcattt acagttat

18

<210> 362
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 362
Gln Ser Ile Tyr Ser Tyr
1 5

<210> 363
<211> 9
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 363
tctgcatcc

9

<210> 364
<211> 3
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 364
Ser Ala Ser
1

<210> 365
<211> 30
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 365
caaacctatt atgatattgt tactagtact

30

<210> 366
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 366

MD/EP 3310816 T2 2021.01.31

300

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

<210> 367
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 367
cagagcattt acagttat

18

<210> 368
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 368
Gln Ser Ile Tyr Ser Tyr
1 5

<210> 369
<211> 9
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 369
tctgcatcc

9

<210> 370
<211> 3
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 370
Ser Ala Ser
1

<210> 371

<211> 30
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 371
caaacctatt atgatattgt tactagtact

30

<210> 372
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 372
Gln Thr Tyr Tyr Asp Ile Val Thr Ser Thr
1 5 10

<210> 373
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 373
cagaacattt acagcaat

18

<210> 374
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 374
Gln Asn Ile Tyr Ser Asn
1 5

<210> 375
<211> 9
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 375
gatgcatcc

9

<210> 376
<211> 3
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 376
Asp Ala Ser
1

<210> 377
<211> 30
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 377
caaagtatta gtagtggtga caataatgtt

30

<210> 378
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 378
Gln Ser Ile Ser Ser Val Asp Asn Asn Val
1 5 10

<210> 379
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 379

cagaacatta agagctac

18

<210> 380

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 380

Gln Asn Ile Lys Ser Tyr

1

5

<210> 381

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 381

gaagcatcc

9

<210> 382

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 382

Glu Ala Ser

1

<210> 383

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 383

caaagctatt atgctgctag tagtaatgct

30

<210> 384

<211> 10

<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 384
Gln Ser Tyr Tyr Ala Ala Ser Ser Asn Ala
1 5 10

<210> 385
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 385
cagagcatta gtaactac

18

<210> 386
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 386
Gln Ser Ile Ser Asn Tyr
1 5

<210> 387
<211> 9
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 387
gctgcatcc

9

<210> 388
<211> 3
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 388
Ala Ala Ser
1

<210> 389
<211> 39
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 389
ctaggagttt atagtattag tactgatgat ggagctgct

39

<210> 390
<211> 13
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 390
Leu Gly Val Tyr Ser Ile Ser Thr Asp Asp Gly Ala Ala
1 5 10

<210> 391
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 391
cagagcatca gcaactac

18

<210> 392
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 392
Gln Ser Ile Ser Asn Tyr

1

5

<210> 393

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 393

gccgcttct

9

<210> 394

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 394

Ala Ala Ser

1

<210> 395

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 395

ctgggcgtct attcaatctc aactgacgac ggagccgca

39

<210> 396

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 396

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

1

5

10

<210> 397

<211> 18

<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 397
cagagcatca gcaactac

18

<210> 398
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 398
Gln Ser Ile Ser Asn Tyr
1 5

<210> 399
<211> 9
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 399
gccgcttct

9

<210> 400
<211> 3
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 400
Ala Ala Ser
1

<210> 401
<211> 39
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 401
ctgggcgtct attcaatctc aactgacgac ggagccgca

39

<210> 402
<211> 13
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 402
Leu Gly Val Tyr Ser Ile Ser Thr Asp Asp Gly Ala Ala
1 5 10

<210> 403
<211> 100
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 403
Ala Gln Val Leu Thr Gln Thr Glu Ser Pro Val Ser Ala Pro Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val
65 70 75 80

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

Ser Gly Trp Tyr
100

<210> 404
<211> 95
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 404
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly

MD/EP 3310816 T2 2021.01.31

309

[illegible]

```
<210> 406
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens
```

<400> 406

MD/EP 3310816 T2 2021.01.31

310

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

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

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 407

<211> 70

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 407

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

Gly Thr Val Thr Ile Ser Cys Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
20 25 30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly
35 40 45

Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Glu Cys Asp Asp
50 55 60

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
65 70

<210> 408

<211> 70

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

```

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        polypeptide"

<400> 408
Ala Gln Val Leu Thr Gln Thr Glu Ser Pro Val Ser Ala Pro Val Gly
1          5          10          15

Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
          20          25          30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
          35          40          45

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

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
65          70

<210> 409
<211> 70
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        polypeptide"

<400> 409
Ala Gln Val Leu Thr Gln Thr Glu Ser Pro Val Ser Ala Pro Val Gly
1          5          10          15

Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
          20          25          30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
          35          40          45

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

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
65          70

<210> 410
<211> 70
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

```

```

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        polypeptide"

<400> 410
Ala Gln Val Leu Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Ser Ala Ala Val Gly
1          5          10          15

Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Leu Gly Gln Pro
          20          25          30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly
          35          40          45

Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Cys Asp Asp
          50          55          60

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
65          70

<210> 411
<211> 70
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        polypeptide"

<400> 411
Ala Gln Val Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Ser Ala Ala Val Gly
1          5          10          15

Gly Thr Val Thr Ile Ile Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Leu Gly Gln Pro
          20          25          30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly
          35          40          45

Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Cys Asp Asp
          50          55          60

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
65          70

<210> 412
<211> 70
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>

```

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 412

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

Gly Thr Ile Thr Ile Asn Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
20 25 30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
35 40 45

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

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
65 70

<210> 413

<211> 70

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 413

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

Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
20 25 30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
35 40 45

Ser Gly Lys Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Cys Asp Asp
50 55 60

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
65 70

<210> 414

<211> 70

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 414

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

Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
20 25 30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Pro Ser Arg Phe Asn Gly Ser Gly
35 40 45

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

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
65 70

<210> 415

<211> 70

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 415

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

Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
20 25 30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
35 40 45

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

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
65 70

<210> 416

<211> 70

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 416

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

Ser Thr Val Thr Ile Ser Cys Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
20 25 30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly
35 40 45

Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Val Gln Cys Asp Asp
50 55 60

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
65 70

<210> 417

<211> 70

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 417

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

Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
20 25 30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly
35 40 45

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

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
65 70

<210> 418

<211> 70

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 418

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

Asp Thr Val Thr Ile Lys Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
 20 25 30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly
 35 40 45

Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys Ala Asp
 50 55 60

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
 65 70

<210> 419

<211> 70

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 419

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

Ser Thr Val Thr Ile Ser Cys Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
 20 25 30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly
 35 40 45

Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Val Gln Cys Asp Asp
 50 55 60

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
 65 70

<210> 420

<211> 70

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 420

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

Gly Thr Val Thr Ile Ser Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
 20 25 30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly
 35 40 45

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

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
 65 70

<210> 421

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 421

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

Ser Thr Val Thr Ile Ser Cys Trp Phe Gln
 20 25

<210> 422

<211> 43

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 422

Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Pro Ser Arg
 1 5 10 15

Phe Lys Gly Ser Gly Phe Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly
 20 25 30

Ala Gln Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
 35 40

<210> 423
 <211> 70
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 423
 Asp Pro Met Leu Thr Gln Thr Ala Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly
 1 5 10 15

 Ser Thr Val Thr Ile Ser Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
 20 25 30

 Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly
 35 40 45

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

 Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
 65 70

<210> 424
 <211> 70
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 424
 Ala Gln Gly Pro Thr Gln Thr Pro Ser Ser Val Ser Ala Ala Val Gly
 1 5 10 15

 Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
 20 25 30

 Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly
 35 40 45

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

 Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
 65 70

<210> 425

```

<211> 70
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        polypeptide"

<400> 425
Asp Pro Met Leu Thr Gln Thr Ala Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly
1          5          10          15

Ser Thr Val Thr Ile Ser Cys Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
          20          25          30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly
          35          40          45

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

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
65          70

<210> 426
<211> 70
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        polypeptide"

<400> 426
Ala Leu Val Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Glu Ala Ala Val Gly
1          5          10          15

Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
          20          25          30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly
          35          40          45

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

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
65          70

<210> 427
<211> 70

```

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 427

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

Gly	Thr	Val	Thr	Ile	Asn	Cys	Trp	Phe	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Pro
			20					25					30		

Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Gly	Val	Ser	Ser	Arg	Phe	Lys	Gly	Ser	Gly
		35					40					45			

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

Ala	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys
65					70

<210> 428

<211> 70

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 428

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

Gly	Thr	Val	Thr	Ile	Lys	Cys	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Pro
			20					25					30		

Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Gly	Val	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly
		35					40					45			

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

Ala	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys
65					70

<210> 429

<211> 70

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 429

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

Ser Thr Val Thr Ile Ser Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
20 25 30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly
35 40 45

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

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
65 70

<210> 430

<211> 70

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 430

Tyr Val Met Met Thr Gln Thr Pro Ser Ser Val Ser Glu Ala Val Gly
1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Tyr Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
20 25 30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Pro Ser Arg Phe Arg Gly Ser Gly
35 40 45

Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Met Lys Ala Glu Asp
50 55 60

Val Ala Thr Tyr Tyr Cys
65 70

<210> 431

<211> 70

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

```

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        polypeptide"

<400> 431
Asp Pro Met Leu Thr Gln Thr Ala Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly
1          5          10          15

Ser Thr Val Thr Ile Ser Cys Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
          20          25          30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly
          35          40          45

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

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
65          70

```

```

<210> 432
<211> 70
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

```

```

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        polypeptide"

<400> 432
Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly
1          5          10          15

Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
          20          25          30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly
          35          40          45

Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Val Gln Cys Asp Asp
50          55          60

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
65          70

```

```

<210> 433
<211> 70
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

```

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 433

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

Ser	Thr	Val	Thr	Ile	Ser	Cys	Trp	Phe	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Pro
			20					25					30		

Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Lys	Gly	Ser	Gly
		35					40					45			

Ser	Gly	Thr	Gln	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Asn	Gly	Val	Gln	Cys	Asp	Asp
	50						55				60				

Ala	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys
65					70

<210> 434

<211> 70

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 434

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

Ser	Thr	Val	Thr	Ile	Ser	Cys	Trp	Phe	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Pro
			20					25					30		

Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Lys	Gly	Ser	Gly
		35					40					45			

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

Ala	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys
65					70

<210> 435

<211> 70

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 435

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

Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
20 25 30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly
35 40 45

Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Val Gln Cys Asp Asp
50 55 60

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
65 70

<210> 436

<211> 70

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 436

Tyr Val Met Met Thr Gln Thr Pro Ser Ser Val Ser Glu Ala Val Gly
1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Tyr Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
20 25 30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly
35 40 45

Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Cys Asp Asp
50 55 60

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
65 70

<210> 437

<211> 70

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 437

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

Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
20 25 30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
35 40 45

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

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
65 70

<210> 438

<211> 70

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 438

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

Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
20 25 30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly
35 40 45

Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Val Gln Cys Asp Asp
50 55 60

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
65 70

<210> 439

<211> 70

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 439

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

Ser Thr Val Thr Ile Ser Cys Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
20 25 30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly
35 40 45

Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Val Gln Cys Asp Asp
50 55 60

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
65 70

<210> 440

<211> 70

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 440

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

Ser Thr Val Thr Ile Ser Cys Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
20 25 30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly
35 40 45

Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Val Gln Cys Asp Asp
50 55 60

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
65 70

<210> 441

<211> 70

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 441

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

Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Arg
 20 25 30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly
 35 40 45

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

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
 65 70

<210> 442

<211> 70

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 442

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

Ser Thr Val Thr Ile Ser Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
 20 25 30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
 35 40 45

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

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
 65 70

<210> 443

<211> 70

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 443

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

Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
 20 25 30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
 35 40 45

Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys Ala Asp
 50 55 60

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
 65 70

<210> 444

<211> 70

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 444

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

Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
 20 25 30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Pro Ser Arg Phe Arg Gly Ser Gly
 35 40 45

Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Met Lys Ala Glu Asp
 50 55 60

Val Ala Thr Tyr Tyr Cys
 65 70

<210> 445

<211> 70

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 445

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

Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
 20 25 30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Arg
 35 40 45

Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys Ala Asp
 50 55 60

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
 65 70

<210> 446
 <211> 70
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 446
 Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly
 1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
 20 25 30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly
 35 40 45

Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys Ala Asp
 50 55 60

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
 65 70

<210> 447
 <211> 70
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 447
 Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly

MD/EP 3310816 T2 2021.01.31

330

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

<210> 448
 <211> 70
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 448
Asp Pro Val Leu Thr Gln Thr Ala Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly
1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Ser Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro	20	25	30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly	35	40	45

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

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys	65	70

<210> 449
 <211> 70
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 449
Ala Ala Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Pro Val Ser Val Ala Val Gly
1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
 20 25 30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly
 35 40 45

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

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
 65 70

<210> 450

<211> 70

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 450

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

Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
 20 25 30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Pro Pro Arg Phe Lys Gly Ser Gly
 35 40 45

Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys Ala Asp
 50 55 60

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
 65 70

<210> 451

<211> 70

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 451

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

<400> 453
Asp Pro Val Leu Thr Gln Thr Ala Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly
1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Ser Cys Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
20 25 30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly
35 40 45

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

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
65 70

<210> 454

<211> 70

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 454

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

Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
20 25 30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly
35 40 45

Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Val Gln Cys Asp Asp
50 55 60

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
65 70

<210> 455

<211> 70

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 455

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

Ser Thr Val Thr Ile Ser Cys Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro

MD/EP 3310816 T2 2021.01.31

334

20

25

30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly
35 40 45

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

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
65 70

<210> 456

<211> 70

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 456

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

Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser
20 25 30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly
35 40 45

Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys Ala Asp
50 55 60

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
65 70

<210> 457

<211> 70

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 457

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

Ser Thr Val Thr Ile Ser Cys Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
20 25 30

335

Gly Thr Val Thr Ile Ser Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
20 25 30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly
 35 40 45

Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Val Gln Cys Asp Asp
 50 55 60

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
 65 70

<210> 460
 <211> 70
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 460
 Tyr Val Met Met Thr Gln Thr Pro Ser Ser Val Ser Glu Ala Val Gly
 1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Ser Cys Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
 20 25 30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly
 35 40 45

Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Val Gln Cys Asp Asp
 50 55 60

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
 65 70

<210> 461
 <211> 70
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 461
 Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly
 1 5 10 15

Ser Thr Val Thr Ile Ser Cys Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
 20 25 30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly
 35 40 45

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

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
 65 70

<210> 462

<211> 70

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 462

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

Ser Thr Val Thr Ile Ser Cys Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
 20 25 30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
 35 40 45

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

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
 65 70

<210> 463

<211> 70

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 463

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

Gly Thr Val Thr Ile Ser Cys Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
 20 25 30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly

35

40

45

Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Val Gln Cys Asp Asp
 50 55 60

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
 65 70

<210> 464

<211> 70

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 464

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

Ser Thr Val Thr Ile Ser Cys Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
 20 25 30

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

Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Pro Gly Asp
 50 55 60

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
 65 70

<210> 465

<211> 70

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 465

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

Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
 20 25 30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
 35 40 45

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

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
 65 70

<210> 466

<211> 70

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 466

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

Gly Thr Val Thr Ile Ser Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
 20 25 30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly
 35 40 45

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

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
 65 70

<210> 467

<211> 70

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 467

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

Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
 20 25 30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly
 35 40 45

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

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
 65 70

<210> 468

<211> 70

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 468

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

Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
 20 25 30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly
 35 40 45

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

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
 65 70

<210> 469

<211> 70

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 469

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

Ser Thr Val Thr Ile Ser Cys Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
 20 25 30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly
 35 40 45

Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Val Gln Cys Asp Asp
 50 55 60

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
 65 70

<210> 470

<211> 70

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 470

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

Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
 20 25 30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly
 35 40 45

Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Val Gln Cys Asp Asp
 50 55 60

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
 65 70

<210> 471

<211> 70

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 471

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

Gly Thr Val Thr Ile Ser Cys Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
 20 25 30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly
 35 40 45

Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Val Gln Cys Asp Asp

50 55 60

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
65 70

<210> 472
<211> 70
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 472
Tyr Val Met Met Thr Gln Thr Pro Ser Ser Val Ser Glu Ala Val Gly
1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Tyr Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
20 25 30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Pro Ser Arg Phe Arg Gly Ser Gly
35 40 45

Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Val Gln Cys Asp Asp
50 55 60

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
65 70

<210> 473
<211> 70
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 473
Asp Pro Met Leu Thr Gln Thr Ala Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly
1 5 10 15

Ser Thr Val Thr Ile Ser Cys Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
20 25 30

Arg Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly
35 40 45

Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Val Gln Cys Asp Asp
50 55 60

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
65 70

<210> 474
<211> 70
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 474
Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Ser Ser Lys Ser Ala Ala Val Gly
1 5 10 15

Asp Thr Val Thr Ile Lys Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
20 25 30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly
35 40 45

Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Val Gln Cys Asp Asp
50 55 60

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
65 70

<210> 475
<211> 70
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 475
Ala Ala Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Pro Val Ser Val Ala Val Gly
1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
20 25 30

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly
35 40 45

Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Val Gln Cys Asp Asp
50 55 60

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
65 70

<210> 476
<211> 94
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 476
Gln Ser Val Lys Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
1 5 10 15

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

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

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

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Leu Thr
65 70 75 80

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

<210> 477
<211> 98
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 477
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

345

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

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

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

Ala Arg

<210> 478

<211> 95

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 478

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

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

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

Lys Ala Tyr Gly Gly Thr Thr Glu Tyr Ala Ala Ser Val Lys Gly Arg
 50 55 60

Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ile Ala Tyr Leu Gln Met
 65 70 75 80

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

<210> 479

<211> 93

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 479

Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser

MD/EP 3310816 T2 2021.01.31

346

```

1              5              10              15

Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met His Trp Val
      20              25              30

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

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

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

Leu Arg Ala Glu Asp Met Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
      85              90

<210> 480
<211> 95
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
      polypeptide"

<400> 480
Glu Leu Val Met Thr Gln Thr Pro Ser Ser Val Ser Ala Ala Val Gly
1              5              10              15

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Thr Gly Val Gln Cys
65              70              75              80

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

<210> 481
<211> 95
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

```

```

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        polypeptide"

<400> 481
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 Gln Ser Ile Ser Ser Trp
          20          25          30

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

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu 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 Asn Ser Tyr Ser
          85          90          95

<210> 482
<211> 95
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        polypeptide"

<400> 482
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 Gln Ser Ile Ser Ser Trp
          20          25          30

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

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

```

<210> 483
 <211> 91
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

 <400> 483
 Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Phe Ser Ala Ser Thr Gly Asp Arg Val
 1 5 10 15

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

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

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

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

 Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ser Tyr
 85 90

<210> 484
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

 <400> 484
 Glu Leu Val Met Thr Gln Thr Pro Ser Ser Val Ser Ala Ala Val Gly
 1 5 10 15

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Thr Gly Val Gln Cys
65 70 75 80

Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Val Tyr Gly Tyr Ser Phe
85 90 95

Asp Asp Gly Ile Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 485

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 485

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

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

Tyr Tyr Ala Ser Thr 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 Cys
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Val Tyr Gly Tyr Ser Phe
85 90 95

Asp Asp Gly Ile Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 486

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 486

MD/EP 3310816 T2 2021.01.31

350

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

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

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

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

Gly Ser Arg Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln
65 70 75 80

Cys Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Gly Tyr Ala Ala Ala
85 90 95

Ser Tyr Arg Thr Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

<210> 487

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 487

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

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

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

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

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

Cys Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Gly Tyr Ala Ala Ala
85 90 95

Ser Tyr Arg Thr Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 488

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 488

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

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

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

Phe Ala Ala Ser Lys Leu Ala Ser Trp Val Pro Lys Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Arg Ser Gly Ile Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Cys
 65 70 75 80

Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Phe Cys Leu Gly Val Tyr Ser Ile Ser Thr
 85 90 95

Asp Asp Gly Ala Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
 100 105 110

<210> 489

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 489

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

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

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

```

          35              40              45

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Val Tyr Ser Ile Ser Thr
              85              90              95

Asp Asp Gly Ala Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
      100              105              110

<210> 490
<211> 112
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
      polypeptide"

<400> 490
Glu Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Ser Ser Val Ser Ala Ala Val Gly
1              5              10              15

Asp Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Val
      20              25              30

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

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

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

Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Thr Asn Tyr Gly Thr Ser Ser
      85              90              95

Ser Asn Tyr Gly Phe Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
      100              105              110

```

```

<210> 491
<211> 112
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

```

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 491

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

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

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

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

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

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

Ser	Asn	Tyr	Gly	Phe	Ala	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys
			100					105					110		

(56) Referințe bibliografice citate în raportul de documentare:

- WO-A1-2005/016950
- LYON ROBERT P ET AL: "Chapter 6: CONJUGATION OF ANTICANCER DRUGS THROUGH ENDOGENOUS MONOCLONAL ANTIBODY CYSTEINE RESIDUES", METHODS IN ENZYMOLOGY, ACADEMIC PRESS, US, vol. 502, 1 January 2012 (2012-01-01), pages 123-138, XP008157545, ISSN: 0076-6879, DOI: 10.1016/B978-0-12-416039-2.00006-9
- POPKOV M ET AL: "Rabbit Immune Repertoires as Sources for Therapeutic Monoclonal Antibodies: The Impact of Kappa Allotype-correlated Variation in Cysteine Content on Antibody Libraries Selected by Phage Display", JOURNAL OF MOLECULAR BIO, ACADEMIC PRESS, UNITED KINGDOM, vol. 325, no. 2, 10 January 2003 (2003-01-10), pages 325-335, XP004457536, ISSN: 0022-2836, DOI: 10.1016/S0022-2836(02)01232-9
- WO-A1-2008/136694
- WO-A1-2008/144757
- WO-A1-2011/156328
- WO-A1-2014/031476
- WO-A1-2014/033074
- WO-A2-2006/017759

(57) Revendicări:

1. O metodă pentru generarea unei imunoglobuline conjugate, metoda cuprinzand:
decaparea unei cisteine în poziția de aminoacizi 80 ("Cys80") într-o regiune variabilă a lanțului ușor al unei imunoglobuline derivate de la iepure, Cys80 bazată pe sistemul de numerotare Kabat sau Chothia, în care imunoglobulina cuprinde o regiune variabilă a lanțului greu și regiunea variabilă a lanțului ușor; și

conjugarea unui compus reactiv la tiol cu Cys80, în care compusul reactiv la tiol cuprinde o grupare reactivă la tiol.

2. Metoda în conformitate cu revendicarea 1, în care decaparea cuprinde incubarea imunoglobulinei cu un tampon de reducere urmată de incubarea imunoglobulinei cu un tampon oxidant.

3. Metoda în conformitate cu revendicarea 2, în care metoda mai cuprinde imobilizarea imunoglobulinei pe o matrice înainte de incubarea cu tamponul de reducere și eluarea imunoglobulinei din matrice după incubarea cu tamponul oxidant.

4. Metoda în conformitate cu oricare dintre revendicările precedente, în care

(a) compusul reactiv la tiol este atașat la un agent funcțional, în care agentul funcțional cuprinde un fluorofor, colorant fluorescent, polipeptidă, imunoglobulină, antibiotic, acid nucleic, radionuclid, linker chimic, moleculă mică, chelator, lipidă sau medicament și/sau

(b) compusul reactiv la tiol este legat de un al doilea compus reactiv la tiol, al doilea compus reactiv la tiol fiind legat de o a doua imunoglobulină având a doua regiune variabilă a lanțului greu și a doua regiune variabilă a lanțului ușor, a doua regiune variabilă a lanțului ușor având o cisteină în poziția de aminoacizi 80 ("Cys80²"), Cys80² bazat pe sistemul de numerotare Kabat sau Chothia, în care al doilea compus reactiv la tiol cuprinde o a doua grupare reactivă la tiol legată de Cys80² și/sau

(c) Cys80 este neimperecheat și/sau

(d) metoda mai cuprinde substituția unui aminoacid în poziția 83 cu un reziduu de aminoacizi altul decât Phe, Lys sau Cys, poziția 83 pe baza sistemului de numerotare Kabat sau Chothia.

5. O metodă pentru generarea unei molecule care leagă antigenul, metoda cuprinzând incubarea unei prime imunoglobuline conjugate cu o a doua imunoglobulină conjugată pentru a genera molecula care leagă antigenul, în care:

prima imunoglobulină conjugată cuprinde o primă regiune variabilă a lanțului greu și o primă regiune variabilă a lanțului ușor, prima regiune variabilă a lanțului ușor având o cisteină în poziția 80 ("Cys80¹") în care Cys80¹ este conjugat la un prim compus reactiv la tiol care cuprinde o primă

grupare reactivă la tiol, și în care imunoglobulină este derivată de la iepure și Cys80¹ se bazează pe sistemul de numerotare Kabat sau Chothia; și

a doua imunoglobulină conjugată cuprinde o a doua regiune variabilă a lanțului greu și o a doua regiune variabilă a lanțului ușor, a doua regiune variabilă a lanțului ușor având o cisteină în poziția 80 ("Cys80²") în care Cys80² este conjugat cu un al doilea compus reactiv la tiol care cuprinde o a doua grupare reactivă la tiol, și în care imunoglobulină este derivată de la iepure și Cys80² se bazează pe sistemul de numerotare Kabat sau Chothia.

6. Metoda în conformitate cu revendicarea 5, în care

(a) Cys80¹, Cys80² sau ambele sunt desperecheate, și/sau

(b) metoda mai cuprinde, înainte de etapa de incubare,

decaparea Cys80¹, Cys80² sau ambele; și

conjugarea unui prim compus reactiv la tiol cu Cys80¹, unui al doilea compus reactiv la tiol cu Cys80² sau ambii, în care primul compus reactiv la tiol cuprinde o primă grupare reactivă la tiol și al doilea compus reactiv la tiol cuprinde o a doua grupare reactivă la tiol.

7. Metoda în conformitate cu oricare dintre revendicările de la 5 până la 6, în care

(a) primul compus reactiv la tiol cuprinde în plus un prim agent funcțional, al doilea compus reactiv la tiol cuprinde în plus un al doilea agent funcțional, sau ambii, și/sau

(b) prima imunoglobulină este un prim Fab, a doua imunoglobulină este un al doilea Fab, sau ambele, și/sau

(c) metoda mai cuprinde substituția unui aminoacid în poziția 83 a primei regiuni variabile a lanțului ușor cu un reziduu de aminoacid altul decât Phe, Lys sau Cys, substituția unui aminoacid în poziția 83 a celei de-a doua regiuni variabile a lanțului ușor cu un reziduu de aminoacid altul decât Phe, Lys sau Cys sau ambele.

8. Molecula de legare a antigenului produsă conform metodei în conformitate cu oricare dintre revendicările de la 5 până la 7.

9. O imunoglobulină derivată de la iepure care cuprinde o regiune variabilă a lanțului greu și o regiune variabilă a lanțului ușor, regiunea variabilă a lanțului ușor având o cisteină în poziția 80 ("Cys80"), în care Cys80 este nepereche și un aminoacid altul decât Phe, Lys, sau Cys la poziția 83, și în care Cys80 și poziția 83 se bazează pe sistemul de numerotare Kabat sau Chothia.

10. Imunoglobulina în conformitate cu revendicarea 9, în care Cys80 este decapat.

11. Imunoglobulina în conformitate cu revendicarea 9 sau 10, în care:

(A) imunoglobulina se leagă imunospecific la CA9 uman și cuprinde:

a. o regiune variabilă a lanțului greu cuprinzând aminoacizii 20-141 din xil55D5HC (SEQ ID NO:52) și o regiune variabilă a lanțului ușor cuprinzând aminoacizii 20-130 din xil55D5LC (SEQ ID NO:78);

b. o regiune variabilă a lanțului greu, cuprinzând din aminoacizii 20-144 din zul55D5HC (SEQ ID NO:54) și o regiune variabilă a lanțului ușor, cuprinzând din aminoacizii 20-130 din zul55D5LC-3 (SEQ ID NO:84), zul55D5LC-4 (SEQ ID NO:86), zul55D5LC-5 (SEQ ID NO:88), zul55D5LC-6 (SEQ ID NO:90), zul55D5LC-7 (SEQ ID NO:92), zul55D5LC-huVK2-40 (SEQ ID NO:96), zul55D5LC-huVK4-1 (SEQ ID NO:100), zul55D5LC-huVK6-21 (SEQ ID NO:102), zul55D5LC-huVK6D-41 (SEQ ID NO:104); sau zul55D5LC-huVK7-3-Glu81 (SEQ ID NO:106);

c. o regiune variabilă a lanțului greu cuprinzând aminoacizii 20-138 din xi1E4HC (SEQ ID NO:58) și o regiune variabilă a lanțului ușor cuprinzând aminoacizii 20-130 din xi1E4LC (SEQ ID NO:110);

d. o regiune variabilă a lanțului greu cuprinzând aminoacizii 20-140 din zu1E4HC (SEQ ID NO:60) și o regiune variabilă a lanțului ușor cuprinzând aminoacizii 20-130 din zu1E4LC-CXXA (SEQ ID NO:114);

e. o regiune variabilă a lanțului greu cuprinzând aminoacizii 20-142 din xi166B3HC (SEQ ID NO:74) și o regiune variabilă a lanțului ușor cuprinzând aminoacizii 20-130 din xi166B3LC (SEQ ID NO:132); sau

f. o regiune variabilă a lanțului greu cuprinzând aminoacizii 20-145 din zu166B3HC (SEQ ID NO:76) și o regiune variabilă a lanțului ușor cuprinzând aminoacizii 20-130 din zu166B3LC-CXXA (SEQ ID NO:136), sau

(B) imunoglobulina se leagă imunospecific la CA9 uman și cuprinde:

a. un lanț greu CDR1, CDR2 și CDR3 al xil55D5HC așa cum este prezentat în SEQ ID NO:146, 148 și respectiv 150 și un lanț ușor CDR1, CDR2 și CDR3 al xil55D5LC așa cum este prezentat în SEQ ID NO:224, 226 și, respectiv, 228;

b. un lanț greu CDR1, CDR2 și CDR3 al zu155D5HC așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:152, 154 și respectiv 156 și un lanț ușor CDR1, CDR2 și CDR3 al zu155D5LC-3 așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:242, 244 și respectiv 246, zu155D5LC-4 așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:248, 250 și respectiv 252, zu155D5LC-5 așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:254, 256 și respectiv 258, respectiv, zu155D5LC-6 așa cum este prezentat ca SEQ ID NR: 260, 262 și respectiv 264, zu155D5LC-7 așa cum este prezentat ca SEQ ID NR: 266, 268 și respectiv 270, zu155D5LC-huVK2-40 așa cum este prezentat ca SEQ ID NO 278, 280 și, respectiv, 282, zu155D5LC-huVK4-1, așa cum este prezentat ca SEQ ID NO 290, 292 și respectiv 294, zu155D5LC-huVK6-21, așa cum este prezentat ca SEQ ID NO 296, 298 și 300, respectiv, zu155D5LC-huVK6D-41 așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:302, 304 și respectiv 306; sau zu155D5LC-huVK7-3-Glu81 așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:308, 310 și respectiv 312;

c. un lanț greu CDR1, CDR2 și CDR3 al xi1E4HC așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:164, 166 și respectiv 168 și un lanț ușor CDR1, CDR2 și CDR3 al xi1E4LC așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:320, 322 și, respectiv, 324;

d. un lanț greu CDR1, CDR2 și CDR3 al zu1E4HC, așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:170, 172 și respectiv 174, și un lanț ușor CDR1, CDR2 și CDR3 al zu1E4LC-CXXA așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:332, 334 și, respectiv, 336;

e. un lanț greu CDR1, CDR2 și CDR3 al xi166B3HC așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:212, 214 și respectiv 216 și un lanț ușor CDR1, CDR2 și CDR3 al xi166B3LC așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:386, 388, respectiv 390; sau

f. un lanț greu CDR1, CDR2 și CDR3 al zu166B3HC, așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:218, 220 și respectiv 222, și un lanț ușor CDR1, CDR2 și CDR3 al zu166B3LC-CXXA, așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:398, 400 și, respectiv, 402, sau

(C) imunoglobulina se leagă imunospecific la TEM1 uman și cuprinde o regiune variabilă a lanțului greu cuprinzând aminoacizii 20-139 din xi1-55-2HC (SEQ ID NO:56) și o regiune variabilă a lanțului ușor cuprinzând aminoacizii 20-129 din xi1-55- 2LC (SEQ ID NO:108) sau

(D) imunoglobulina se leagă imunospecific la TEM1 uman și cuprinde un lanț greu CDR1, CDR2 și CDR3 al xi1-55-2HC, așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:158, 160 și respectiv 162, și un lanț ușor CDR1, CDR2, și CDR3 al xi1-55-2LC așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:314, 316 și respectiv 318, sau

(E) imunoglobulina se leagă imunospecific de mezotelina umană și cuprinde:

a. o regiune variabilă a lanțului greu cuprinzând aminoacizii 20-142 din xi33011HC (SEQ ID NO:62) și o regiune variabilă a lanțului ușor cuprinzând aminoacizii 20-131 din xi33011LC (SEQ ID NO:116);

b. o regiune variabilă a lanțului greu cuprinzând aminoacizii 20-145 din zu33011HC (SEQ ID NO:64) și o regiune variabilă a lanțului ușor cuprinzând aminoacizii 20-131 din zu33011LC-CXXA (SEQ ID NO:120) sau zu33011LC-CXXI (SEQ ID NO:122);

c. o regiune variabilă a lanțului greu cuprinzând aminoacizii 20-137 din xi324O5HC (SEQ ID NO:66) și o regiune variabilă a lanțului ușor cuprinzând aminoacizii 20-127 din xi324O5LC (SEQ ID NO:124);

d. o regiune variabilă a lanțului greu cuprinzând aminoacizii 20-137 din xi178F16HC (SEQ ID NO:68) și o regiune variabilă a lanțului ușor cuprinzând aminoacizii 20-127 din xi178F16LC (SEQ ID NO:126);

e. o regiune variabilă a lanțului greu cuprinzând aminoacizii 20-132 din xi237N18HC (SEQ ID NO:70) și o regiune variabilă a lanțului ușor cuprinzând aminoacizii 20-127 din xi237N18LC (SEQ ID NO:128); sau

f. o regiune variabilă a lanțului greu cuprinzând aminoacizii 20-137 din xi383I18HC (SEQ ID NO:72) și o regiune variabilă a lanțului ușor cuprinzând aminoacizii 20-127 din xi383I18LC (SEQ ID NO:130), sau

(F) imunoglobulina se leagă imunospecific de mezotelina umană și cuprinde:

a. un lanț greu CDR1, CDR2 și CDR3 al xi33011HC așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:176, 178 și respectiv 180, și un lanț ușor CDR1, CDR2 și CDR3 al xi33011LC așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:338, 340 și respectiv, 342;

b. un lanț greu CDR1, CDR2 și CDR3 al zu33011HC, așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:182, 184 și respectiv 186, și un lanț ușor CDR1, CDR2 și CDR3 al zu33011LC-CXXA, așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:350, 352 și respectiv 354 sau zu33011LC-CXXI așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:356, 358 și respectiv, 360;

c. un lanț greu CDR1, CDR2 și CDR3 al xi324O5HC așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:188, 190 și respectiv 192 și un lanț ușor CDR1, CDR2 și CDR3 al xi324O5LC așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:362, 364 și, respectiv, 366;

d. un lanț greu CDR1, CDR2 și CDR3 al xi178F16HC așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:194, 196 și respectiv 198 și un lanț ușor CDR1, CDR2 și CDR3 al xi178F16LC așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:368, 370 și, respectiv, 372;

e. un lanț greu CDR1, CDR2 și CDR3 al xi237N18HC așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:200, 202 și respectiv 204 și un lanț ușor CDR1, CDR2 și CDR3 al xi237N18LC așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:374, 376 și, respectiv, 378; sau

f. un lanț greu CDR1, CDR2 și CDR3 al xi383I18HC așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:206, 208 și respectiv 210 și un lanț ușor CDR1, CDR2 și CDR3 al xi383I18LC așa cum este prezentat ca SEQ ID NO:380, 382, respectiv 384.

12. O imunoglobulină conjugată care cuprinde:

imunoglobulina în conformitate cu oricare dintre revendicările de la 9 până la 11, în care cisteina din poziția 80 este conjugată cu un compus reactiv la tiol, compusul reactiv la tiol cuprinzând o grupare reactivă la tiol.

13. Imunoglobulina conjugată în conformitate cu revendicarea 12, în care compusul reactiv la tiol mai cuprinde un agent funcțional, în care agentul funcțional cuprinde un fluorofor, colorant fluorescent, polipeptidă, imunoglobulină, antibiotic, acid nucleic, radionuclid, linker chimic, moleculă mică, chelator, lipidă, sau medicament.

14. O imunoglobulină mezotelină conjugată pentru utilizare într-o metodă de tratare a cancerului la un subiect, în care imunoglobulina mezotelină conjugată cuprinde:

imunoglobulina în conformitate cu revendicarea 11(E) sau 11(F) și un compus reactiv la tiol care cuprinde o grupare reactivă la tiol, un linker și un agent funcțional, în care agentul funcțional cuprinde un fluorofor, vopsea fluorescentă, polipeptidă, imunoglobulină, antibiotic, acid nucleic, radionuclid, linker chimic, moleculă mică, chelator, lipidă sau medicament.

15. Imunoglobulina mezotelină conjugată pentru utilizare în conformitate cu revendicarea 14, în care agentul funcțional este auristatina F.

16. O moleculă care leagă antigenul cuprinzând:

o primă imunoglobulină conjugată cuprinzând o primă regiune variabilă a lanțului greu și o primă regiune variabilă a lanțului ușor, prima regiune variabilă a lanțului ușor având o cisteină în poziția 80 ("Cys80¹"), în care Cys80¹ este conjugat cu un prim compus reactiv la tiol care cuprinde o primă grupare reactivă la tiol și în care imunoglobulina este derivată de la iepure și Cys80¹ se bazează pe sistemul de numerotare Kabat sau Chothia și o a doua imunoglobulină conjugată cuprinzând o a doua regiune variabilă a lanțului greu și o a doua regiune variabilă a lanțului ușor, a doua regiune variabilă a lanțului ușor având o cisteină în poziția 80 ("Cys80²") în care Cys80² este conjugat la un al doilea compus reactiv cu tiol cuprinzând o a doua grupare reactivă cu tiol și în care imunoglobulina este derivată de la iepure și Cys80² se bazează pe sistemul de numerotare Kabat sau Chothia.

17. Molecula care leagă antigenul în conformitate cu revendicarea 16, în care

(a) Cys80¹, Cys80² sau ambele sunt deseperecheate, și/sau

(b) aminoacidul din poziția 83 a primei imunoglobuline, aminoacidul în poziția 83 a celei de-a doua imunoglobuline sau ambele, este un reziduu de aminoacid, altul decât Phe, Lys sau Cys, în care poziția 83 se bazează pe sistemul de numerotare Kabat sau Chothia și/sau

(c) primul compus reactiv la tiol mai cuprinde un prim agent funcțional, al doilea compus reactiv la tiol mai cuprinde un al doilea agent funcțional, sau ambii, în care primul și al doilea agent funcțional cuprinde un fluorofor, vopsea fluorescentă, polipeptidă, imunoglobulină, antibiotic, nucleic acid, radionuclid, linker chimic, moleculă mică, chelator, lipidă sau medicament și/sau

(d) prima imunoglobulină, a doua imunoglobulină sau ambele sunt un Fab.

18. Molecula de acid nucleic care codifică imunoglobulina în conformitate cu oricare dintre revendicările de la 9 până la 11.

19. Celulă gazdă cuprinzând molecula de acid nucleic în conformitate cu revendicarea 18.

A ID: IGV132+01 A2VITQCEFFVBAFVGGTGTINCCQASQSVTDNWLWVQONTGQEPKLLIYDASKLAGEVFRPFGSGSGTQFTITISGVQCDDRAATVYQ2G5YVSS6NY (SEQ ID NO:403)
 hu-Konsens DICTQSPSTLSASVGDVTTICRA3Q37SS--WLAWYQCKPQKAPKLLIYDASLESVPSRFGSGSGTFTITISGVQCDDRAATVYQ2G5YVSS6NY (SEQ ID NO:404)
 Consensus LQQS S LGA VG VTI C AQQX WLAWYQCKPQ PHLLAYCAS L EGVPSRFGSGSGT FTITIS LQ DD ATYVCO S (SEQ ID NO:405)

B ID: IGV132+01 --DPVAPTVLEFFPPAADQVAGTGTIVCVAMKYPD--DVTVTWVVGTTOTGTENSNTPQKASADCTVNLSSZITITSTQYNHKKRYTCKVTQ9--TISVYQ3FNRGDC (SEQ ID NO:406)
 hu-Konsens RTVAAPSVTIFPPSDEQLKSGTASVVCILLNNEFYERKAQVOMVTRALQSGNSQEEVTEQDSKSTYSLSSTLTISADYERKNKVVACQVTHDGLSEPTNSFNRGEC (SEQ ID NO:406)
 Consensus APSV IPEZA IQL SGI SIVCL N FEP D V W VD QS S T Q S D TY LESTITLS Y HK Y C VT SS V SENRQDC (SEQ ID NO:406)

FIG. 1

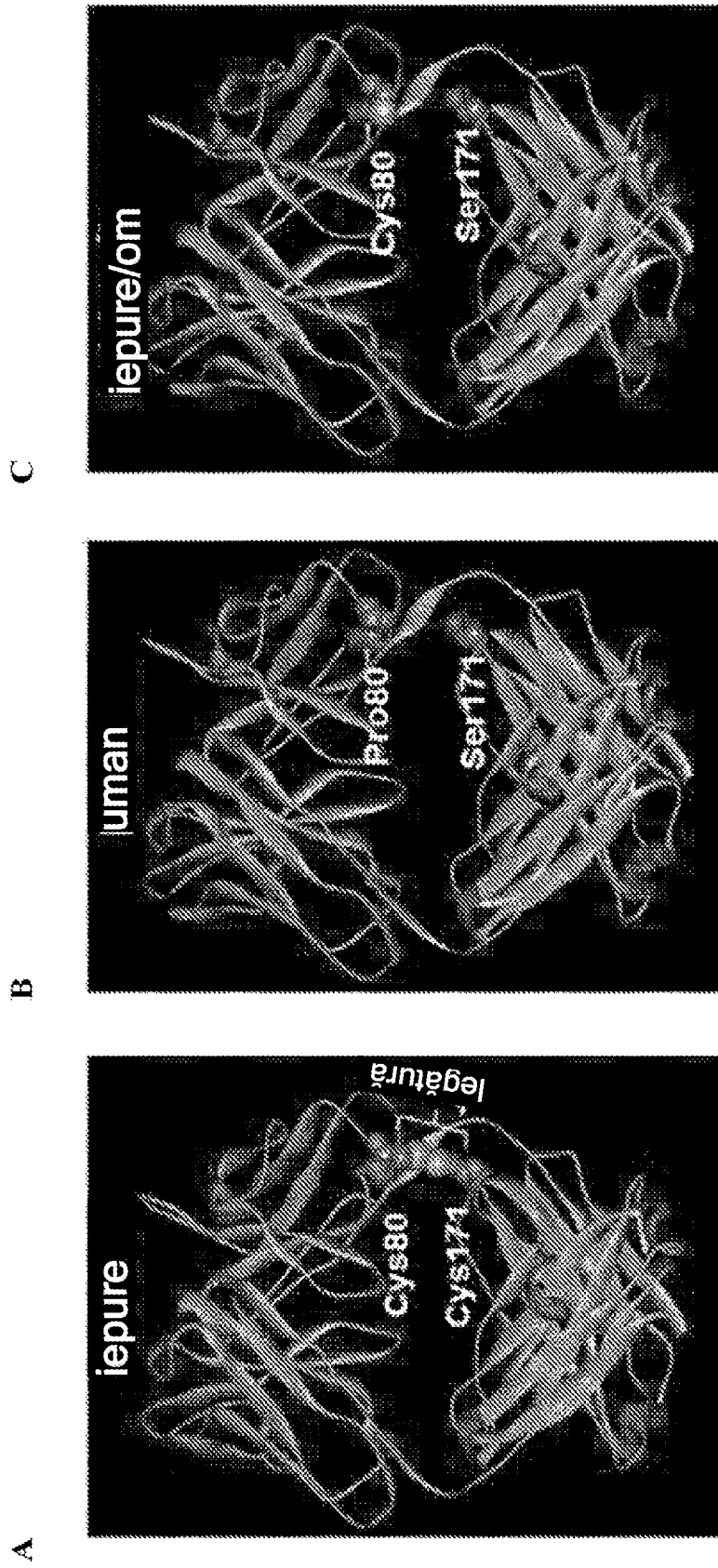
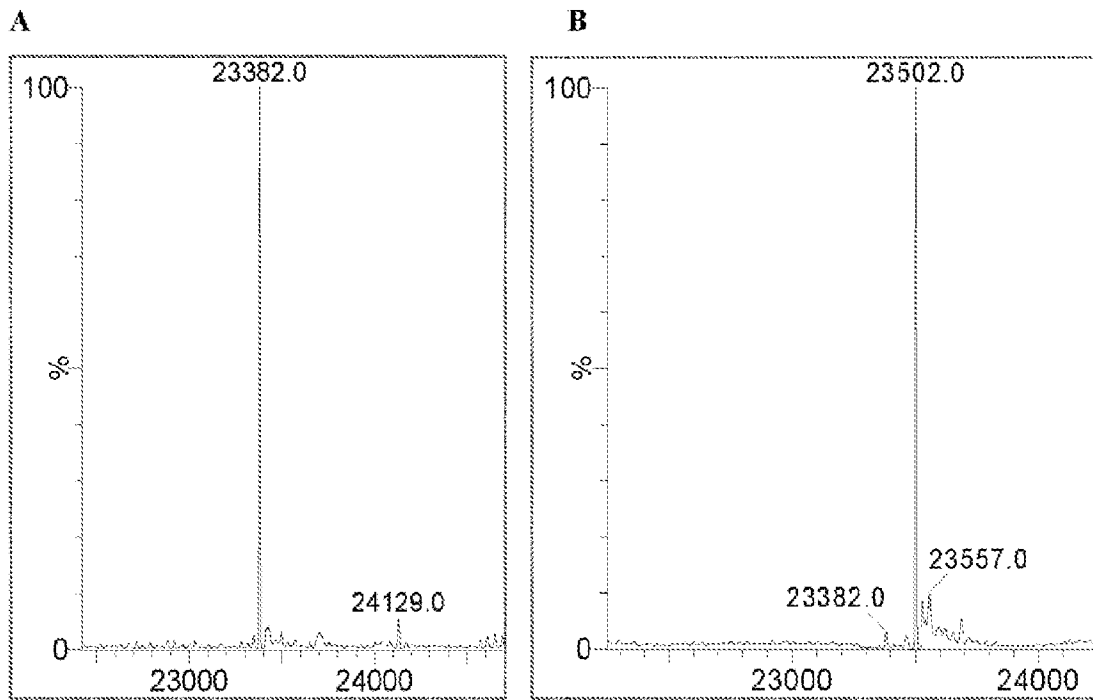


FIG. 2

[illegible]

FIG. 4



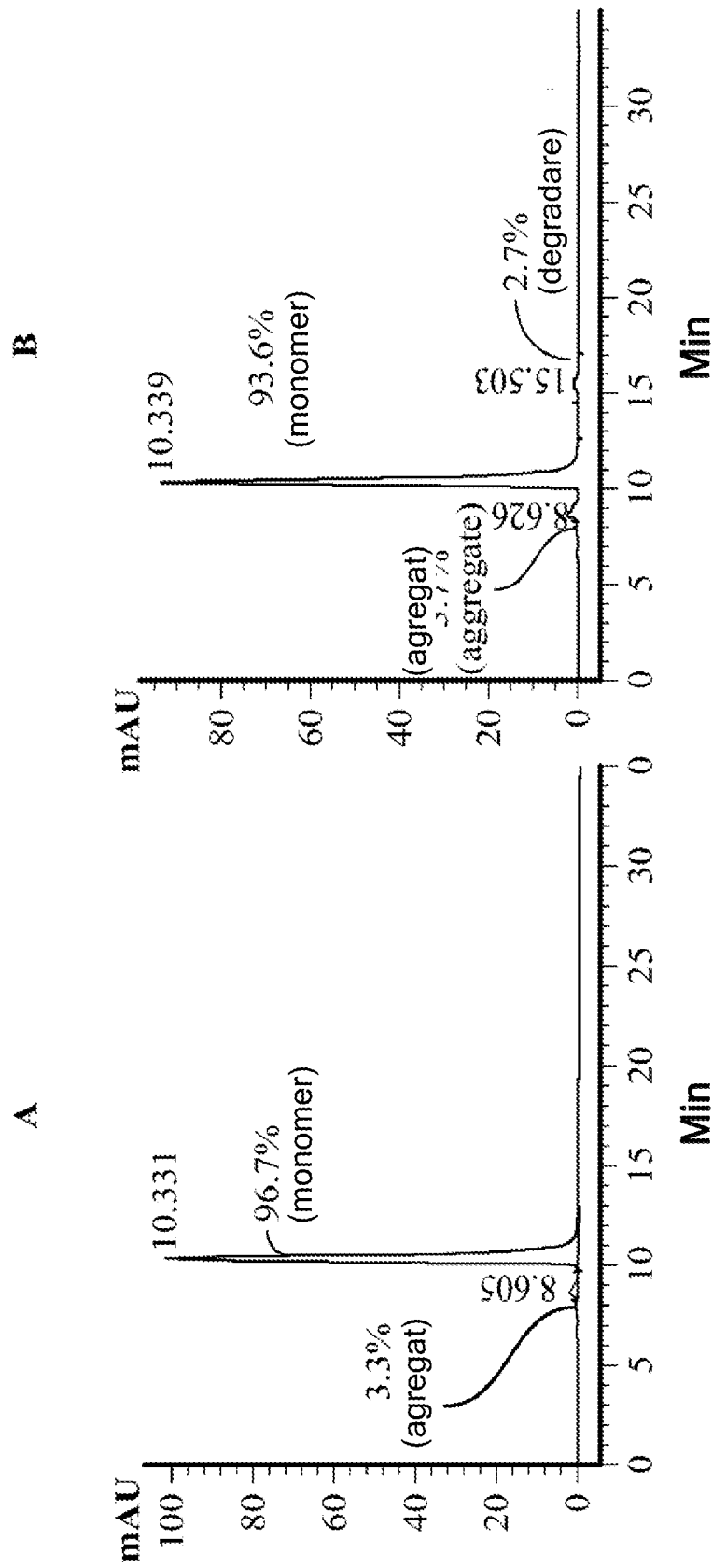


FIG. 5

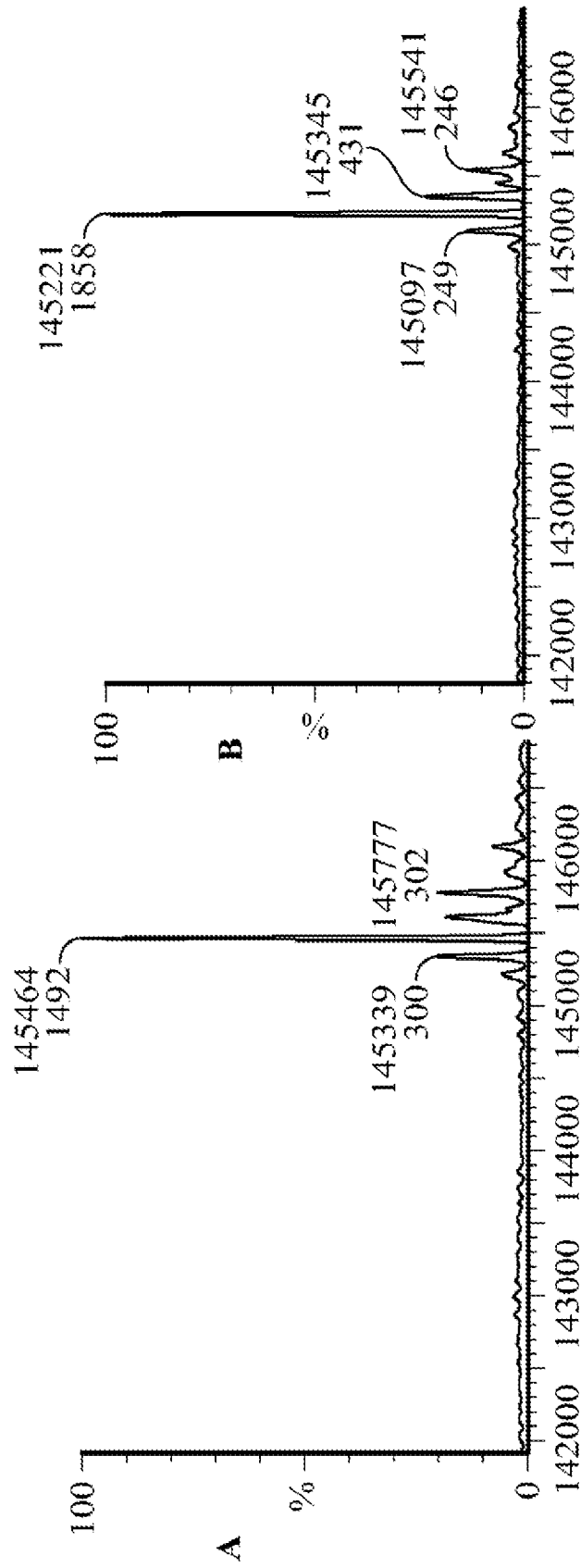


FIG. 6

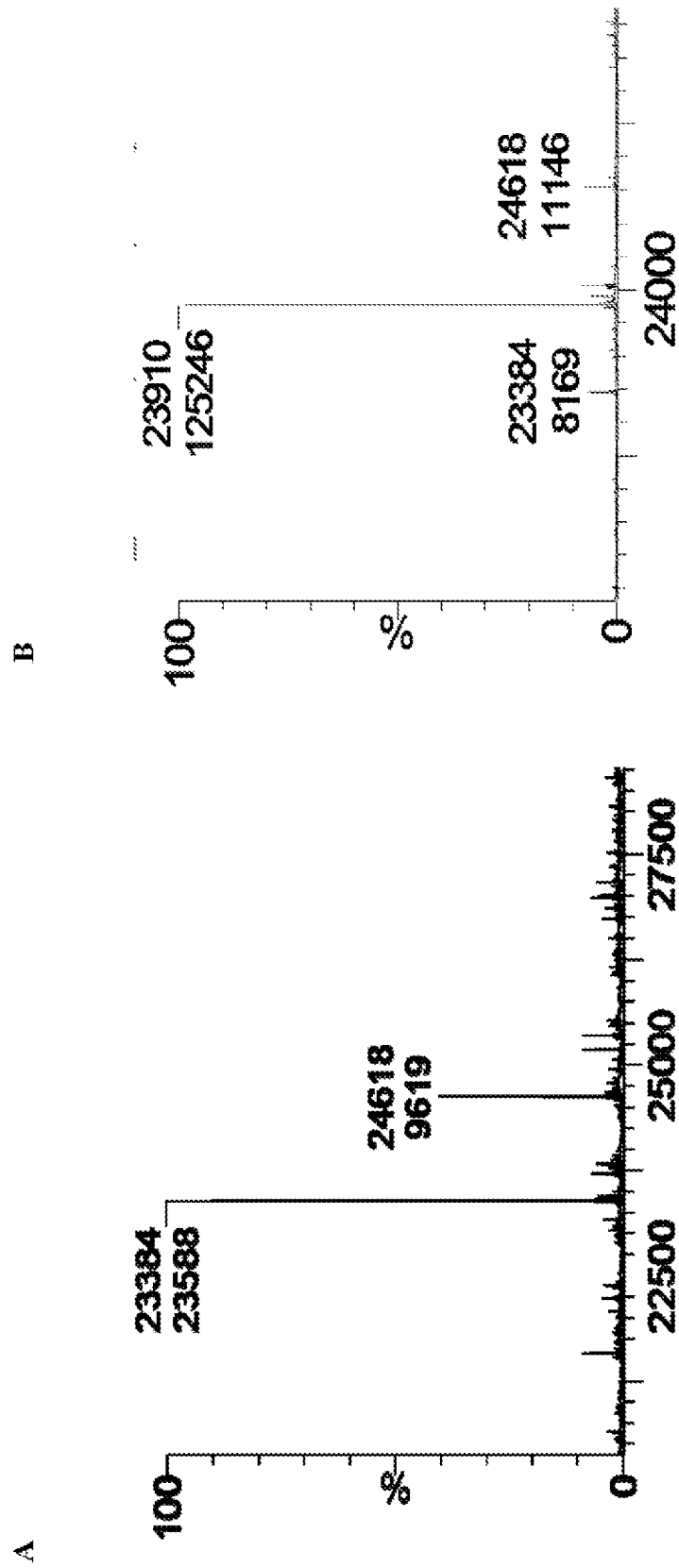


FIG. 7


```

15003-VH <-----FW1-----> <CR1> <-----FW2-----> <-----CDR2-----> <-----FW3-----> (SEQ ID NO:476)
-CQVRSQGLVTECTPLTCTCTVSGSLN SYAMI WYQAPGCGRIEYIG EITP---GCTTYVASNAKS RFTTSR--TSTVVLKTRPTTETDNTATPCAR (SEQ ID NO:477)
IGHV3-44*04 CQQLV...G..Q..GS.R.S.SA...TFS ...H .....E...YS A.SSN---S....DSV.. .....DNSEN.IY.QMSISRA....V.Y.. (SEQ ID NO:478)
IGHV3-49*04 -----G..Q..RS.R.S.A...TFS Q...S .....K...WV. ...RSKAY....E..ASV.. .....DPSKSTAY.QMSISRA....V.Y.T. (SEQ ID NO:479)
IGHV3-64*01 -----G..Q..GS.R.S.AA...TFS ...H .....K...VS A.SSN---S....NSV.. .....DNSEN.IY.QMSISRA..M.V.Y... (SEQ ID NO:479)

15003-VL <-----FW1-----> <CDR1-----> <-----FW2-----> <-----CDR2-----> <-----FW3-----> (SEQ ID NO:480)
EIVMTQTPSSVSAAGGVSTINC QASQSISSVLA WYQKPGCPPEHLIY VASTLAS GVPSRFTNGSSSGSTFTTITGVCQCDAAATVC LGVYGVG (SEQ ID NO:481)
IGHV1-5*03 EQQ...S..TL..S..DR...T. R.....W.. .....KA..... R..S.E. ....S.....SSL.F..F..... QQYNS.. (SEQ ID NO:482)
IGHV1-5*01 EQQ...S..TL..S..DR...T. R.....W.. .....KA..... D..S.E. ....S.....SSL.F..F..... QQYNS.. (SEQ ID NO:483)
IGHV1-8*01 -----S...P..ST.DR...T. R...C..... R.....KA..... A....Q. ....S.....D.....SSL.SS.F..... QQV.S.- (SEQ ID NO:483)

```

FIG. 8

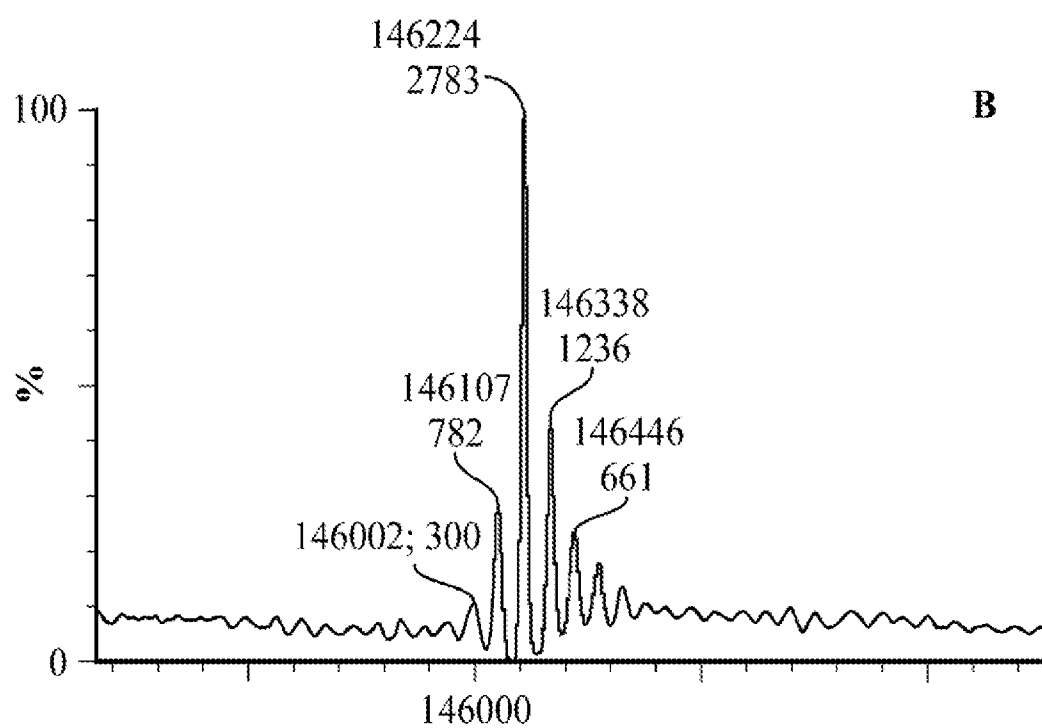
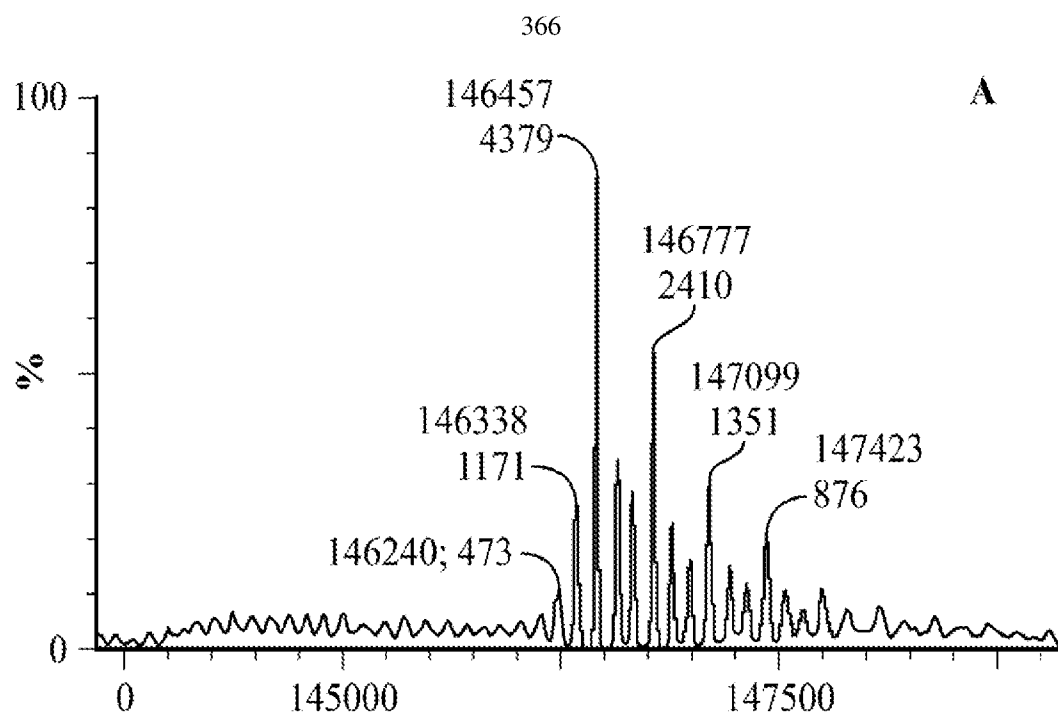
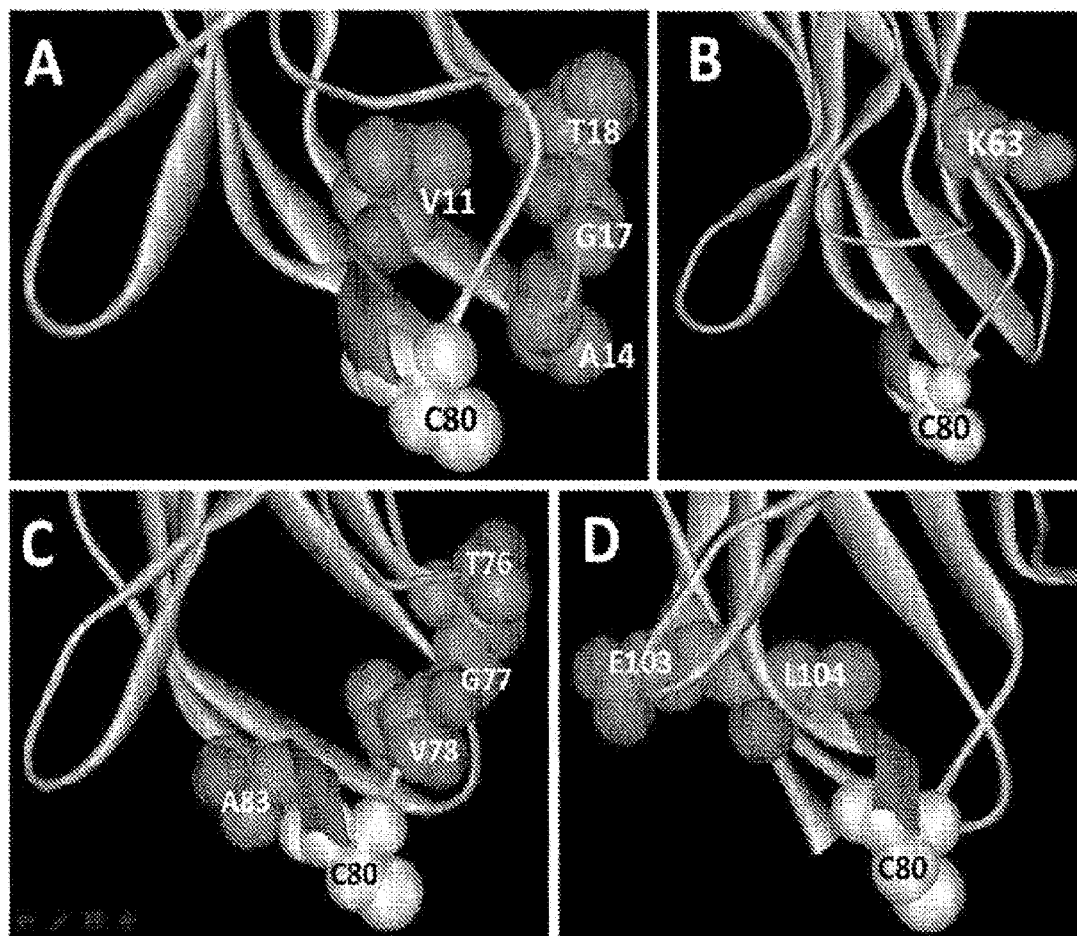


FIG. 9

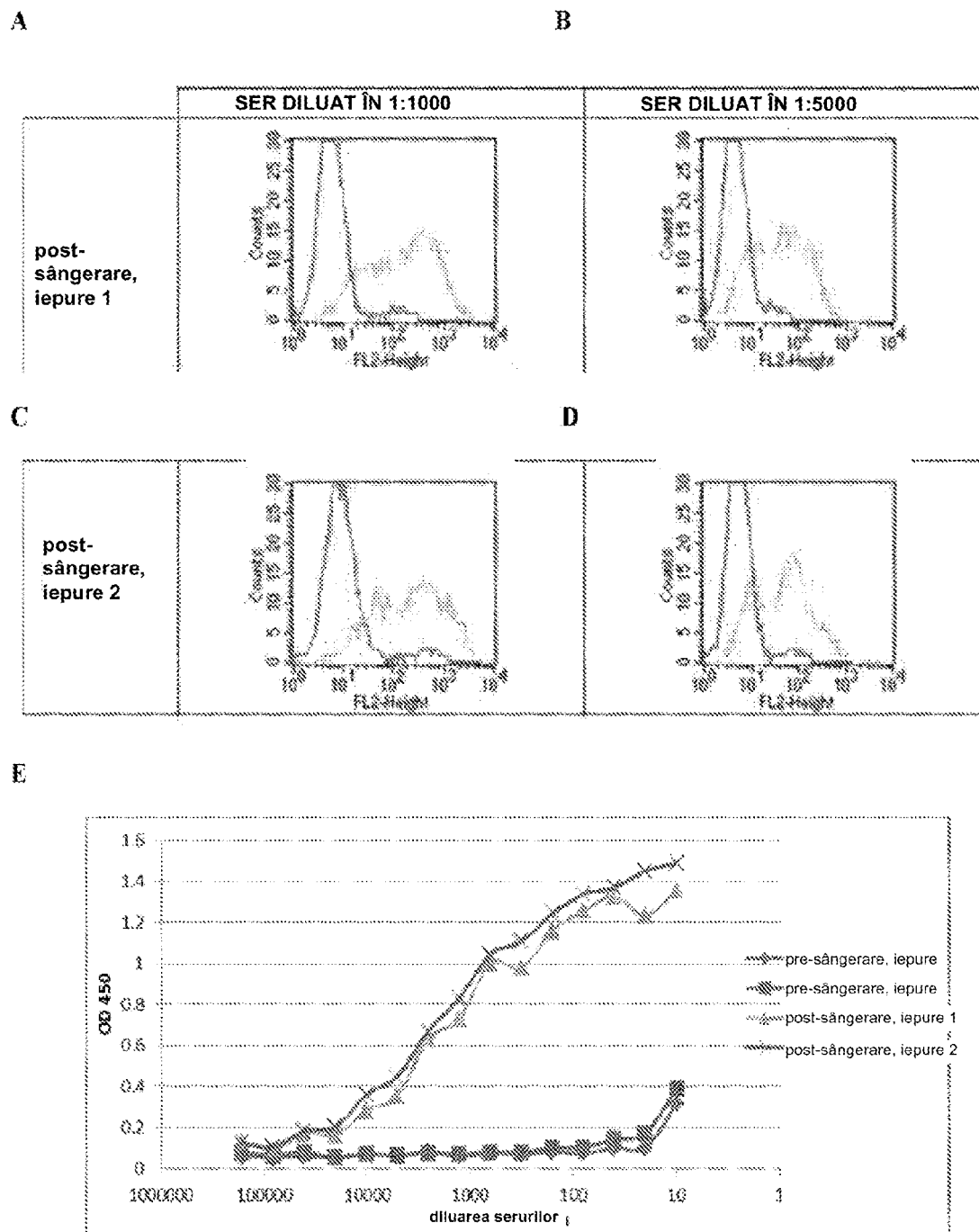
FIG. 10



[illegible]

FIG. 11

FIG. 12



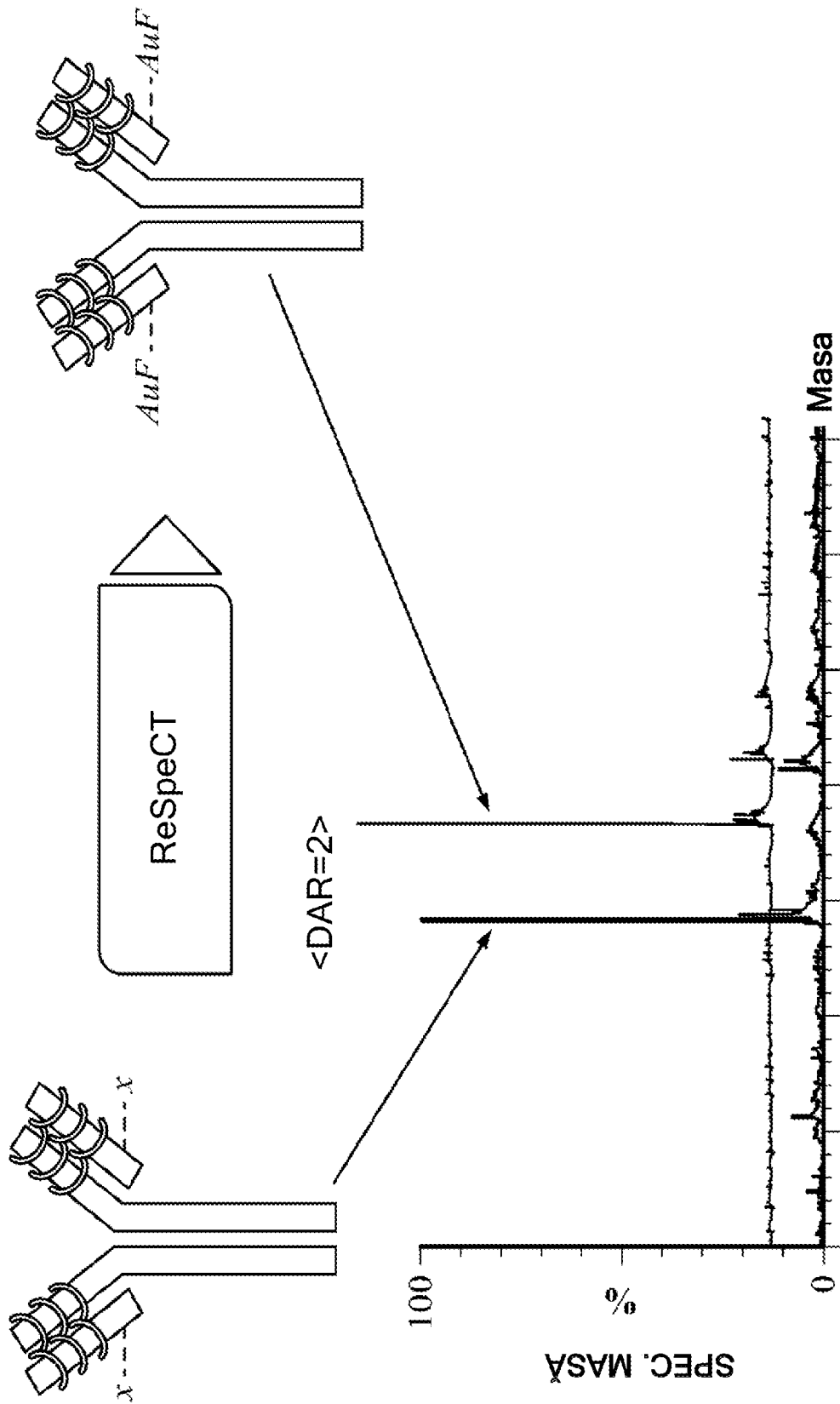
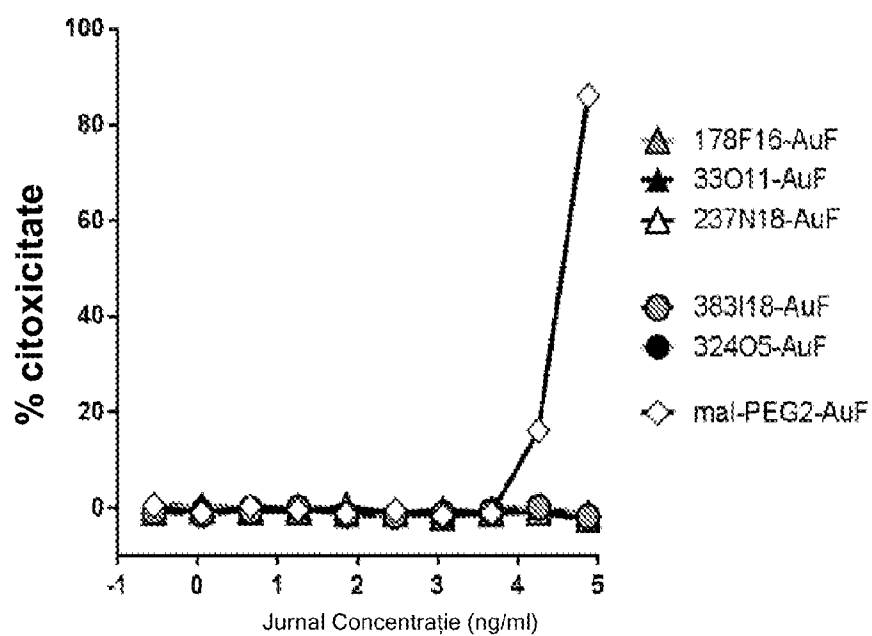


FIG. 13

FIG. 14

A



B

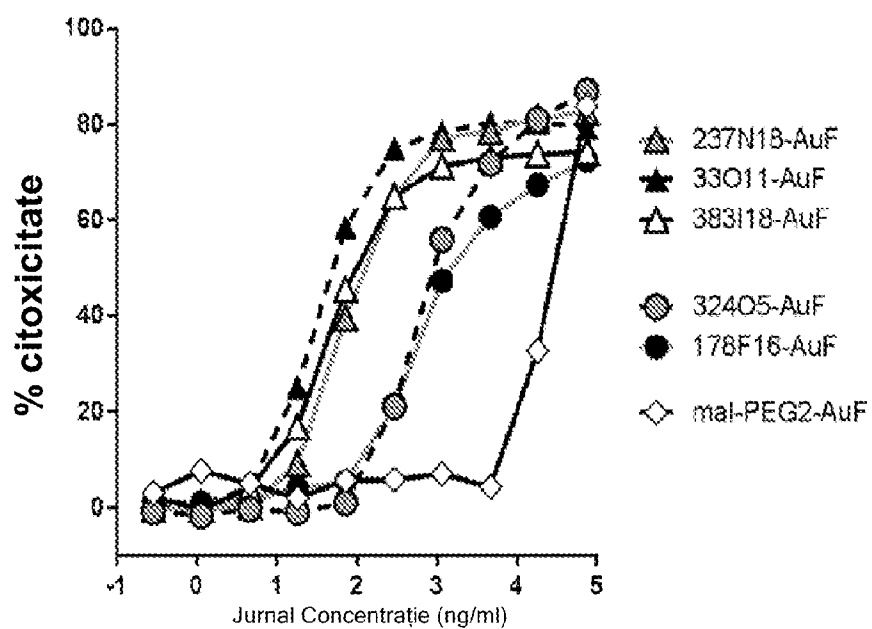


FIG. 15

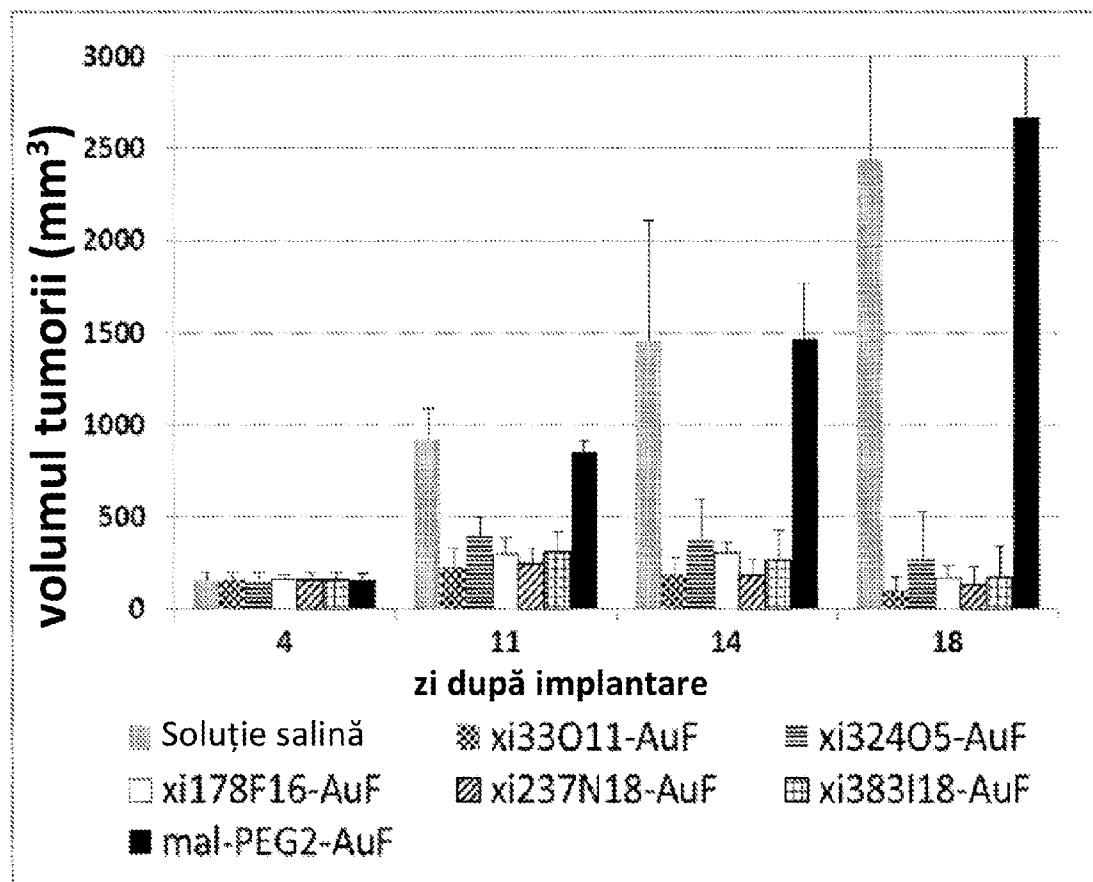
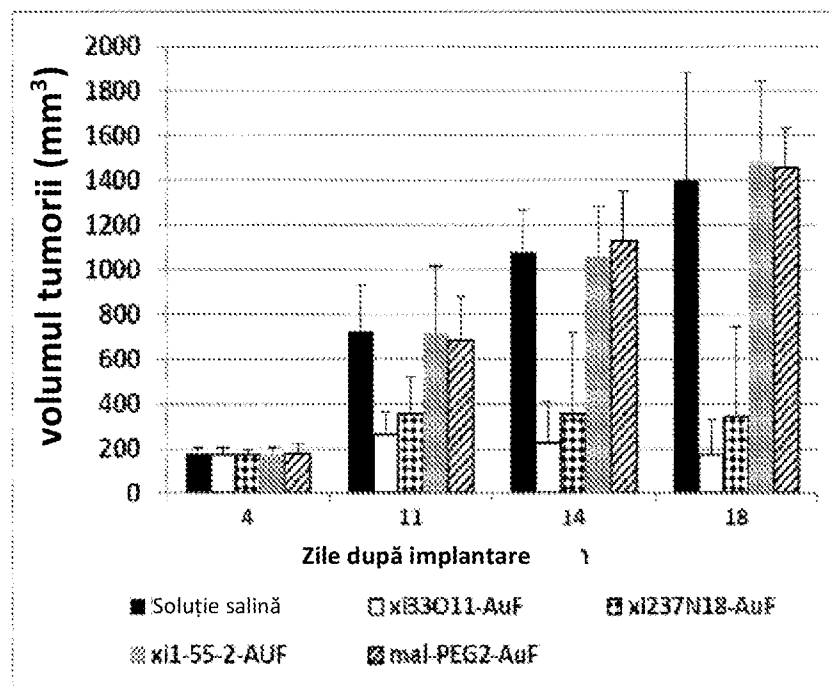
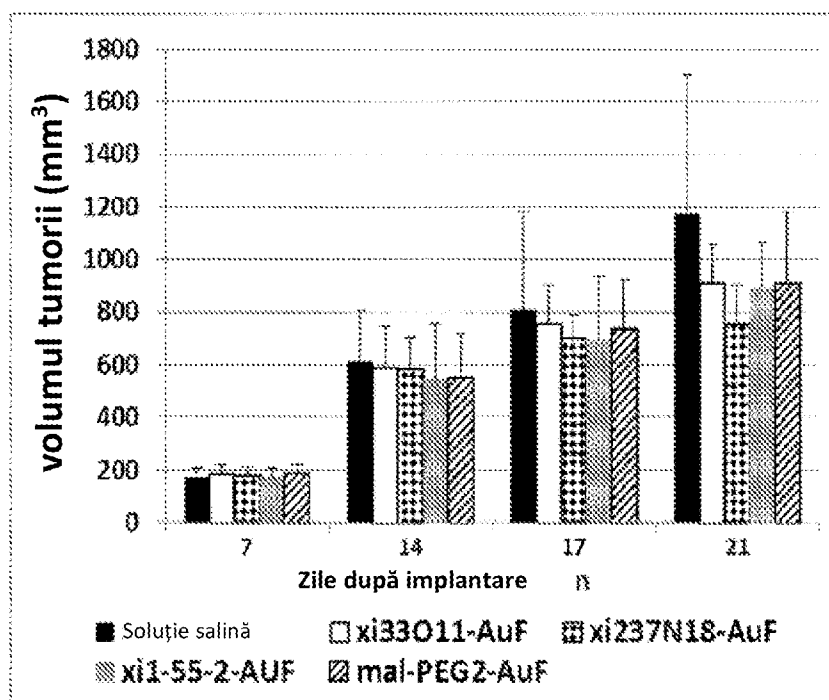


FIG. 16

A



B



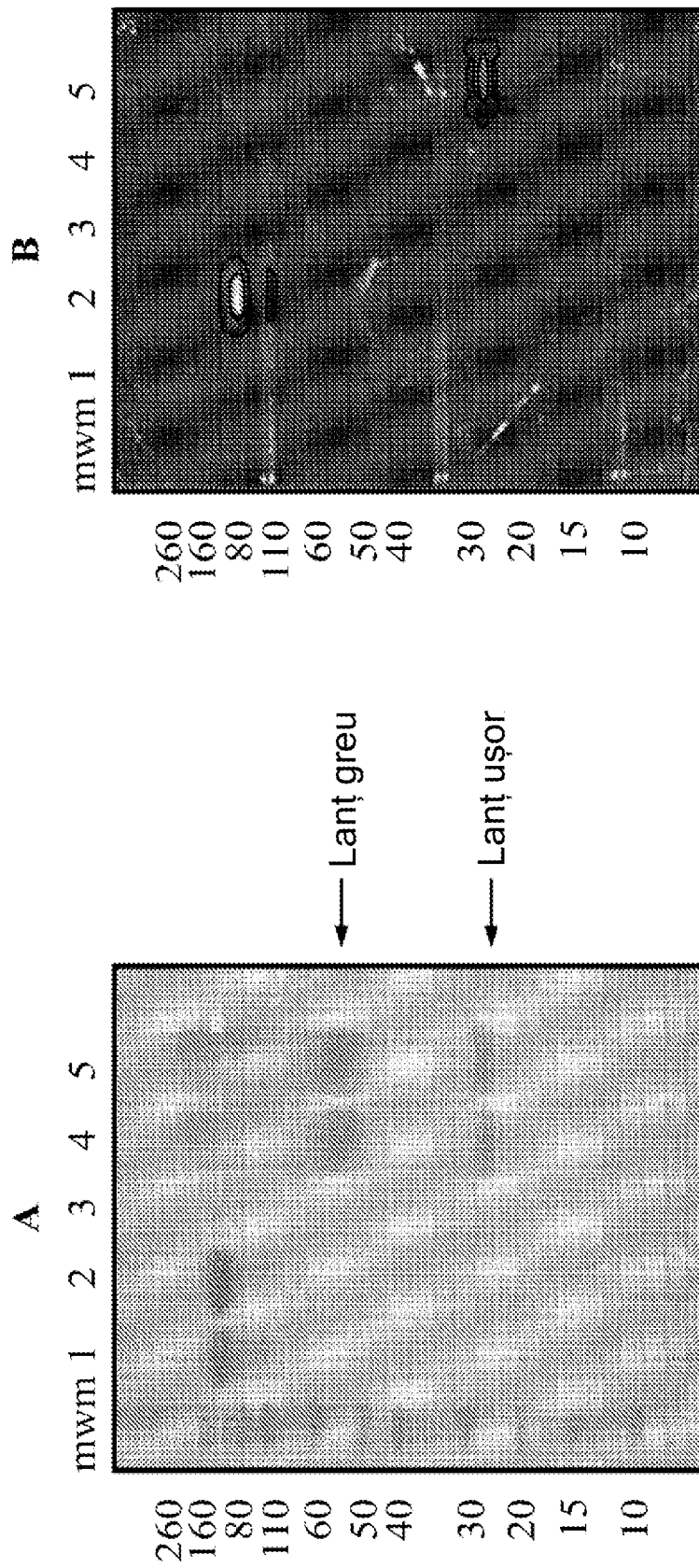
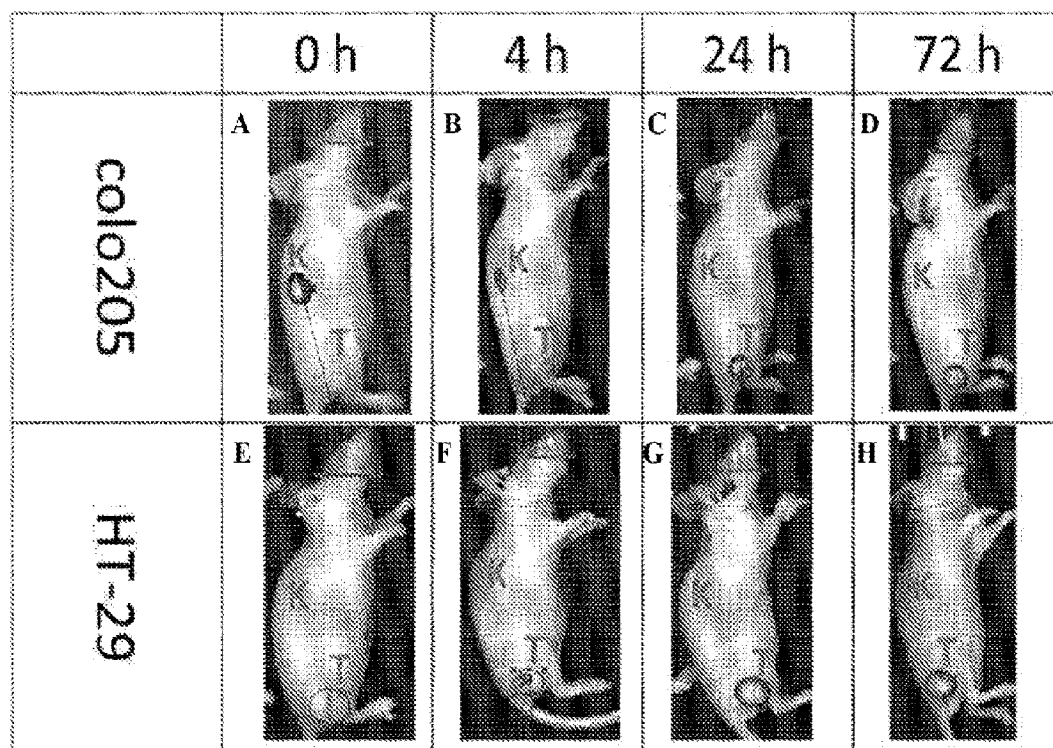


FIG. 17

FIG. 18



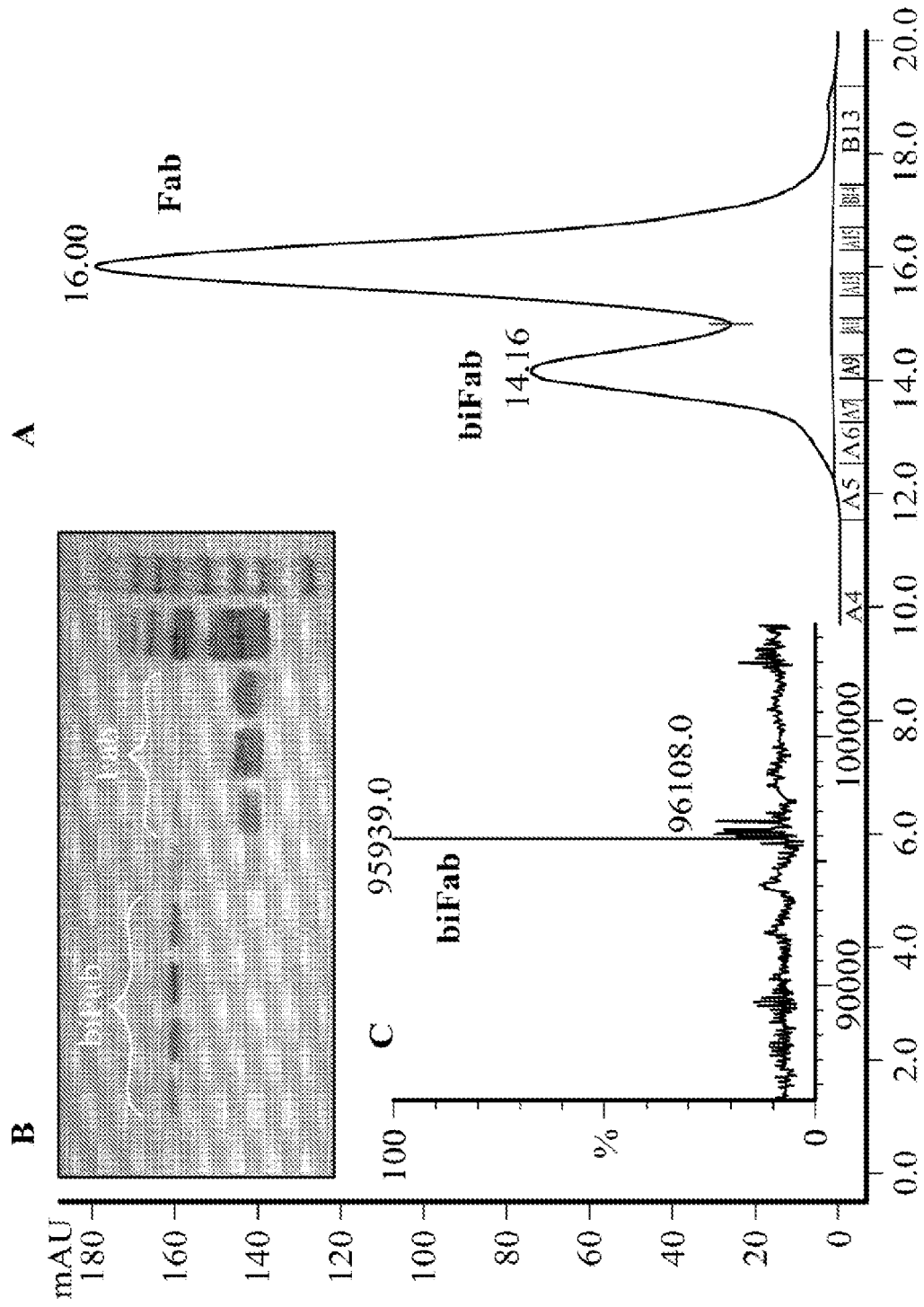


FIG. 19

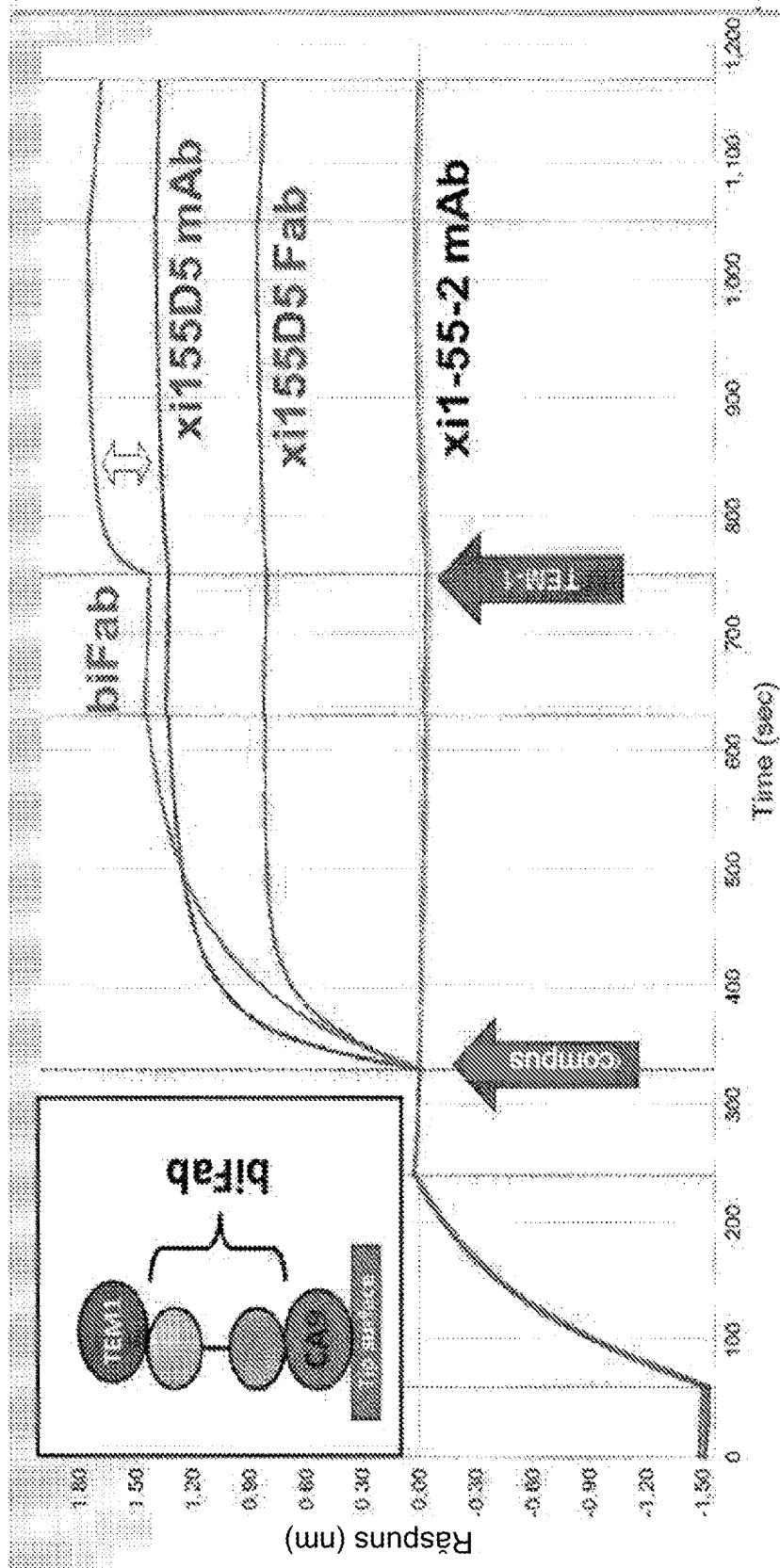
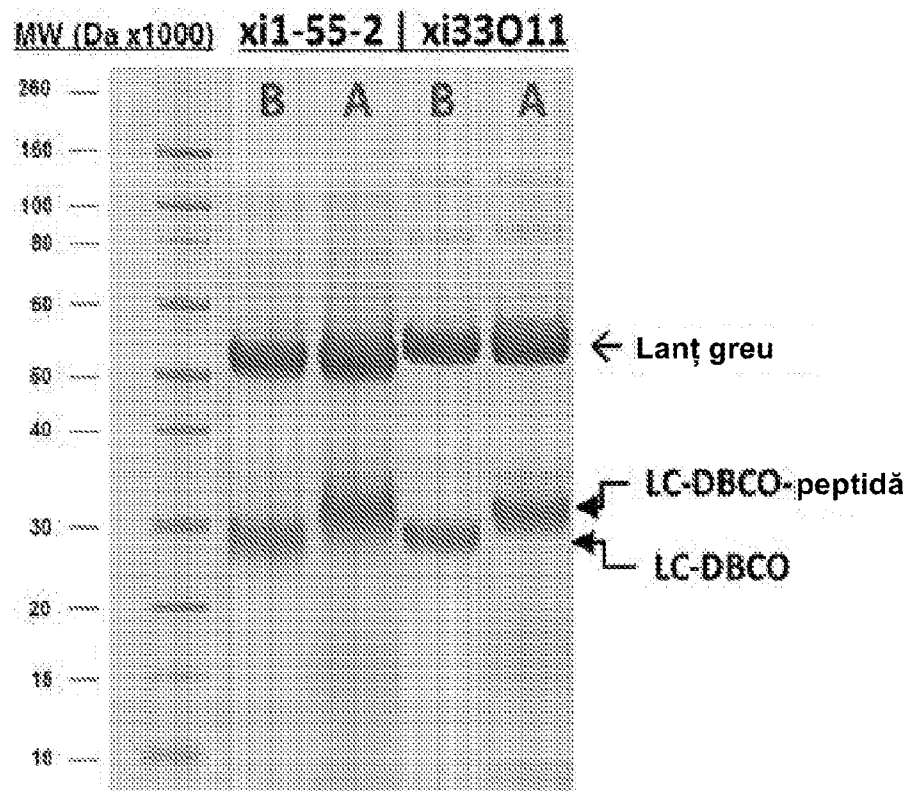


FIG. 20

FIG. 21



379

xi1-55-2

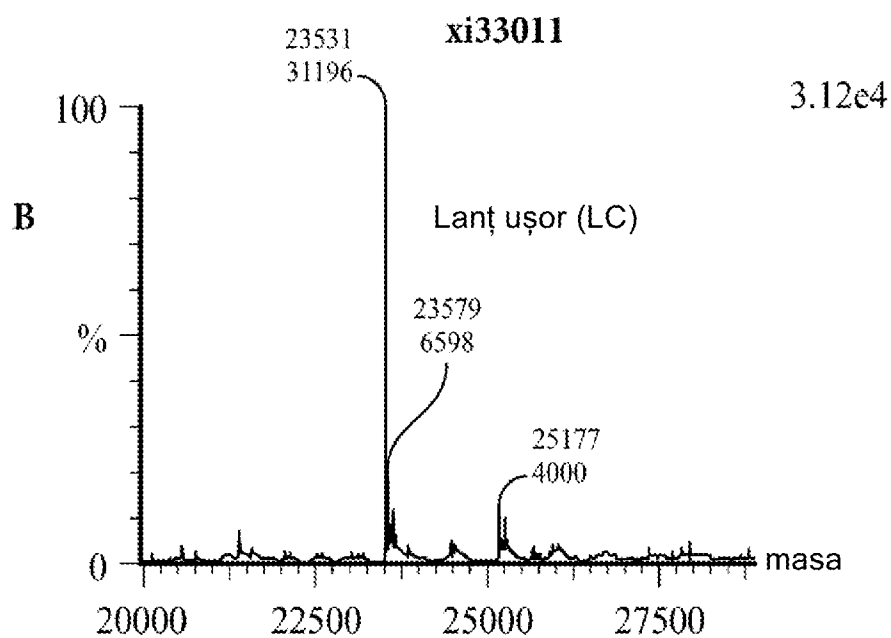
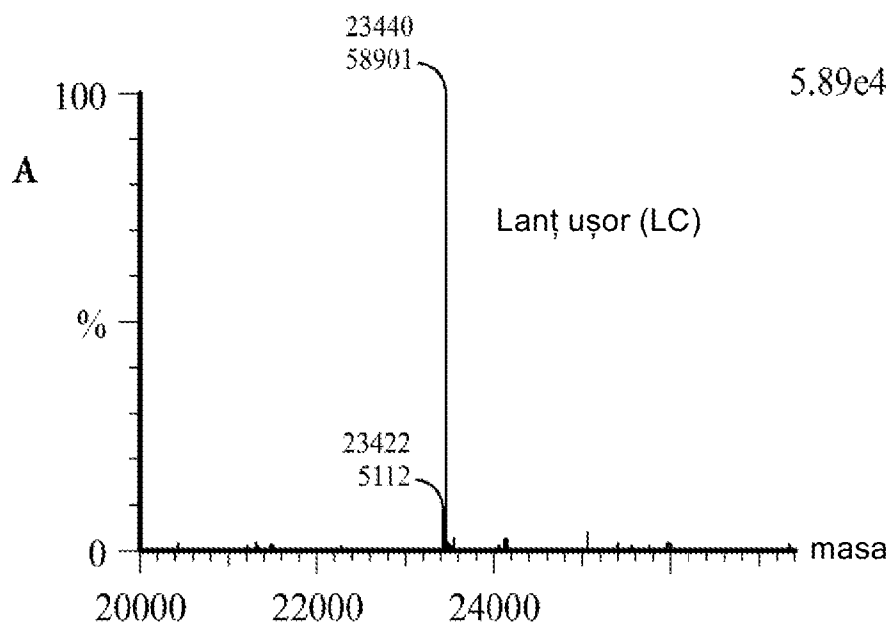


FIG. 22

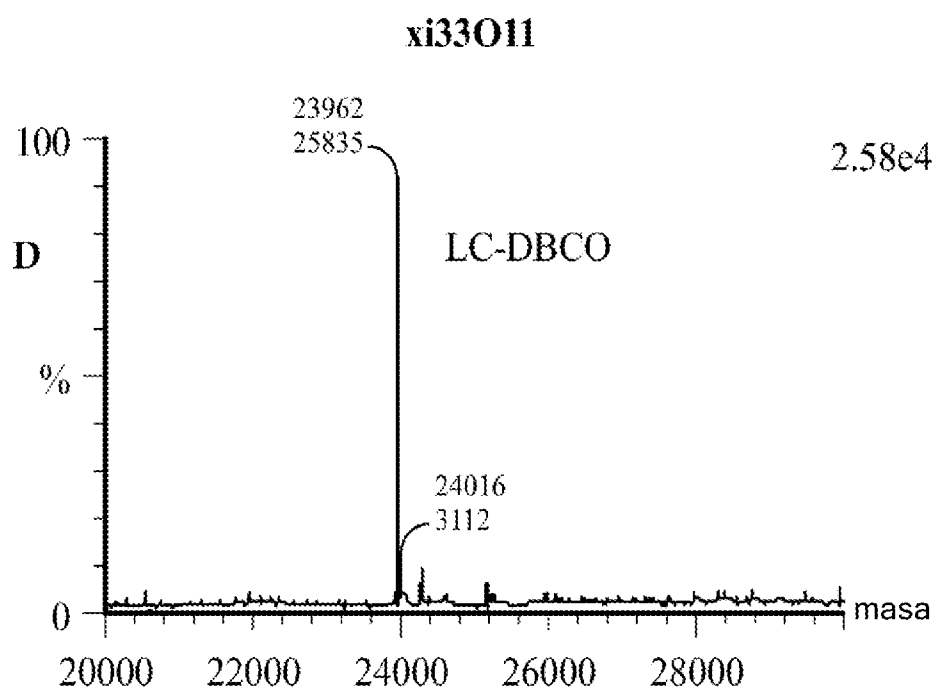
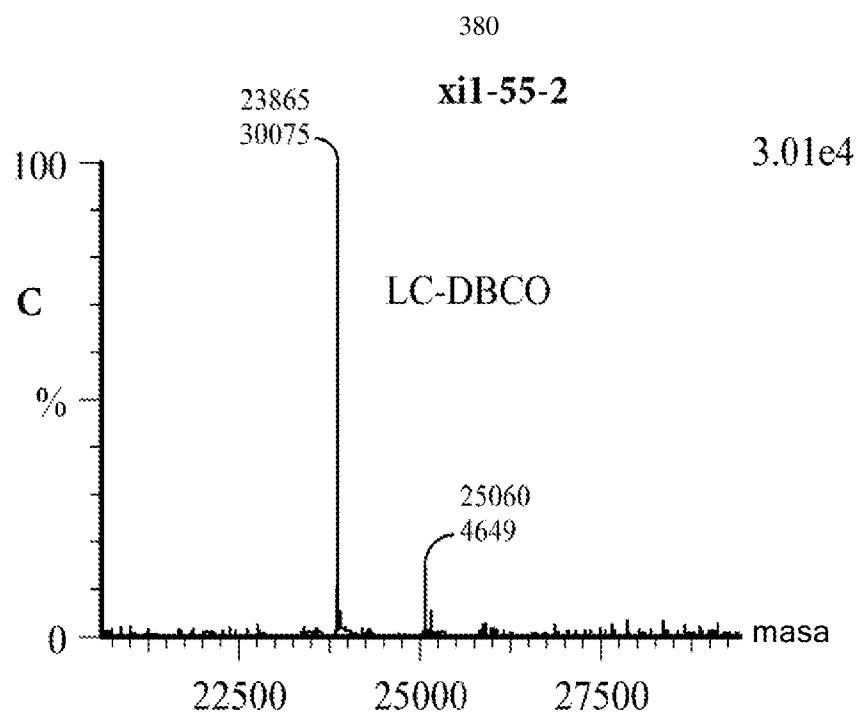


FIG. 22 (continuare)

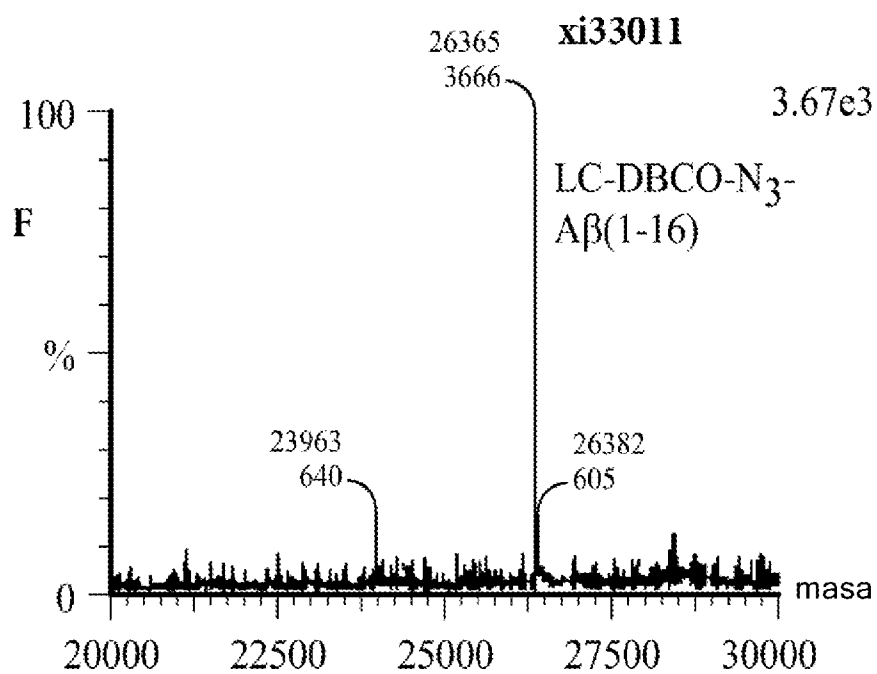
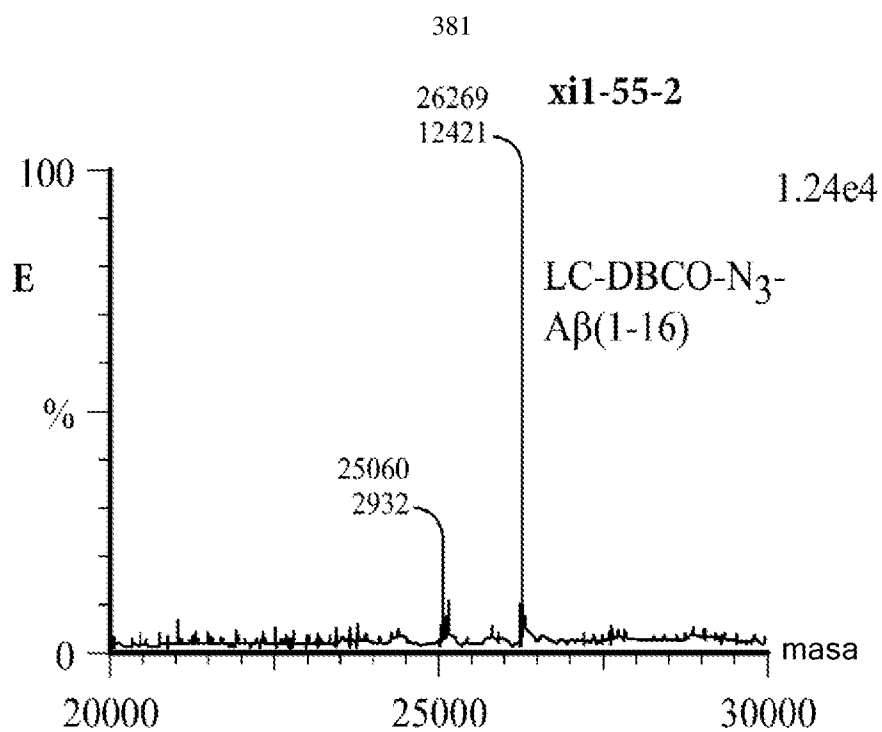


FIG. 22 (continuare)

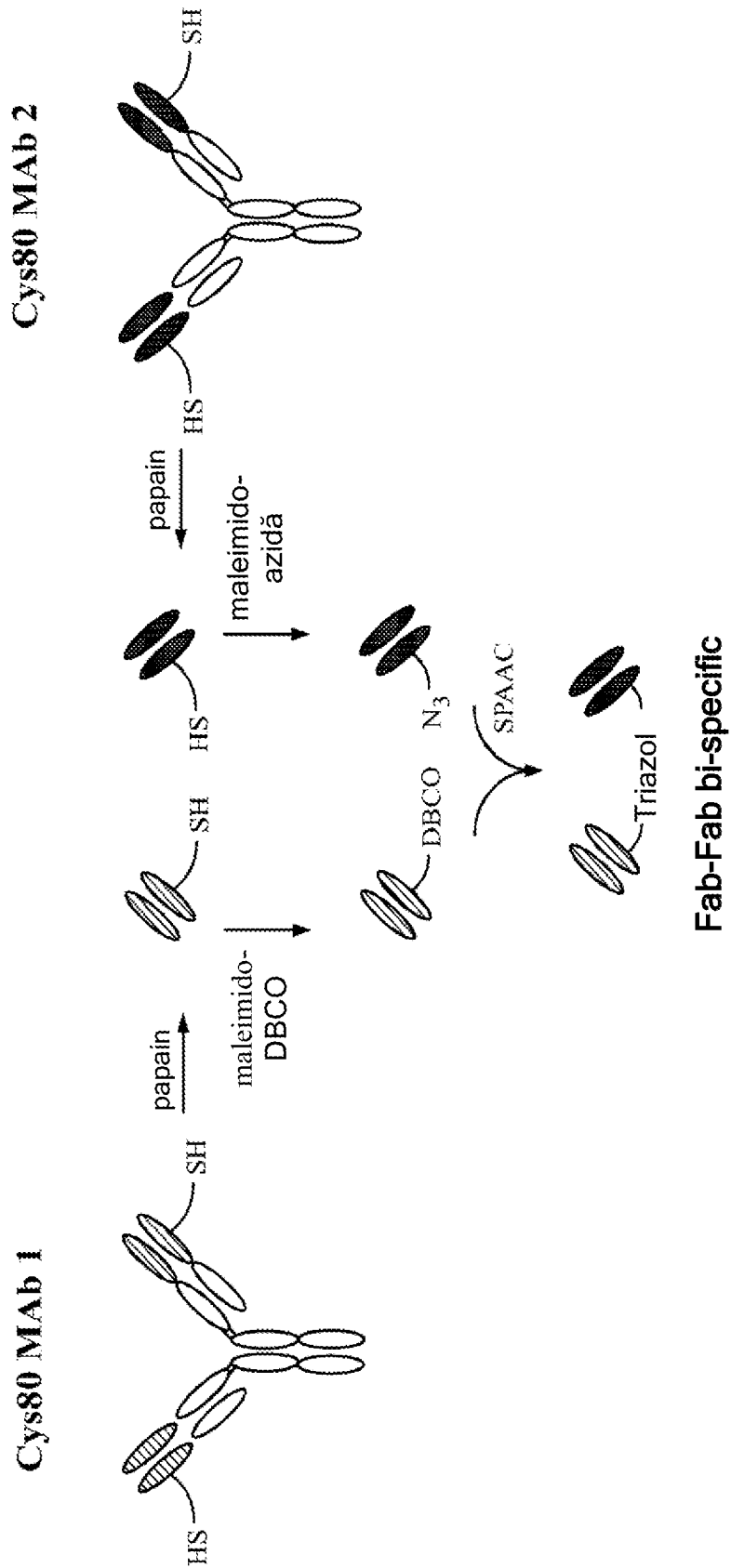


FIG. 23