

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 689 143**

51 Int. Cl.:

**C07K 14/51** (2006.01)

**A61K 38/10** (2006.01)

**A61K 38/17** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.04.2006 E 10008795 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.06.2018 EP 2264063**

54 Título: **Anticuerpo de unión a esclerostina**

30 Prioridad:

**03.05.2005 US 677583 P**

**24.02.2006 US 776847 P**

**13.03.2006 US 782244 P**

**17.04.2006 US 792645 P**

**25.04.2006 US 411003**

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

**08.11.2018**

73 Titular/es:

**UCB PHARMA, S.A. (100.0%)**

**Allée de La Recherche 60**

**1070 Brussels , BE**

72 Inventor/es:

**PASZTY, CHRISTOPHER;**

**ROBINSON, MARTY KIM;**

**GRAHAM, KEVIN;**

**HENRY, ALISTAIR JAMES;**

**HOFFMANN, KELLY SUE;**

**LATHAM, JOHN;**

**LAWSON, ALASTAIR;**

**LU, HSIENG SEN;**

**POPPLEWELL, ANDY;**

**SHEN, WENYAN;**

**WINKLER, DAVID y**

**WINTERS, AARON GEORGE**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

ES 2 689 143 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Anticuerpo de unión a esclerostina.

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere en general a anticuerpos capaces de unirse a esclerostina o fragmentos de los mismos.

10 **Antecedentes de la invención**

Durante la vida de un individuo suceden dos o tres fases de cambios distintas en la masa ósea (véase Riggs, West J. Med. 154: 63-77 (1991)). La primera fase se produce tanto en hombres como en mujeres y continúa hasta la consecución de una masa de hueso máxima. Esta primera fase se consigue mediante crecimiento lineal de las placas de crecimiento endocondriales y crecimiento radial debido a una tasa de aposición periosteal. La segunda fase comienza aproximadamente a los 30 años para el hueso trabecular (huesos planos tales como las vértebras y la pelvis) y aproximadamente a los 40 años para hueso cortical (por ejemplo, huesos largos hallados en las extremidades) y continúa hasta la vejez. Esta fase se caracteriza por pérdida de hueso lenta y se produce tanto en hombres como en mujeres. En mujeres, también se produce una tercera fase de pérdida de hueso, más probablemente debido a deficiencias de estrógenos posmenopáusicas. Durante esta fase solamente, las mujeres pueden perder una masa de hueso adicional del hueso cortical y del compartimento trabecular (véase, Riggs, mencionado anteriormente).

La pérdida de contenido mineral óseo puede estar provocada por una amplia diversidad de afecciones y puede dar como resultado problemas médicos significativos. Por ejemplo, la osteoporosis es una enfermedad debilitante en seres humanos y está caracterizada por reducciones notables de la masa ósea esquelética y densidad mineral, deterioro estructural del hueso, incluyendo degradación de la microarquitectura del hueso y aumentos correspondientes de la fragilidad ósea (es decir, reducciones de la fuerza ósea), y susceptibilidad a fractura en individuos aquejados. La osteoporosis en seres humanos está generalmente precedida de osteopenia clínica (densidad mineral ósea que es mayor de una desviación típica pero menor de 2,5 desviaciones típicas por debajo del valor medio para hueso adulto joven), una afección hallada en aproximadamente 25 millones de personas en los Estados Unidos. Se ha diagnosticado a otros 7-8 millones de pacientes en Estados Unidos con osteoporosis clínica (definida como contenido mineral óseo mayor de 2,5 desviaciones típicas por debajo de la del hueso de adulto joven maduro). La frecuencia de osteoporosis en la población humana aumenta con la edad. Entre los caucásicos, la osteoporosis es predominante en mujeres quienes, en los Estados Unidos, comprenden el 80% del grupo de pacientes con osteoporosis. La fragilidad aumentada y susceptibilidad a fractura del hueso esquelético en los ancianos está agravada por el mayor riesgo de caídas accidentales en esta población. Las fracturas de caderas, muñecas y vértebras están entre las lesiones más habituales asociadas con la osteoporosis. Las fracturas de cadera en particular son extremadamente incómodas y caras para el paciente, y para las mujeres se correlacionan con altas tasas de mortalidad y morbilidad.

Aunque la osteoporosis se ha considerado como un aumento en el riesgo de fractura debido a la reducción de la masa ósea, pocos de los tratamientos actualmente disponibles para trastornos esqueléticos pueden aumentar la densidad ósea de los adultos, y la mayoría de los tratamientos disponibles en la actualidad actúa principalmente inhibiendo adicionalmente la resorción del hueso en lugar de estimular nueva formación de hueso. El estrógeno se está prescribiendo ahora para retardar la pérdida de hueso. Sin embargo, existe cierta controversia sobre si los pacientes obtienen algún beneficio a largo plazo y si el estrógeno tiene algún efecto en pacientes de más 75 años de edad. Además, se cree que el uso de estrógenos aumenta el riesgo de cáncer de mama y endometrio. También se ha sugerido calcitonina, osteocalcina con vitamina K o altas dosis de calcio dietético, con o sin vitamina D, para mujeres posmenopáusicas. Las altas dosis de calcio, sin embargo, tienen con frecuencia efectos secundarios gastrointestinales no deseados, y los niveles de calcio en suero y orina deben supervisarse continuamente (por ejemplo, Khosla y Riggs, Mayo Clin. Proc. 70: 978982, 1995).

Otros enfoques terapéuticos actuales para la osteoporosis incluyen bifosfonatos (por ejemplo, Fosamax™, Actonel™, Bonviva™, Zometa™, olpadronato, neridronato, skelid, bonefos), hormona paratiroidea, calcilíticos, calcimiméticos (por ejemplo, cinacalcet), estatinas, esteroides anabólicos, sales de lantano y estroncio y fluoruro sódico. Dichos compuestos terapéuticos, sin embargo, se asocian con frecuencia con efectos secundarios indeseables (véase Khosla y Riggs, mencionado anteriormente).

La esclerostina, el producto del gen SOST, está ausente en esclerosteosis, una enfermedad esquelética caracterizada por sobrecrecimiento del hueso y huesos densos fuertes (Brunkow *et al.*, Am. J. Hum. Genet., 68: 577-589, 2001; Balemans *et al.*, Hum. Mol. Genet., 10: 537-543, 2001). La secuencia de aminoácidos de la esclerostina humana se ha presentado en Brunkow *et al.* en la referencia anterior y se divulga en el presente documento como SEQ ID NO: 1.

Los documentos WO 2005/014650, WO2005/003158 y WO00/32773 se refieren a anticuerpos específicos para

esclerostina y métodos para aumentar la mineralización del hueso. Warmington *et al* (2004) Journal of Bone and Mineral Research, 19: S56-S57 se refiere a antagonismo de esclerostina en roedores adultos.

### Breve resumen de la invención

5 Se divulgan en el presente documento composiciones y métodos que pueden usarse para aumentar al menos uno de formación de hueso, densidad mineral ósea, contenido mineral óseo, masa ósea, calidad ósea y fuerza ósea, y que puede por lo tanto usarse para tratar una amplia diversidad de afecciones en las que sea deseable un aumento de al menos uno de formación del hueso, densidad mineral ósea, contenido mineral óseo, masa ósea, calidad ósea y fuerza ósea. La presente invención también ofrece otras ventajas relacionadas descritas en el presente documento.

15 La invención se refiere a anticuerpos que se unen específicamente con esclerostina. Los anticuerpos comprenden las siguientes secuencias de CDR: CDR-H1: DYIMH (SEQ ID NO:269); CDR-H2: YINPYNDTTEYNEKFKG (SEQ ID NO:270); CDR-H3: SIYYDAPFAY (SEQ ID NO:271); CDR-L1: RASQDISSYLN (SEQ ID NO:239); CDR-L2: STSRLNS (SEQ ID NO:240); y CDR-L3: QQDIKHPT (SEQ ID NO:241). Los anticuerpos pueden caracterizarse por su capacidad para bloquear de forma cruzada la unión de al menos un anticuerpo divulgado en el presente documento con esclerostina y/o para bloquearse de forma cruzada de la unión con esclerostina por al menos un anticuerpo divulgado en el presente documento. Los anticuerpos también pueden caracterizarse por su patrón de unión con péptidos de esclerostina humana en un "ensayo de unión competitiva de epítopos peptídico de esclerostina humana" como se divulga en el presente documento.

25 La invención se refiere a anticuerpos, que pueden aumentar al menos uno de formación del hueso, densidad mineral ósea, contenido mineral óseo, masa ósea, calidad ósea y fuerza ósea en un mamífero.

La invención se refiere a anticuerpos que pueden bloquear el efecto inhibitorio de esclerostina en un ensayo de mineralización basado en células.

30 La divulgación también se refiere a una parte inmunogénica de esclerostina humana que comprende los aminoácidos 86-111 de SEQ ID NO: 1; la parte inmunogénica puede consistir esencialmente en los aminoácidos contiguos CGPARLLPNAIGRGKWWRPSGPDFRC (SEQ ID NO: 6).

35 La divulgación se refiere además a una parte inmunogénica de esclerostina de rata, que comprende los aminoácidos 92-109 de SEQ ID NO: 98; la parte inmunogénica puede consistir esencialmente en los aminoácidos contiguos PNAIGRVKWWRPNPGRPDFR (SEQ ID NO: 96). La divulgación se refiere además a una parte inmunogénica de esclerostina de rata, que comprende los aminoácidos 99-120 de SEQ ID NO: 98; la parte inmunogénica puede consistir esencialmente en los aminoácidos contiguos KWWRPNPGRPDFRCIPDRYRAQRV (SEQ ID NO: 97).

40 La divulgación se refiere además a un anticuerpo aislado que bloquea de forma cruzada la unión de al menos uno de los anticuerpos 1-24 (Ab-1 a Ab-24) con una proteína de esclerostina. El agente de unión a esclerostina también puede bloquearse de forma cruzada de la unión con esclerostina por al menos uno de los anticuerpos 1-24 (Ab-1 a Ab-24). El anticuerpo aislado, o fragmento de unión a antígeno del mismo, puede ser un anticuerpo policlonal, un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo humanizado, un anticuerpo humano o un anticuerpo quimérico.

45 La divulgación también se refiere a un anticuerpo aislado que está bloqueado de forma cruzada de la unión con esclerostina por al menos uno de los anticuerpos 1-24 (Ab-1 a Ab-24); el anticuerpo aislado o un fragmento de unión a antígeno del mismo, puede ser un anticuerpo policlonal, un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo humanizado, un anticuerpo humano o un anticuerpo quimérico.

50 La divulgación se refiere además a un anticuerpo aislado que muestra un patrón de unión similar con péptidos de esclerostina humana en un "ensayo de unión competitiva de epítopos peptídicos de esclerostina humana" al que se muestra por al menos uno de los anticuerpos Ab-A, Ab-B, Ab-C o Ab-D; el anticuerpo aislado, o un fragmento de unión a antígeno del mismo, puede ser un anticuerpo policlonal, un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo humanizado, un anticuerpo humano, o un anticuerpo quimérico.

55 La invención se refiere además adicionalmente al anticuerpo reivindicado para su uso en un método para aumentar al menos uno de baja formación de hueso, baja densidad mineral ósea, bajo contenido mineral óseo, baja masa ósea, y baja fuerza ósea en un sujeto mamífero que comprende proporcionar a un sujeto que necesite dicho tratamiento una cantidad del anticuerpo suficiente para aumentar al menos uno de formación del hueso, densidad mineral ósea, contenido mineral óseo, masa ósea y fuerza ósea.

60 Se proporcionan en el presente documento anticuerpos que se unen específicamente a esclerostina humana. Los anticuerpos tienen una capacidad de bloquear de forma cruzada la unión de al menos un anticuerpo divulgado en el presente documento con esclerostina humana y/o de bloquearse de forma cruzada de la unión con esclerostina humana por al menos un anticuerpo divulgado en el presente documento.

También se proporciona un anticuerpo aislado, o un fragmento de unión a antígeno del mismo que puede aumentar al menos uno de formación del hueso, densidad mineral ósea, contenido de mineral del hueso, masa ósea, calidad ósea y fuerza ósea en un mamífero.

- 5 También se proporciona un anticuerpo aislado, o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que puede bloquear el efecto inhibitor de esclerostina en un ensayo de mineralización basado en células.

También se describe un anticuerpo que se une específicamente a esclerostina humana y tiene al menos una secuencia de CDR seleccionada de SEQ ID NO: 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56,  
10 57, 58, 59, 60, 61, 62, 78, 79, 80, 81, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 351, 352, 353, 358, 359 y 360, y variantes de las mismas, donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo neutraliza la esclerostina.  
15

También se describe un anticuerpo, que se une específicamente a esclerostina humana y tiene al menos una secuencia de CDR seleccionada de SEQ ID NO: 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56,  
20 57, 58, 59, 60, 61, 62, 78, 79, 80, 81, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 351, 352, 353, 358, 359 y 360 y variantes de las mismas.

- 25 También se describen regiones de esclerostina humana que son importantes para la actividad *in vivo* de la proteína.

#### Breve descripción de los dibujos

30 La Figura 1 representa las secuencias de aminoácidos de la forma madura (péptidos señal escindidos) de la cadena ligera (Figura 1A) (SEQ ID NO: 23) y cadena pesada (Figura 1B) (SEQ ID NO: 27) para el anticuerpo Ab-A antiesclerostina humana y antiesclerostina de ratón.

La Figura 2 representa las secuencias de aminoácidos de la forma madura (péptidos señal escindidos) de la cadena ligera (Figura 2A) (SEQ ID NO: 31) y cadena pesada (Figura 2B) (SEQ ID NO: 35) para el anticuerpo Ab-B antiesclerostina.

35 La Figura 3 representa las secuencias de aminoácidos de la forma madura (péptidos señal escindidos) de la cadena ligera (Figura 3A) (SEQ ID NO: 15) y la cadena pesada (Figura 3B) (SEQ ID NO: 19) para el anticuerpo Ab-C antiesclerostina humana y antiesclerostina de ratón.

La Figura 4 representa las secuencias de aminoácidos de la forma madura (péptidos señal escindidos) de la cadena ligera (Figura 4A) (SEQ ID NO: 7) y la cadena pesada (Figura 4B) (SEQ ID NO: 11) para el anticuerpo Ab-D antiesclerostina humana y antiesclerostina de ratón.

La Figura 5 representa la densidad mineral ósea en ratones medida en dos sitios esqueléticos (vértebras lumbares y metáfisis tibial) después de 3 semanas de tratamiento con vehículo, PTH (1-34), Ab-A o Ab-B.

La Figura 6 muestra la densidad mineral ósea en ratones medida en dos sitios esqueléticos (vértebras lumbares y metáfisis tibial) después de 2 semanas de tratamiento con vehículo, PTH (1-34) o Ab-C.

45 La Figura 7 representa la densidad mineral ósea en ratones medida en dos sitios esqueléticos (vértebras lumbares y metáfisis tibial) después de 3 semanas de tratamiento con vehículo o Ab-D.

La Figura 8 representa la secuencia de aminoácidos de la forma madura (péptido señal escindido) de esclerostina humana (SEQ ID NO: 1). También se representa la secuencia de nucleótidos de la región codificante de esclerostina humana que codifica la forma madura de esclerostina humana. Las ocho cistinas están numeradas C1 a C8. El nudo de cistina está formado por tres enlaces disulfuro (C1-C5; C3-C7; C4-C8). C2 y C6 también forman un enlace disulfuro, sin embargo este disulfuro no es parte del nudo de cistina.

La Figura 9 representa un esquema de la estructura básica de la esclerostina humana. Hay una rama N-terminal (del primer Q a C1) y una rama C-terminal (de C8 al Y terminal). Entre estas ramas está la estructura de nudo de cistina (formada por tres disulfuros: C1-C5; C3-C7; C4-C8) y tres bucles que están designados Bucle 1, Bucle 2 y Bucle 3. Las regiones distales del Bucle 1 y Bucle 3 están unidas por el disulfuro C2-C6. Se indican sitios de escisión de tripsina potenciales (arginina=R y lisina=K). Algunos de los sitios de escisión de AspN potenciales están indicados (solamente se muestran restos de ácido aspártico (D)).

La Figura 10 representa los mapas peptídicos de HPLC de esclerostina humana después de digestión con tripsina o AspN. Los péptidos de esclerostina humana generados por digestión con tripsina están indicados (T19,2, T20, T20,6 y T21-22) como lo están los péptidos de esclerostina humana generados por digestión con AspN (AspN14,6, AspN18,6 y AspN22,7-23,5).

La Figura 11 representa información de secuencia y masa para los péptidos con enlaces disulfuro de esclerostina humana aislados generados por digestión con tripsina. Pos. sec. = posición de secuencia. Obs. = observado. La masa observada se determinó por análisis de ESI-LC-MS.

65 La Figura 12 representa la información de secuencia y masa para los péptidos de esclerostina humana aislados generados por digestión con AspN. El péptido AspN22,7-23,5 contiene los 4 enlaces disulfuro. Pos. sec. =

posición de secuencia. Obs. = observado. La masa observada se determinó mediante análisis de ESI-LC-MS.

La Figura 13 representa un esquema lineal de cuatro péptidos de esclerostina humana (T19,2, T20, T20,6 y T21-22) generados por digestión con tripsina.

5 La Figura 14 muestra un esquema lineal de cinco péptidos de esclerostina humana (AspN14,6, AspN18,6 y AspN22,7-23,5) generados por digestión con AspN. El pico de HPLC de AspN14,6 está compuesto de tres péptidos no unidos por ningún enlace disulfuro.

10 La Figura 15 muestra la señal en unidades de resonancia (UR) del “ensayo de unión competitiva de epítomos peptídicos de esclerostina humana” basado en Biacore. Se evaluó la unión de Mab relativa con diversos péptidos de esclerostina humana (en solución) frente a la unión de Mab con esclerostina humana de forma madura intacta (inmovilizada en microplaca de Biacore). Los datos mostrados son para Ab-A. Los péptidos de esclerostina humana fueron T19,2, T20, T20,6, T21-22, AspN14,6, AspN18,6 y AspN22,7-23,5.

15 La Figura 16 muestra la señal en unidades de resonancia (UR) del “ensayo de unión competitiva de epítomos peptídicos de esclerostina humana” basado en Biacore. Se evaluó la unión de Mab relativa con diversos péptidos de esclerostina humana (en solución) frente a unión de Mab con esclerostina humana de forma madura intacta (inmovilizada en microplaca de Biacore). Los datos mostrados son para Ab-B. Los péptidos de esclerostina humana fueron T19,2, T20, T20,6, T21-22, AspN14,6, AspN18,6 y AspN22,7-23,5.

20 La Figura 17 muestra la señal en unidades de resonancia (UR) del “ensayo de unión competitiva de epítomos peptídicos de esclerostina humana” basado en Biacore. Se evaluó la unión de Mab relativa con diversos péptidos de esclerostina humana (en solución) frente a unión de Mab con esclerostina humana de forma madura intacta (inmovilizada en microplaca de Biacore). Los datos mostrados son para Ab-C. Los péptidos de esclerostina humana fueron T19,2, T20, T20,6, T21-22, AspN14,6, AspN18,6 y AspN22,7-23,5.

25 La Figura 18 muestra la señal en unidades de resonancia (UR) del “ensayo de unión competitiva de epítomos peptídicos de esclerostina humana” basado en Biacore. Se evaluó la unión de Mab relativa con diversos péptidos de esclerostina humana (en solución) frente a unión de Mab con esclerostina humana de forma madura intacta (inmovilizada en microplaca de Biacore). Los datos mostrados son para Ab-D. Los péptidos de esclerostina humana fueron T19,2, T20, T20,6, T21-22, AspN14,6, AspN18,6 y AspN22,7-23,5.

30 La Figura 19 muestra dos epítomos de unión a Mab de esclerostina humana. La Figura 19A muestra la secuencia del epítomo del Bucle 2 para unión de Ab-A y Ab-B con esclerostina humana (SEQ ID NO: 6). La Figura 19B muestra la secuencia, enlaces disulfuro y esquema del epítomo T20,6 para unión de Ab-C y Ab-D con esclerostina humana (SEQ ID NO: 2-5).

La Figura 20 representa los mapas peptídicos de HPLC de esclerostina humana después de digestión con tripsina. La Figura 20A muestra la digestión del complejo de Ab-D de esclerostina humana. La Figura 20B muestra la digestión de la esclerostina humana sola. Se indican los picos de los péptidos T19,2, T20, T20,6 y T21-22.

35 La Figura 21 muestra la secuencia, enlace disulfuro y esquema del epítomo “derivado de T20,6 1 (nudo de cistina + 4 ramas)” para unión de Ab-D con esclerostina humana (SEQ ID NO: 70-73).

40 La Figura 22 muestra resultados del ensayo de mineralización de la línea celular de osteoblastos MC3T3-E1-BF usado para identificar Mab neutralizantes anti-esclerostina. La esclerostina (Scl) de ratón se usó a 1 µg/ml. Se usaron anticuerpos monoclonales a 10 y 5 µg/ml. Se cuantificó el alcance de la mineralización (diversos tipos de fosfato cálcico insoluble) midiendo el calcio.

La Figura 23 representa resultados del ensayo de mineralización de la línea celular de osteoblastos MC3T3-E1-BF usado para identificar Mab neutralizantes anti-esclerostina. La esclerostina humana (Scl) se usó a 1 µg/ml. Se usaron anticuerpos monoclonales a 8 y 4 µg/ml. Se cuantificó el alcance de la mineralización (diversos tipos de fosfato cálcico insoluble) midiendo el calcio.

45 La Figura 24 muestra resultados del ensayo de mineralización de la línea celular de osteoblastos MC3T3-E1-BF usado para identificar Mab neutralizantes anti-esclerostina. La esclerostina (Scl) humana se usó a 1 µg/ml. Se usaron anticuerpos monoclonales a 10 µg/ml. Se cuantificó el alcance de la mineralización (diversos tipos de fosfato cálcico insoluble) midiendo el calcio.

50 La Figura 25 representa resultados de un modelo de ratón SCID de pérdida de hueso inducida por inflamación. El tratamiento con Ab-A protegió a los ratones de pérdida de hueso relacionada con inflamación asociada con colitis cuando se midió como densidad mineral ósea total (Figura 25A), densidad de hueso vertebral (Figura 25B) y densidad de hueso fémur (Figura 25C).

### 55 Descripción detallada

La presente divulgación se refiere a regiones de la proteína esclerostina humana que contienen epítomos reconocidos por anticuerpos que también se unen a esclerostina de longitud completa, y métodos para preparar y usar estos epítomos. La divulgación también proporciona anticuerpos que se unen específicamente a esclerostina o partes de esclerostina, y métodos para usar dichos anticuerpos. Los anticuerpos son útiles para bloquear o afectar a la unión de esclerostina humana con uno o más ligandos.

65 La esclerostina humana recombinante/SOST está disponible en el mercado de R&D Systems (Minneapolis, MN, Estados Unidos; 2006 cat. n° 1406-ST-025). Adicionalmente, la esclerostina de ratón recombinante/SOST está disponible en el mercado de R&D Systems (Minneapolis, MN, Estados Unidos; 2006 cat. n° 1589-ST-025). Anticuerpos monoclonales de unión a esclerostina de uso en investigación están disponibles en el mercado de R&D

Systems (Minneapolis, MN, Estados Unidos; monoclonal de ratón 2006 cat. nº MAB1406; monoclonal de rata: 2006 cat. nº MAB1589). Las Patentes de Estados Unidos Nº 6.395.511 y 6.803.453 y Publicaciones de Patente de Estados Unidos 20040009535 y 20050106683 se refieren a anticuerpos anti-esclerostina en general.

5 Como se usa en el presente documento, se pretende que la expresión esclerostina humana incluya la proteína de SEQ ID NO: 1 y variantes alélicas de la misma. La esclerostina puede purificarse a partir de células hospedadoras 293T que se hayan transfectado por un gen codificante de esclerostina mediante elución de sobrenadante filtrado de fluido de cultivo de células hospedadoras usando una columna de Heparina HP, usando un gradiente salino. La preparación y purificación adicional usando cromatografía de intercambio catiónico se describen en los Ejemplos 1 y 2.

15 El término "anticuerpo" se refiere a un anticuerpo intacto, o un fragmento de unión del mismo. Un anticuerpo puede comprender una molécula de anticuerpo completa (incluyendo versiones policlonal, monoclonal, quimérica, humanizada o humana que tienen cadenas de longitud completa pesadas y/o ligeras) o comprende un fragmento de unión a antígeno del mismo. Los fragmentos de anticuerpo incluyen fragmentos F(ab')<sub>2</sub>, Fab, Fab', Fv, Fc y Fd, y pueden incorporarse en anticuerpos de dominio sencillo, anticuerpos de cadena sencilla, maxicuerpos, minicuerpos, intracuerpos, diacuerpos, triacuerpos, tetracuerpos, v-NAR y bis-scFv (Véase por ejemplo, Hollinger y Hudson, 2005, Nature Biotechnology, 23, 9, 1126-1136). También se desvelan polipéptidos de anticuerpo en la Patente de Estados Unidos Nº 6.703.199, incluyendo monocuerpos de polipéptidos de fibronectina. Otros polipéptidos de anticuerpos se desvelan en la Publicación de Patente de Estados Unidos 2005/0238646, que son polipéptidos de cadena sencilla.

25 Pueden obtenerse fragmentos de unión a antígeno derivados de un anticuerpo, por ejemplo, mediante hidrólisis proteolítica del anticuerpo, por ejemplo, digestión con pepsina o papaína de anticuerpos completos de acuerdo con métodos convencionales. Como ejemplo, los fragmentos de anticuerpo puede producirse por escisión enzimática de anticuerpos con pepsina para proporcionar un fragmento 5S denominado F(ab')<sub>2</sub>. Este fragmento puede escindirse adicionalmente usando un agente reductor de tiol para producir fragmentos monovalentes Fab' 3,5S. Opcionalmente, la reacción de escisión puede realizarse usando un grupo de bloqueo para los grupos sulfhidrilo que resultan de escisión de enlaces disulfuro. Como alternativa, una escisión enzimática usando papaína produce dos fragmentos Fab monovalentes y un fragmento Fc directamente. Estos métodos se describen, por ejemplo, en Goldenberg, Patente de Estados Unidos Nº 4.331.647, Nisonoff *et al.*, Arch. Biochem. Biophys. 89: 230, 1960; Porter, Biochem. J. 73: 119, 1959 Edelman *et al.*, en Methods in Enzymology 1: 422 (Academic Press 1967); y en Andrews, S.M. y Titus, J.A. en Current Protocols in Immunology (Coligan J.E., *et al.*, eds), John Wiley & Sons, Nueva York (2003), páginas 2.8.1-2.8.10 y 2.10A. 1-2.10A.5. También pueden usarse otros métodos para escindir anticuerpos, tales como separar cadenas pesadas para formar fragmentos de cadena ligera-pesada monovalentes (Fd), escindir además fragmentos, u otras técnicas enzimáticas, químicas o genéticas, siempre que los fragmentos se unan al antígeno que reconoce el anticuerpo intacto.

40 Un fragmento de anticuerpo también puede ser cualquier proteína modificada por ingeniería genética o sintética. Por ejemplo, los fragmentos de anticuerpo incluyen fragmentos aislados que consisten en la región variable de cadena ligera, los fragmentos "Fv" que consisten en las regiones variables de las cadenas pesada y ligera, moléculas polipeptídicas de cadena sencilla recombinantes en las que las regiones variables ligera y pesada están conectadas por un enlazador peptídico (proteínas scFv).

45 Otra forma de un fragmento de anticuerpo es un péptido que comprende una o más regiones determinantes de complementariedad (CDR) de un anticuerpo. Pueden obtenerse CDR (también denominadas "unidades de reconocimiento mínimas" o "región hipervariable") construyendo polinucleótidos que codifiquen la CDR de interés. Dichos polinucleótidos se preparan, por ejemplo, usando la reacción en cadena de la polimerasa para sintetizar la región variable usando ARNm de células productoras de anticuerpo como un molde (véase, por ejemplo, Larrick *et al.*, Methods: A Companion to Methods in Enzymology 2: 106, 1991; Courtenay-Luck "Genetic Manipulation of Monoclonal Antibodies," en Monoclonal Antibodies: Production, Engineering and Clinical Application, Ritter *et al.* (eds.), página 166 (Cambridge University Press 1995); y Ward *et al.*, "Genetic Manipulation and Expression of Antibodies," en Monoclonal Antibodies: Principles and Applications, Birch *et al.*, (eds.), página 137 (Wiley-Liss, Inc. 1995)).

55 El anticuerpo reivindicado comprende seis CDR como se describe en el presente documento. El anticuerpo puede comprender además al menos un dominio de región variable de las SEQ ID NO: 331, 341, 345 o 396. El dímero de región V comprende al menos una cadena V<sub>H</sub> y al menos una V<sub>L</sub> que pueden no estar asociadas covalentemente (denominado en lo sucesivo en el presente documento F<sub>V</sub>). Si se desea, las cadenas pueden estar acopladas covalentemente bien directamente, por ejemplo mediante un enlace disulfuro entre los dos dominios variables, o a través de un enlazador, por ejemplo, un péptido enlazador para formar un Fv de cadena sencilla (scFv).

65 El dominio de región variable puede ser un dominio variable de origen natural o una versión modificada por ingeniería genética del mismo. Por versión modificada por ingeniería genética se entiende un dominio de región variable que se ha creado usando técnicas de ingeniería de ADN recombinante. Dichas versiones modificadas por ingeniería genética incluyen las creadas, por ejemplo, a partir de una región variable de anticuerpo específico por

inserciones, deleciones o cambios en o a las secuencias de aminoácidos del anticuerpo específico. Los ejemplos particulares incluyen dominios de región variable modificados por ingeniería genética que contienen al menos una CDR y opcionalmente uno o más aminoácidos marco de un primer anticuerpo y el resto del dominio de región variable de un segundo anticuerpo.

5 El dominio de región variable puede estar unido covalentemente en un aminoácido C-terminal con al menos otro dominio de anticuerpo o un fragmento del mismo. Por lo tanto, por ejemplo, un dominio VH que está presente en el dominio de región variable puede estar unido a un dominio CH1 de inmunoglobulina, o un fragmento del mismo. De forma similar un dominio VL puede estar unido a un dominio CK o un fragmento del mismo. De este modo, por ejemplo, el anticuerpo puede ser un fragmento Fab donde el dominio de unión a antígeno contiene dominios VH y VL asociados unidos covalentemente en sus extremos C con un dominio CH1 y CK, respectivamente. El dominio CH1 puede extenderse con aminoácidos adicionales, por ejemplo para proporcionar una región bisagra o una parte de un dominio de región bisagra como se encuentra en un fragmento Fab', o para proporcionar dominios adicionales, tales como dominios CH2 y CH3 de anticuerpo.

15 Por ejemplo, pueden incorporarse CDR en regiones marco conservadas de anticuerpos conocidas (IgG1, IgG2, etc.) o conjugarse con un vehículo adecuado para potenciar la semivida del mismo. Los vehículos adecuados incluyen, pero sin limitación, Fc, polietilenglicol (PEG), albúmina, transferrina y similares. Estos y otros vehículos adecuados se conocen en la técnica. Dichos péptidos de CDR conjugados pueden estar en forma monomérica, dimérica, tetramérica u otra. En una realización, uno o más polímeros solubles en agua están enlazados en una o más posiciones específicas, por ejemplo, en el extremo amino, de un anticuerpo.

20 En ciertas realizaciones preferidas, un anticuerpo comprende una o más uniones de polímero soluble en agua, incluyendo, pero sin limitación, polietilenglicol, polioxietilenglicol o polipropilenglicol. Véase, por ejemplo, Patentes de Estados Unidos N° 4.640.835, 4.496.689, 4.301.144, 4.670.417, 4.791.192 y 4.179.337. En ciertas realizaciones, un anticuerpo derivado comprende uno o más de monometoxi-polietilenglicol, dextrano, celulosa u otros polímeros basados en carbohidratos, poli-(N-vinil pirrolidona)-polietilenglicol, homopolímeros de propilenglicol, un copolímero de óxido de polipropileno/óxido de etileno, polioles polioxietilados (por ejemplo, glicerol) y alcohol polivinílico, así como mezclas de dichos polímeros. En ciertas realizaciones, uno o más polímeros solubles en agua están unidos aleatoriamente a una o más cadenas laterales. En ciertas realizaciones, PEG puede actuar para mejorar la capacidad terapéutica para un agente de unión, tal como un anticuerpo. Algunos de dichos procedimientos se analizan, por ejemplo, en la Patente de Estados Unidos N° 6.133.426.

25 Se apreciará que un anticuerpo descrito en el presente documento puede tener al menos una sustitución de aminoácidos, siempre que el anticuerpo conserve especificidad de unión. Por lo tanto, están abarcadas dentro del alcance de la divulgación modificaciones de las estructuras de anticuerpos. Estas pueden incluir sustituciones de aminoácidos, que pueden ser conservativas o no conservativas, que no destruyen la capacidad de unión esclerostina de un anticuerpo. Las sustituciones de aminoácidos conservativas pueden abarcar restos de aminoácidos de origen no natural, que se incorporan típicamente por síntesis peptídica química en lugar de por síntesis en sistemas biológicos. Estos incluyen peptidomiméticos y otras formas invertidas o revertidas de restos de aminoácidos. Una sustitución de aminoácidos conservativa también puede implicar una sustitución de un resto de aminoácido nativo con un resto normativo de modo que haya poco o ningún efecto en la polaridad o carga del resto de aminoácido en esa posición.

40 Las sustituciones no conservativas pueden implicar el intercambio de un miembro de una clase de aminoácidos o miméticos de aminoácidos por un miembro de otra clase con diferentes propiedades físicas (por ejemplo, tamaño, polaridad, hidrofobicidad, carga). Dichos restos sustituidos pueden introducirse en regiones del anticuerpo humano que son homólogas de anticuerpos no humanos, o en las regiones no homólogas de la molécula.

45 Además, un experto en la materia puede generar variantes de ensayo que contengan una sustitución de aminoácidos sencilla en cada resto de aminoácido deseado. Las variantes pueden después explorarse usando ensayos de actividad conocidos por los expertos en la materia. Dichas variantes podrían usarse para recopilar información acerca de variantes adecuadas. Por ejemplo, si se descubriera que un cambio en un resto de aminoácido particular diera como resultado actividad destruida, reducida de forma indeseable o inadecuada, podrían evitarse variantes con dicho cambio. En otras palabras, basándose en información recopilada de dichos experimentos rutinarios, un experto en la materia puede determinar fácilmente los aminoácidos donde deberían evitarse sustituciones adicionales solas o en combinación con otras mutaciones.

50 Un experto en la materia será capaz de determinar variantes adecuadas del polipéptido como se expone en el presente documento usando técnicas bien conocidas. En ciertas realizaciones, un experto en la materia puede identificar áreas adecuadas de la molécula que pueden cambiarse sin destruir la actividad dirigiéndose a regiones que no se cree que sean importantes para la actividad. En ciertas realizaciones, se pueden identificar restos y partes de las moléculas que están conservados entre polipéptidos similares. En ciertas realizaciones, incluso áreas que pueden ser importantes para la actividad biológica o para la estructura pueden someterse a sustituciones de aminoácidos conservativas sin destruir la actividad biológica o sin afectar de forma adversa a la estructura polipeptídica.

Adicionalmente, un experto en la materia puede revisar estudios de función estructural que identifican restos en polipéptidos similares que son importantes para la actividad o estructura. A la vista de dicha comparación, se puede predecir la importancia de los restos de aminoácidos en una proteína que corresponden a restos de aminoácidos que son importantes para la actividad o estructura en proteínas similares. Un experto en la materia puede optar por sustituciones de aminoácidos químicamente similares para dichos restos de aminoácidos importantes predichos.

Un experto en la materia puede analizar también la estructura tridimensional y secuencia de aminoácidos en relación con esa estructura en polipéptidos similares. A la vista de dicha información, un experto en la materia puede predecir el alineamiento de restos de aminoácidos de un anticuerpo con respecto a su estructura tridimensional. En ciertas realizaciones, un experto en la materia puede elegir no hacer cambios radicales a los aminoácidos que se ha predicho que están en la superficie de la proteína, puesto que dichos restos pueden estar implicados en interacciones importantes con otras moléculas.

Se han dedicado varias publicaciones científicas a la predicción de la estructura secundaria. Véase Moulton J., *Curr. Op. in Biotech.*, 7(4): 422-427 (1996), Chou *et al.*, *Biochemistry*, 13(2): 222-245 (1974); Chou *et al.*, *Biochemistry* 113(2): 211-222 (1974); Chou *et al.*, *Adv. Enzymol. Relat. Areas Mol. Biol.*, 47: 45-148 (1978); Chou *et al.*, *Ann. Rev. Biochem.*, 47: 251-276 y Chou *et al.*, *Biophys. J.*, 26: 367-384 (1979). Además, están disponibles en la actualidad programas informáticos para ayudar a la predicción de la estructura secundaria. Un método para predecir la estructura secundaria se basa en la realización de modelos de homología. Por ejemplo, dos polipéptidos o proteínas que tengan una identidad de secuencia mayor del 30% o similitud mayor del 40% tienen con frecuencia topologías estructurales similares. El reciente crecimiento de la base de datos estructural proteica (PDB) ha proporcionado predictibilidad potenciada de la estructura secundaria, incluyendo el número potencial de plegamientos dentro de la estructura de un polipéptido o una proteína. Véase Holm *et al.*, *Nucl. Acid. Res.*, 27(1): 244-247 (1999). Se ha sugerido (Brenner *et al.*, *Curr. Op. Struct. Biol.*, 7(3): 369-376 (1997)) que hay un número limitado de pliegues en un polipéptido o proteína dado y que una vez que se ha resuelto un número de estructuras crítico, la predicción estructural se hará drásticamente más precisa.

Los métodos adicionales para predecir la estructura secundaria incluyen "reconocimiento de pliegues" (Jones, D., *Curr. Opin. Struct. Biol.*, 7(3): 377-87 (1997); Sippl *et al.*, *Structure*, 4(1): 15-19 (1996)), "análisis de perfil" (Bowie *et al.*, *Science*, 253: 164-170 (1991); Gribskov *et al.*, *Meth. Enzym.*, 183: 146-159 (1990); Gribskov *et al.*, *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 84(13): 4355-4358 (1987)) y "enlace evolutivo" (Véase Holm, mencionado anteriormente (1999) y Brenner, mencionado anteriormente (1997)).

Las variantes de anticuerpos incluyen variantes de glicosilación donde el número y/o tipo de sitio de glicosilación se ha alterado en comparación con las secuencias de aminoácidos de un polipéptido parental. En ciertas realizaciones, las variantes comprenden un número mayor o menor de sitios de glicosilación ligados a N que la proteína nativa. Un sitio de glicosilación ligado a N está caracterizado por la secuencia: Asn-X-Ser o Asn-X-Thr, donde el resto de aminoácido designado como X puede ser cualquier resto de aminoácido excepto prolina. La sustitución de restos de aminoácidos para crear esta secuencia proporciona un nuevo sitio potencial para la adición de una cadena de carbohidratos ligada a N. Como alternativa, las sustituciones que eliminan esta secuencia retirarán una cadena de carbohidratos ligada a N existente. También se proporciona un reordenamiento de cadenas de carbohidratos ligadas a N donde se eliminan uno o más sitios de glicosilación ligados a N (típicamente los que son de origen natural) y se crean uno o más nuevos sitios ligados a N. Las variantes de anticuerpo preferidas adicionales incluyen variantes de cisteína donde uno o más restos de cisteína se suprimen de o se sustituyen por otro aminoácido (por ejemplo, serina) en comparación con la secuencia de aminoácidos parental. Las variantes de cisteína pueden ser útiles cuando los anticuerpos deben replegarse en una conformación biológicamente activa tal como después del aislamiento de cuerpos de inclusión insolubles. Las variantes de cisteína generalmente tienen menos restos de cisteína que la proteína nativa, y típicamente tienen un número par para minimizar las interacciones resultantes de cisteínas no emparejadas.

Las sustituciones de aminoácidos deseadas (conservativas o no conservativas) pueden determinarse por los expertos en la materia en el momento en que se deseen dichas sustituciones. En ciertas realizaciones, las sustituciones de aminoácidos pueden usarse para identificar restos importantes de anticuerpos para esclerostina, o por aumentar o reducir la afinidad de los anticuerpos para esclerostina descritos en el presente documento.

Según determinadas realizaciones, las sustituciones de aminoácidos preferidas son las que: (1) reducen la susceptibilidad a proteólisis, (2) reduce la susceptibilidad a oxidación, (3) alteran la afinidad de unión para formar complejos proteicos, (4) alteran las afinidades de unión, y/o (4) confieren o modifican otras propiedades fisicoquímicas o funcionales en dichos polipéptidos. Pueden realizarse sustituciones de aminoácidos individuales o múltiples (por ejemplo, sustituciones de aminoácidos conservativas) en la secuencia de origen natural (en determinadas realizaciones, en la parte del polipéptido fuera del dominio o los dominios que forman contactos intermoleculares). En determinadas realizaciones, una sustitución de aminoácidos conservativa puede típicamente no cambiar sustancialmente las características estructurales de la secuencia parental (por ejemplo, un aminoácido de reemplazo no debería tender a romper una hélice que aparezca en la secuencia parental, o alterar otros tipos de estructura secundaria que caracteriza la secuencia parental). Se describen ejemplos de estructuras secundarias y terciarias de polipéptidos reconocidas en la técnica en *Proteins, Structures and Molecular Principles* (Creighton, Ed.,

W. H. Freeman y Company, Nueva York (1984)); Introduction to Protein Structure (C. Branden y J. Tooze, eds., Garland Publishing, Nueva York, N.Y. (1991)); y Thornton *et al.* Nature 354: 105 (1991).

Los anticuerpos de la invención pueden enlazarse químicamente con polímeros, lípidos u otros restos.

Los anticuerpos pueden comprender al menos una de las CDR descritas en el presente documento incorporadas en una estructura marco biocompatible. En un ejemplo, la estructura marco biocompatible comprende un polipéptido o parte del mismo que es suficiente para formar un soporte estructural conformacionalmente estable, o marco, o armazón, que es capaz de presentar las CDR, una región variable, etc.) en una región de superficie localizada. Dichas estructuras pueden ser un polipéptido de origen natural o "pliegue" polipeptídico (un motivo estructural) o pueden tener una o más modificaciones, tales como adiciones, deleciones o sustituciones de aminoácidos, en relación con un polipéptido o pliegue de origen natural. Estos armazones pueden derivar de un polipéptido de cualquier especie (o de más de una especie), tal como un ser humano, otro mamífero, otro vertebrado, invertebrado, planta, bacteria o virus.

Se conocen estructuras marco biocompatibles que se basan en armazones proteicos o esqueletos distintos de dominios de inmunoglobulina. Por ejemplo, se conocen las basadas en fibronectina, anquirina, lipocalina, neocarzinostatina, citocromo b, dedo de cinc CP1, PST1, superenrollamiento, LACI-D1, dominio Z y dominios tendramisat (Véase por ejemplo, Nygren y Uhlen, 1997, Current Opinion in Structural Biology, 7, 463-469).

En realizaciones preferidas, se apreciará que los anticuerpos de la invención incluyen los anticuerpos humanizados descritos en el presente documento. Pueden producirse anticuerpos humanizados tales como los descritos en el presente documento usando técnicas conocidas por los expertos en la materia (Zhang, W., *et al.*, Molecular Immunology. 42(12): 1445-1451, 2005; Hwang W. *et al.*, Methods. 36(1): 35-42, 2005; Dall'Acqua WF, *et al.*, Methods 36(1): 43-60, 2005; y Clark, M., Immunology Today. 21 (8): 397-402, 2000).

Un anticuerpo que comprende CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 como se ha descrito anteriormente, puede obtenerse por expresión de una célula hospedadora que contiene ADN que codifica estas secuencias. Un ADN que codifica cada secuencia de CDR puede determinarse basándose en la secuencia de aminoácidos de la CDR y sintetizarse junto con cualquier secuencia de ADN de región constante y marco de región variable de anticuerpo deseada usando técnicas de síntesis de oligonucleótidos, mutagénesis dirigida y técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) según sea apropiado. Está ampliamente disponible para los expertos en la materia ADN que codifica las regiones constantes y marcos de región variable a partir de bases de datos de secuencias genéticas tales como GenBank®. Cada una de las CDR anteriormente mencionadas se localizará típicamente en un marco de región variable en las posiciones 31-35 (CDR-H1), 50-65 (CDR-H2) y 95-102 (CDR-H3) de la cadena pesada y las posiciones 24-34 (CDR-L1), 50-56 (CDR-L2) y 89-97 (CDR-L3) de la cadena ligera de acuerdo con el sistema de numeración de Kabat (Kabat *et al.*, 1987 en Sequences of Proteins of Immunological Interest, U.S. Department of Health and Human Services, NIH, Estados Unidos).

Una vez sintetizado, el ADN que codifica un anticuerpo de la invención o fragmento del mismo puede propagarse y expresarse de acuerdo con cualquiera de una diversidad de procedimientos bien conocidos para escisión, ligación, transformación y transfección de ácido nucleico usando cualquier variedad de vectores de expresión conocidos. Por lo tanto, en determinadas realizaciones puede preferirse la expresión de un fragmento de anticuerpo en un hospedador procarionta, tal como *Escherichia coli* (véase, por ejemplo, Pluckthun *et al.*, 1989 Methods Enzymol. 178: 497-515). En otras realizaciones determinadas, puede preferirse la expresión del anticuerpo o un fragmento del mismo en una célula hospedadora eucariota, incluyendo levadura (por ejemplo, *Saccharomyces cerevisiae*, *Schizosaccharomyces pombe* y *Pichia pastoris*), células animales (incluyendo células de mamífero) o células vegetales. Los ejemplos de células animales adecuadas incluyen, pero sin limitación, mieloma (tal como una línea NSO de ratón), COS, CHO o células de hibridoma. Los ejemplos de células vegetales incluyen tabaco, maíz, soja y células de arroz.

Pueden prepararse uno o más vectores de expresión replicables que contienen ADN que codifica una región variable y/o constante de anticuerpo y usarse para transformar una línea celular apropiada, por ejemplo, una línea celular de mieloma no productora, tal como una línea NSO de ratón o una bacteria, tal como *E. coli*, en la que se producirá producción del anticuerpo. Para obtener transcripción y traducción eficaz, la secuencia de ADN en cada vector debería incluir secuencias reguladoras apropiadas, particularmente un promotor y secuencia líder unidos operativamente con la secuencia de dominio variable. Los métodos particulares para producir anticuerpos de este modo se conocen generalmente bien y se usan de forma rutinaria. Por ejemplo, se describen procedimientos de biología molecular básica en Maniatis *et al.* (Molecular Cloning, A Laboratory Manual, 2ª ed., Cold Spring Harbor Laboratory, Nueva York, 1989; véase también Maniatis *et al.*, 3ª ed., Cold Spring Harbor Laboratory, Nueva York, (2001)). Puede realizarse secuenciación de ADN como se describe en Sanger *et al.* (PNAS 74: 5463, (1977)) y el manual de secuenciación de plc de Amersham International, y puede llevarse a cabo mutagénesis dirigida de acuerdo con métodos conocidos en la técnica (Kramer *et al.*, Nucleic Acids Res. 12: 9441, (1984); Kunkel Proc. Natl. Acad. Sci. USA 82: 488-92 (1985); Kunkel *et al.*, Methods in Enzymol. 154: 367-82 (1987); el manual de Anglian Biotechnology Ltd). Adicionalmente, numerosas publicaciones describen técnicas adecuadas para la preparación de anticuerpos mediante manipulación de ADN, creación de vectores de expresión y transformación y cultivo de células

apropiadas (Mountain A y Adair, J R en *Biotechnology and Genetic Engineering Reviews* (ed. Tombs, M P, 10, Capítulo 1, 1992, Intercept, Andover, Reino Unido); "Current Protocols in Molecular Biology", 1999, F.M. Ausubel (ed.), Wiley Interscience, Nueva York).

- 5 Cuando se desee mejorar la afinidad de anticuerpos según la divulgación que contienen una o más de las CDR anteriormente mencionadas, pueden usarse varios protocolos de maduración de afinidad, incluyendo mantener las CDR (Yang *et al.*, *J. Mol. Biol.*, 254, 392-403, 1995), combinación de cadenas (Marks *et al.*, *Bio/Technology*, 10, 779-783, 1992), uso de cepas de mutación de *E. coli* (Low *et al.*, *J. Mol. Biol.*, 250, 350-368, 1996), barajado de ADN (Patten *et al.*, *Curr. Opin. Biotechnol.*, 8, 724-733, 1997), presentación de fagos (Thompson *et al.*, *J. Mol. Biol.*, 256, 7-88, 1996) y PCR sexual (Cramer, *et al.*, *Nature*, 391, 288-291, 1998). Todos estos métodos de maduración de afinidad se analizan en Vaughan *et al.*, (*Nature Biotechnology*, 16, 535-539, 1998).

15 Pueden obtenerse anticuerpos mediante inmunización convencional y procedimientos de fusión de células como se describen en el presente documento y se conocen en la técnica. Pueden generarse anticuerpos monoclonales usando una diversidad de técnicas conocidas. En general, pueden obtenerse anticuerpos monoclonales que se unen a antígenos específicos mediante métodos conocidos por los expertos en la materia (véase, por ejemplo, Kohler *et al.*, *Nature* 256: 495, 1975; Coligan *et al.* (eds.), *Current Protocols in Immunology*, 1: 2.5.12.6.7 (John Wiley & Sons 1991); Patentes de Estados Unidos N° RE 32.011, 4.902.614, 4.543.439 y 4.411.993; *Monoclonal Antibodies, Hybridomas: A New Dimension in Biological Analyses*, Plenum Press, Kennett, McKearn y Bechtol (eds.) (1980); y *Antibodies: A Laboratory Manual*, Harlow y Lane (eds.), Cold Spring Harbor Laboratory Press (1988); Picksley *et al.*, "Production of monoclonal antibodies against proteins expressed in *E. coli*," en *DNA Cloning 2: Expression Systems*, 2ª Edición, Glover *et al.* (eds.), página 93 (Oxford University Press 1995)). Pueden derivarse fragmentos de anticuerpo de los mismos usando cualquier técnica convencional adecuada tal como digestión proteolítica u, opcionalmente, mediante digestión proteolítica (por ejemplo, usando papaína o pepsina) seguido de reducción suave de enlaces disulfuro y alquilación. Como alternativa, dichos fragmentos también pueden generarse mediante técnicas de ingeniería genética recombinante como se describe en el presente documento.

30 Pueden obtenerse anticuerpos monoclonales inyectando a un animal, por ejemplo, una rata, hámster, un conejo o preferentemente un ratón, incluyendo por ejemplo un transgénico o un knock-out, como se conoce en la técnica, con un inmunógeno que comprende esclerostina humana de SEQ ID NO: 1, o un fragmento de la misma, de acuerdo con métodos conocidos en la técnica y descritos en el presente documento. La presencia de producción de anticuerpos específica puede supervisarse después de la inyección inicial y/o después de una inyección de refuerzo obteniendo una muestra de suero y detectando la presencia de un anticuerpo que se une a esclerostina humana o péptido usando uno cualquiera de varios métodos de inmunodetección conocidos en la técnica y descritos en el presente documento. De animales que producen los anticuerpos deseados, se retiran células linfoides, más habitualmente células del bazo o ganglio linfático, para obtener linfocitos B. Los linfocitos B se fusionan después con un compañero de fusión de célula de mieloma sensibilizado a fármaco, preferentemente uno que sea singénico con el animal inmunizado y que tenga opcionalmente otras propiedades deseables (por ejemplo, incapacidad para expresar productos génicos de Ig endógenos, por ejemplo, P3X63 - Ag 8.653 (ATCC N° CRL 1580); NSO, SP20) para producir hibridomas, que son líneas celulares eucariotas inmortales. Las células linfoides (por ejemplo, bazo) y las células de mieloma pueden combinarse durante varios minutos con un agente promotor de fusión de membrana, tal como polietilenglicol o un detergente no iónico, y después sembrarse a baja densidad en un medio selectivo que apoye el crecimiento de células de hibridoma pero no células de mieloma no fusionadas. Un medio de selección preferido es HAT (hipoxantina, aminopterina, timidina). Después de un tiempo suficiente, habitualmente de aproximadamente una a dos semanas, se observan colonias de células. Se aíslan colonias individuales, y pueden ensayarse anticuerpos producidos por las células con respecto a actividad de unión con esclerostina humana, usando una cualquiera de una diversidad de inmunosayos conocidos en la técnica y descritos en el presente documento. Los hibridomas se clonan (por ejemplo, mediante clonación de dilución limitada o mediante aislamiento en placa de agar suave) y se seleccionan y cultivan clones positivos que producen un anticuerpo específico para esclerostina. Los anticuerpos monoclonales de los cultivos de hibridoma pueden aislarse de los sobrenadantes de cultivos de hibridoma. Un método alternativo para producción de un anticuerpo monoclonal murino es inyectar las células de hibridoma en la cavidad peritoneal de un ratón singénico, por ejemplo, un ratón que se ha tratado (por ejemplo, sensibilizado con pristano) para prolongar la formación de líquido ascítico que contiene el anticuerpo monoclonal. Los anticuerpos monoclonales pueden aislarse y purificarse por una diversidad de técnicas bien establecidas. Dichas técnicas de aislamiento incluyen cromatografía de afinidad con Proteína-A Sepharose, cromatografía de exclusión por tamaños y cromatografía de intercambio iónico (véase, por ejemplo, Coligan en las páginas 2.7.1-2.7.12 y las páginas 2.9.1-2.9.3; Baines *et al.*, "Purification of Immunoglobulin G (IgG)," en *Methods in Molecular Biology*, Vol. 10, páginas 79-104 (The Humana Press, Inc. 1992)). Pueden purificarse anticuerpos monoclonales mediante cromatografía de afinidad usando un ligando apropiado seleccionado basándose en propiedades particulares del anticuerpo (por ejemplo, isotipo de cadena pesada o ligera, especificidad de unión, etc.). Los ejemplos de un ligando adecuado, inmovilizado en un soporte sólido, incluyen Proteína A, Proteína G, un anticuerpo anti-región constante (cadena ligera o cadena pesada), un anticuerpo anti-idiotipo y una proteína de unión a TGF-beta, o fragmento o variante de los mismos.

65 Un anticuerpo de la presente invención puede ser un anticuerpo monoclonal humano. Los anticuerpos monoclonales humanos pueden generarse por cualquier variedad de técnicas que resultarán familiares para los expertos

habituales en la materia. Dichos métodos incluyen, pero sin limitación, transformación por Virus de Epstein Barr (VEB) de células de sangre periférica humana (por ejemplo, que contienen linfocitos B), inmunización *in vitro* de linfocitos B humanos, fusión de células de bazo de ratones transgénicos inmunizados que portan genes de inmunoglobulina humana insertados, aislamiento de bibliotecas de fago de región V de inmunoglobulina humana, u otros procedimientos como se conocen en la técnica y basados en la divulgación del presente documento. Por ejemplo, pueden obtenerse anticuerpos monoclonales humanos de ratones transgénicos que se han modificado por ingeniería genética para producir anticuerpos humanos específicos en respuesta a presentación antigénica. Se describen métodos para obtener anticuerpos humanos de ratones transgénicos, por ejemplo, por Green *et al.*, Nature Genet. 7: 13, 1994; Lonberg *et al.*, Nature 368: 856, 1994; Taylor *et al.*, Int. Immun. 6: 579, 1994; Patente de Estados Unidos N° 5.877.397; Bruggemann *et al.*, 1997 Curr. Opin. Biotechnol. 8: 455-58; Jakobovits *et al.*, 1995 Ann. N. Y. Acad. Sci. 764: 525-35. En esta técnica, se introducen elementos del locus de cadena pesada y ligera humana en cepas de ratones derivados de líneas de células madre embrionarias que contienen alteraciones dirigidas de los loci de cadena pesada y cadena ligera endógenos (véase también Bruggemann *et al.*, Curr. Opin. Biotechnol. 8: 455-58 (1997)). Por ejemplo, los transgenes de inmunoglobulina humana pueden ser construcciones de minigenes, o transloci en cromosomas artificiales de levadura, que experimentan reordenación del ADN específica de linfocitos B e hipermutación en el tejido linfóide de ratón. Pueden obtenerse anticuerpos monoclonales humanos inmunizando los ratones transgénicos, que pueden después producir anticuerpos humanos específicos para esclerostina. Las células linfoides de los ratones transgénicos inmunizados pueden usarse para producir hibridomas que secreten anticuerpos humanos de acuerdo con los métodos descritos en el presente documento. También pueden obtenerse sueros policlonales que contienen anticuerpos humanos de la sangre de los animales inmunizados.

Otro método para generar anticuerpos humanos incluye inmortalizar células de sangre periférica humana por transformación con VEB. Véase, por ejemplo, Patente de Estados Unidos N° 4.646.456. Dicha línea de linfocitos B inmortalizada (o línea celular linfoblastoide) que produce un anticuerpo monoclonal que se une específicamente a esclerostina puede identificarse por métodos de inmunodetección como se proporcionan en el presente documento, por ejemplo, un ELISA, y después aislarse por técnicas de clonación convencionales. La estabilidad de la línea celular linfoblastoide que produce un anticuerpo antiesclerostina puede mejorarse fusionando la línea celular transformada con un mieloma murino para producir una línea celular híbrida de ratón-humano de acuerdo con métodos conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, Glasky *et al.*, Hybridoma 8: 377-89 (1989)). Otro método más para generar anticuerpos monoclonales humanos es la inmunización *in vitro*, que incluye sensibilizar linfocitos B esplénicos humanos con esclerostina humana, seguido de fusión de los linfocitos B sensibilizados con un compañero de fusión heterohíbrido. Véase, por ejemplo, Boerner *et al.*, 1991 J. Immunol. 147: 86-95.

En ciertas realizaciones, se selecciona un linfocito B que produce un anticuerpo antiesclerostina humana y se clonan las regiones variables de cadena ligera y cadena pesada a partir del linfocito B de acuerdo con técnicas de biología molecular conocidas en este campo (documento WO 92/02551; Patente de Estados Unidos 5.627.052; Babcook *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93: 7843-48 (1996)) y descritas en el presente documento. Pueden aislarse linfocitos B de un animal inmunizado del bazo, ganglio linfático o muestra de sangre periférica seleccionando una célula que produce un anticuerpo que se une específicamente a esclerostina. Los linfocitos B también pueden aislarse de seres humanos, por ejemplo, de una muestra de sangre periférica. Se conocen bien en la técnica métodos para detectar linfocitos B individuales que producen un anticuerpo con la especificidad deseada, por ejemplo, mediante formación de placas, separación de células activadas por fluorescencia, estimulación *in vitro* seguida de detección de anticuerpo específico y similares. Los métodos para selección de linfocitos B productores de anticuerpos específicos incluyen, por ejemplo, preparar una única suspensión celular de linfocitos B en agar blando que contiene esclerostina humana. La unión del anticuerpo específico producido por el linfocito B con el antígeno da como resultado la formación de un complejo, que puede ser visible como un inmunoprecipitado. Después de que se seleccionen los linfocitos B que producen el anticuerpo deseado, los genes de anticuerpos específicos pueden clonarse aislando y amplificando ADN o ARNm de acuerdo con métodos conocidos en la técnica y descritos en el presente documento.

Un método adicional para obtener anticuerpos es por presentación de fagos. Véase, por ejemplo, Winter *et al.*, 1994 Annu. Rev. Immunol. 12: 433-55; Burton *et al.*, 1994 Adv. Immunol. 57: 191-280. Pueden crearse bibliotecas combinatorias de región variable de inmunoglobulina humanas o murinas en vectores de fagos que pueden explorarse para seleccionar fragmentos Ig (Fab, Fv, sFv, o multímeros de los mismos) que se unen específicamente a proteína de unión a TGF-beta o variante o fragmento de la misma. Véase, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos N° 5.223.409; Huse *et al.*, 1989 Science 246: 1275-81; Sastry *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86: 5728-32 (1989); Altling-Mees *et al.*, Strategies in Molecular Biology 3: 1-9 (1990); Kang *et al.*, 1991 Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88: 4363-66; Hoogenboom *et al.*, 1992 J. Molec. Biol. 227: 381-388; Schlebusch *et al.*, 1997 Hybridoma 16: 47-52 y referencias citadas en las mismas. Por ejemplo, puede insertarse una biblioteca que contiene una pluralidad de secuencias polinucleotídicas que codifican fragmentos de región variable de Ig en el genoma de un bacteriófago filamentoso, tal como M13 o una variante del mismo, en fase con la secuencia que codifica una proteína de cubierta de fago. Una proteína de fusión puede ser una fusión de la proteína de cubierta con el dominio de región variable de cadena ligera y/o con el dominio de región variable de cadena pesada. De acuerdo con ciertas realizaciones, también pueden presentarse fragmentos Fab de inmunoglobulina en una partícula de fago (véase, por ejemplo, Patente de Estados Unidos N°: 5.698.426).

También pueden prepararse bibliotecas de expresión de ADNc de inmunoglobulina de cadena pesada y ligera en fago lambda, por ejemplo, usando vectores  $\lambda$ ImmunoZap™ (H) y  $\lambda$ ImmunoZap™ (L) (Stratagene, La Jolla, California). Brevemente, se aísla ARNm de una población de linfocitos B y se usa para crear bibliotecas de expresión de ADNc de inmunoglobulina de cadena pesada y ligera en los vectores  $\lambda$ ImmunoZap(H) y  $\lambda$ ImmunoZap (L). Estos vectores pueden explorarse individualmente o pueden expresarse para formar fragmentos Fab o anticuerpos (véase Huse *et al.*, mencionado anteriormente; véase también Sastry *et al.*, mencionado anteriormente). Pueden convertirse posteriormente placas positivas en un plásmido no lítico que permita expresión de alto nivel de fragmentos de anticuerpo monoclonales de *E. coli*.

En un hibridoma, las regiones variables de un gen que expresa un anticuerpo monoclonal pueden amplificarse usando cebadores nucleotídicos. Estos cebadores pueden sintetizarse por un experto en la materia, o pueden obtenerse de fuentes disponibles en el mercado. (Véase, por ejemplo, Stratagene (La Jolla, California), que vende cebadores para regiones variables humanas y de ratón, incluyendo, entre otros, cebadores para las regiones  $V_{H\alpha}$ ,  $V_{H\beta}$ ,  $V_{H\gamma}$ ,  $V_{H\delta}$ ,  $C_{H1}$ ,  $V_L$  y  $C_L$ ). Estos cebadores pueden usarse para amplificar regiones variables de cadena pesada o ligera, que pueden después insertarse en vectores tales como ImmunoZAP™H o ImmunoZAP™L (Stratagene), respectivamente. Estos vectores pueden introducirse después en sistemas de expresión basados en *E. coli*, levadura o mamífero. Pueden producirse grandes cantidades de una proteína de cadena sencilla que contiene una fusión de los dominios  $V_H$  y  $V_L$  usando estos métodos (véase Bird *et al.*, Science 242: 423-426, 1988).

Una vez que se han obtenido células que producen anticuerpos usando cualquiera de las técnicas de inmunización y otras descritas anteriormente, los genes de anticuerpos específicos pueden clonarse aislando y amplificando ADN o ARNm del mismo de acuerdo con procedimientos convencionales como se describe en el presente documento. Los anticuerpos producidos de los mismos pueden secuenciarse y las CDR identificadas y el ADN que codifica las CDR pueden manipularse como se ha descrito previamente para generar otros anticuerpos de acuerdo con la invención.

Preferentemente los anticuerpos se unen específicamente a esclerostina. Como con todos los agentes y ensayos de unión, un experto en la materia reconoce que los diversos restos con los que un anticuerpo no debería unirse de forma detectable para ser terapéuticamente eficaz y adecuado serían extensos y difíciles de numerar. Por lo tanto, para un anticuerpo divulgado en el presente documento, la expresión "se une específicamente" se refiere a la capacidad de un anticuerpo para unirse a esclerostina, preferentemente esclerostina humana, con mayor afinidad que se une a una proteína de control no relacionada. Preferentemente la proteína de control es lisozima de clara de huevo de gallina. Preferentemente los anticuerpos se unen a esclerostina con una afinidad que es al menos 50, 100, 250, 500, 1000 o 10.000 veces mayor que la afinidad por una proteína de control. Un anticuerpo puede tener una afinidad de unión por esclerostina humana de menos de o igual a  $1 \times 10^{-7}$  M, menos de o igual a  $1 \times 10^{-8}$  M, menos de o igual a  $1 \times 10^{-9}$  M, menos de o igual a  $1 \times 10^{-10}$  M, menos de o igual a  $1 \times 10^{-11}$  M o menos de o igual a  $1 \times 10^{-12}$  M.

La afinidad puede determinarse por un ensayo de ELIA de afinidad. En ciertas realizaciones, la afinidad puede determinarse por un ensayo de BIAcore. En ciertas realizaciones, la afinidad puede determinarse por un método cinético. En ciertas realizaciones, la afinidad puede determinarse por un método de equilibrio/solución. Dichos métodos se describen en más detalle en el presente documento o se conocen en la técnica.

Los anticuerpos de esclerostina preferentemente modulan la función de esclerostina en el ensayo basado en células descrito en el presente documento y/o el ensayo *in vivo* descrito en el presente documento y/o se unen a uno o más de los epítomos descritos en el presente documento y/o bloquean de forma cruzada la unión de uno de los anticuerpos descritos en el presente documento y/o se bloquean de forma cruzada de la unión con esclerostina por uno de los anticuerpos descritos en el presente documento. En consecuencia, dichos anticuerpos pueden identificarse usando los ensayos descritos en el presente documento.

Pueden generarse anticuerpos identificando en primer lugar anticuerpos que se unan a uno o más de los epítomos proporcionados en el presente documento y/o se neutralizan en los ensayos basados en células y/o *in vivo* descritos en el presente documento y/o bloquean de forma cruzada los anticuerpos descritos en el presente documento y/o se bloquean de forma cruzada de la unión con esclerostina por uno de los anticuerpos descritos en el presente documento. Las regiones CDR de estos anticuerpos se usan después para insertar en marcos biocompatibles apropiados para generar agentes de unión a esclerostina. La parte no CDR del agente de unión puede estar compuesta de aminoácidos, o puede ser una molécula no proteica. Los ensayos descritos en el presente documento permiten la caracterización de agentes de unión. Los agentes de unión de la presente invención son anticuerpos como se definen en el presente documento.

Se entenderá por un experto en la materia que algunas proteínas, tales como anticuerpos, pueden experimentar una diversidad de modificaciones postraduccionales. El tipo y alcance de estas modificaciones depende con frecuencia de la línea celular hospedadora usada para expresar la proteína así como las condiciones de cultivo. Dichas modificaciones pueden incluir variaciones en glicosilación, oxidación de metionina, formación de dicetopiperizina, isomerización de aspartato y desamidación de asparagina. Una modificación frecuente es la pérdida de un resto básico carboxilo-terminal (tal como lisina o arginina) debido a la acción de carboxipeptidasas (como se describe en

Harris, R.J. Journal of Chromatography 705: 129-134, 1995).

Se describen posteriormente anticuerpos denominados Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D y Ab-1. "HC" se refiere a la cadena pesada y "LC" se refiere a la cadena ligera. Para algunos anticuerpos posteriores, las CDR están sombreadas en

#### Ab-D

El anticuerpo D (también denominado en el presente documento Ab-D y Mab-D) es un anticuerpo de ratón que muestra unión de alta afinidad con esclerostina. El patrón de unión de BIAcore de Ab-D se muestra en la Figura 18.

La secuencia de aminoácidos de la forma madura (péptido señal retirado) de la cadena ligera de Ab-D:

1 DVQMIQSPSS LSASLGDIVT MTCQASQGTS INLNWFQOKP GKAPKLLIYG  
 51 SSNLEDGVPS RFSGSRYGTD FTLTISSLED EDLATYFCLO HSYLPYTFGG  
 101 GTKLEIKRAD AAPT~~VSIFPP~~ SSEQLTSGGA SVVCFLNNFY PKDINVKWKI  
 151 DGSERQNGVL NSWTDQDSK STYSMSSTLT LTKDEYERHN SYTCEATHKT  
 201 STSPIVKSFN RNEC (SEQ ID NO:7)

La secuencia de ácido nucleico que codifica la forma madura (péptido señal retirado) de LC de Ab-D es la siguiente:

1 GATGTCCAGA TGATTCAGTC TCCATCCTCC CTGTCTGCAT CTTTGGGAGA  
 51 CATAGTCACC ATGACTTGCC AGGCAAGTCA GGGCACTAGC ATTAATTTAA  
 101 ACTGGTTTCA GCAAAAACCA GGAAGGCTC CTAAGCTCCT GATCTATGGT  
 151 TCAAGCAACT TGGAAGATGG GGTCCCATCA AGGTTCAAGTGCAGTAGATA  
 201 TGGGACAGAT TTCACTCTCA CCATCAGCAG CCTGGAGGAT GAAGATCTGG  
 251 CAACTTATTT CTGTCTACAA CATAGTTATC TCCCGTACAC GTTCGGAGGG  
 301 GGGACCAAGC TGGAAATAAA ACGGGCTGAT GCTGCACCAA CTGTATCCAT  
 351 CTTCCACCA TCCAGTGAGC AGTTAACATC TGGAGGTGCC TCAGTCGTGT  
 401 GCTTCTTGAA CAACTTCTAC CCCAAAGACA TCAATGTCAA GTGGAAGATT  
 451 GATGGCAGTG AACGACAAAA TGGCGTCCTG AACAGTTGGA CTGATCAGGA  
 501 CAGCAAAGAC AGCACCTACA GCATGAGCAG CACCCTCACG TTGACCAAGG  
 551 ACGAGTATGA ACGACATAAC AGCTATACTT GTGAGGCCAC TCACAAGACA  
 601 TCAACTTCAC CCATTGTCAA GAGCTTCAAC AGGAATGAGT GTTAG (SEQ ID  
 NO:8)

La secuencia de aminoácidos de LC de Ab-D incluyendo el péptido señal es la siguiente:

1 MNTRAPAEFL GFLLLWFLGA RCDVQMIQSP SLSASLGDI VTMTTCQASQG  
 51 TSINLNWFQQ KPGKAPKLLI YGSSNLEDGV PSRFSGSRYG TDFTLTISSL  
 101 EDEDLATYFC LQHSYLPYTF GGGTKLEIKR ADAAPT~~VSIF~~ PPSSEQLTSG  
 151 GASVVCFLNN FYPKDINVKW KIDGSERQNG VLNSWTDQDS KDSTYSMSST  
 201 LTLTKDEYER HNSYTCEATH KTSTSPIVKS FNRNEC (SEQ ID NO:9)

Secuencia de ácido nucleico de LC de Ab-D incluyendo la secuencia que codifica el péptido señal:

1 ATGAACACGA GGGCCCCTGC TGAGTTCCTT GGGTTCCTGT TGCTCTGGTT  
 51 TTTAGGTGCC AGATGTGATG TCCAGATGAT TCAGTCTCCA TCCTCCCTGT  
 101 CTGCATCTTT GGGAGACATA GTCACCATGA CTTGCCAGGC AAGTCAGGGC

151 ACTAGCATTAA ATTTAAACTG GTTTCAGCAA AAACCAGGGA AGGCTCCTAA  
 201 GCTCCTGATC TATGGTTCAA GCAACTTGGA AGATGGGGTC CCATCAAGGT  
 251 TCAGTGGCAG TAGATATGGG ACAGATTTCA CTCTACCCAT CAGCAGCCTG  
 301 GAGGATGAAG ATCTGGCAAC TTATTTCTGT CTACAACATA GTTATCTCCC  
 351 GTACACGTTT GGAGGGGGGA CCAAGCTGGA AATAAAACGG GCTGATGCTG  
 401 CACCAACTGT ATCCATCTTC CCACCATCCA GTGAGCAGTT AACATCTGGA  
 451 GGTGCCTCAG TCGTGTGCTT CTTGAACAAC TTCTACCCCA AAGACATCAA  
 501 TGTCAAGTGG AAGATTGATG GCAGTGAACG ACAAATGGC GTCCTGAACA  
 551 GTTGGACTGA TCAGGACAGC AAAGACAGCA CCTACAGCAT GAGCAGCACC  
 601 CTCACGTTGA CCAAGGACGA GTATGAACGA CATAACAGCT ATACCTGTGA  
 651 GGCCACTCAC AAGACATCAA CTTACCCAT TGTCAAGAGC TTCAACAGGA  
 701 ATGAGTGTTA G (SEQ ID NO:10)

La secuencia de aminoácidos de la forma madura (péptido señal retirado) de la cadena pesada HC de Ab-D es la siguiente:

5

1 EVQLQQSGPE LVTPGASVKI SCKASGYTFT **DHYMSWVKQS** HGKSLEWIGD  
 51 **INPYSGETTY** NQKFKGTATL TVDKSSSIAY MEIRGLTSED SAVYYCARD  
 101 **YDASPFAYWG** QGTLVTVSAA **KTPPSVYPL** **APGSAAQTNS** **MVTLGCLVKG**  
 151 **YFPEPVTVTW** **NSGSLSSGVH** **TFPAVLQSDL** **YTLSSSVTVP** **SSTWPSETVT**  
 201 **CNVAHPASST** **KVDKKIVPRD** **CGCKPCICTV** **PEVSSVFIFP** **PKPKDVLIT**  
 251 **LTPKVTCVVV** **DISKDDPEVQ** **FSWFVDDVEV** **HTAQTQPREE** **QFNSTFRSVS**  
 301 **ELPIMHQDWL** **NGKEFKCRVN** **SPAFPAPIEK** **TISKTKGRPK** **APQVYTIPPP**  
 351 **KEQMAKDKVS** **LTCMITDFFP** **EDITVEWQWN** **GQPAENYKNT** **QPIMDTDGSY**  
 401 **FIYSKLVQK** **SNWEAGNTFT** **CSVLHEGLHN** **HHTEKSLSHS** **PGK** (SEQ ID NO:11)

La secuencia de ácido nucleico que codifica la forma madura (péptido señal retirado) de HC de Ab-D es:

1 GAGGTCCAGC TGCAACAGTC TGGACCTGAA CTGGTGACGC CTGGGGCTTC  
 51 AGTGAAGATA TCTTGTAAGG CTTCTGGATA CACATTCACT GACCACTACA  
 101 TGAGCTGGGT GAAGCAGAGT CATGGAAAAA GCCTTGAGTG GATTGGAGAT  
 151 ATTAATCCCT ATTCTGGTGA AACTACCTAC AACCAGAAGT TCAAGGGCAC  
 201 GGCCACATTG ACTGTAGACA AGTCTTCCAG TATAGCCTAC ATGGAGATCC  
 251 GCGGCCTGAC ATCTGAGGAC TCTGCAGTCT ATTACTGTGC AAGAGATGAT  
 301 TACGACGCCT CTCCGTTTGC TACTGGGGC CAAGGGACTC TGGTCACTGT  
 351 CTCTGCAGCC AAAACGACAC CCCCATCTGT CTATCCACTG GCCCCTGGAT  
 401 CTGCTGCCCA AACTAACTCC ATGGTGACCC TGGGATGCCT GGTC AAGGGC  
 451 TATTTCCCTG AGCCAGTGAC AGTGACCTGG AACTCTGGAT CCCTGTCCAG  
 501 CGGTGTGCAC ACCTTCCCAG CTGTCTGCA GTCTGACCTC TACTCTGA  
 551 GCAGCTCAGT GACTGTCCCC TCCAGCACCT GGCCCAGCGA GACCGTCACC  
 601 TGCAACGTTG CCCACCCGGC CAGCAGCACC AAGGTGGACA AGAAAATTGT  
 651 GCCCAGGGAT TGTGGTTGTA AGCCTTGCAT ATGTACAGTC CCAGAAGTAT  
 701 CATCTGTCTT CATCTTCCCC CCAAAGCCA AGGATGTGCT CACCATTACT  
 751 CTGACTCCTA AGGTCACGTG TGTTGTGGTA GACATCAGCA AGGATGATCC  
 801 CGAGGTCCAG TTCAGCTGGT TTGTAGATGA TGTGGAGGTG CACACAGCTC  
 851 AGACGCAACC CCGGGAGGAG CAGTTCAACA GCACTTTCCG CTCAGTCAGT  
 901 GAACTTCCA TCATGCACCA GGACTGGCTC AATGGCAAGG AGTTCAAATG  
 951 CAGGGTCAAC AGTCCAGCTT TCCCTGCCCC CATCGAGAAA ACCATCTCCA  
 1001 AAACCAAAGG CAGACCGAAG GCTCCACAGG TGTACACCAT TCCACCTCCC  
 1051 AAGGAGCAGA TGGCCAAGGA TAAAGTCAGT CTGACCTGCA TGATAACAGA

10

28

1101 CTTCTTCCCT GAAGACATTA CTGTGGAGTG GCAGTGGAAT GGGCAGCCAG  
1151 CGGAGAACTA CAAGAACACT CAGCCCATCA TGGACACAGA TGGCTCTTAC  
1201 TTCATCTACA GCAAGCTCAA TGTGCAGAAG AGCAACTGGG AGGCAGGAAA  
1251 TACTTTCACC TGCTCTGTGT TACATGAGGG CCTGCACAAC CACCATACTG  
1301 AGAAGAGCCT CTCCCACTCT CCTGGTAAAT GA (SEQ ID NO:12)

La secuencia de aminoácidos de HC de Ab-D incluyendo el péptido señal es:

1 MRCRWIFLFL LSGTAGVLSE VQLQQSGPEL VTPGASVKIS CKASGYTFTD  
51 HYMSWVKQSH GKSLEWIGDI NPYSGETTYN QKFKGTATLT VDKSSSIAYM  
101 EIRGLTSEDS AVYYCARDY DASPFAYWGQ GTLVTVSAAK TTPPSVYPLA  
151 PGSAAQTNSM VTLGCLVKGY FPEPVTVTWN SGSLSSGVHT FPAVLQSDLY  
201 TLSSSVTVPS STWPSETVTC NVAHPASSTK VDKKIVPRDC GCKPCICTVP  
251 EVSSVFIFPP KPKDVLITL TPKVTCVVVD ISKDDPEVQF SWFVDDVEVH  
301 TAQTQPREEQ FNSTFRSVSE LPIMHQDWLN GKEFKCRVNS PAFPAPIEKT  
351 ISKTKGRPKA PQVYTIPPK EQMAKDKVSL TCMITDFPE DITVEWQWNG  
401 QPAENYKNTQ PIMDTDGSYF IYSKLNVQKS NWEAGNTFTC SVLHEGLHNH  
5 451 HTEKSLSHSP GK (SEQ ID NO:13)

La secuencia de ácido nucleico de HC de Ab-D incluyendo la secuencia codificante del péptido señal es:

1 ATGAGATGCA GGTGGATCTT TCTCTTTCTC CTGTCAGGAA CTGCAGGTGT  
 51 CCTCTCTGAG GTCCAGCTGC AACAGTCTGG ACCTGAACTG GTGACGCCTG  
 101 GGGCTTCAGT GAAGATATCT TGTAAGGCTT CTGGATACAC ATTCACTGAC  
 151 CACTACATGA GCTGGGTGAA GCAGAGTCAT GGAAAAAGCC TTGAGTGGAT  
 201 TGGAGATATT AATCCCTATT CTGGTGAAAC TACCTACAAC CAGAAGTTCA  
 251 AGGGCACGGC CACATTGACT GTAGACAAGT CTTCCAGTAT AGCCTACATG  
 301 GAGATCCGCG GCCTGACATC TGAGGACTCT GCAGTCTATT ACTGTGCAAG  
 351 AGATGATTAC GACGCCTCTC CGTTTGCTTA CTGGGGCCAA GGGACTCTGG  
 401 TCACTGTCTC TGCAGCCAAA ACGACACCCC CATCTGTCTA TCCACTGGCC  
 451 CCTGGATCTG CTGCCCAAAC TAACTCCATG GTGACCCTGG GATGCCTGGT  
 501 CAAGGGCTAT TTCCCTGAGC CAGTGACAGT GACCTGGAAC TCTGGATCCC  
 551 TGTCCAGCGG TGTGCACACC TTCCAGCTG TCCTGCAGTC TGACCTCTAC  
 601 ACTCTGAGCA GCTCAGTGAC TGTCCTCC AGCACCTGGC CCAGCGAGAC  
 651 CGTCACCTGC AACGTTGCC ACCCGGCCAG CAGCACCAAG GTGGACAAGA  
 701 AAATTGTGCC CAGGGATTGT GGTGTGAAGC CTTGCATATG TACAGTCCCA  
 751 GAAGTATCAT CTGTCTTCAT CTTCCCCCA AAGCCCAAGG ATGTGCTCAC  
 801 CATTACTCTG ACTCCTAAGG TCACGTGTGT TGTGGTAGAC ATCAGCAAGG  
 851 ATGATCCCGA GGTCCAGTTC AGCTGGTTTG TAGATGATGT GGAGGTGCAC  
 901 ACAGCTCAGA CGCAACCCCG GGAGGAGCAG TTCAACAGCA CTTTCCGCTC  
 951 AGTCAGTGAA CTTCCCATCA TGCACCAGGA CTGGCTCAAT GGCAAGGAGT  
 1001 TCAAATGCAG GGTC AACAGT CCAGCTTTCC CTGCCCCCAT CGAGAAAACC  
 1051 ATCTCCAAA CCAAAGGCAG ACCGAAGGCT CCACAGGTGT ACACCATTCC  
 1101 ACCTCCCAAG GAGCAGATGG CCAAGGATAA AGTCAGTCTG ACCTGCATGA  
 1151 TAACAGACTT CTTCCCTGAA GACATTACTG TGGAGTGGCA GTGGAATGGG  
 1201 CAGCCAGCGG AGAACTACAA GAACACTCAG CCCATCATGG ACACAGATGG  
 1251 CTCTTACTTC ATCTACAGCA AGCTCAATGT GCAGAAGAGC AACTGGGAGG  
 1301 CAGGAAATAC TTTCACCTGC TCTGTGTTAC ATGAGGGCCT GCACAACCAC  
 1351 CATACTGAGA AGAGCCTCTC CCACTCTCCT GGTAATGA (SEQ ID NO:14)

Las secuencias de CDR (región determinante de complementariedad) en la región variable de la cadena pesada de Ab-D son las siguientes:

5

CRD-H1: DHYMS (SEQ ID NO: 39)  
 CRD-H2: DINPYSGETTYNQKFKG (SEQ ID NO: 40)  
 CRD-H3: DDYDASPFAY (SEQ ID NO: 41)

10 Las secuencias de CDR de región variable de cadena ligera de Ab-D son:

CDR-L1: QASQGTSINLN (SEQ ID NO: 42)  
 CDR-L2: GSSNLED (SEQ ID NO: 43)  
 CDR-L3: LQHSYLPYT (SEQ ID NO: 44)

15

#### Ab-C

El anticuerpo C (también denominado en el presente documento Ab-C y Mab-C) es un anticuerpo de ratón que muestra unión de alta afinidad con esclerostina. El patrón de unión de BIAcore de Ab-C se muestra en la Figura 17.

20 La secuencia de aminoácidos de la forma madura (péptido señal retirado) de la Cadena Ligera de Ab-C es la siguiente:

1 DIVLTQSPAS LTVSLGLRAT ISCKASQSVD YDGDSYMNWY QOKPGOPPCL  
51 LIYAASNLES GIPARFSGNG SGTDFTLNIH PVEEEDAVTY YCQQSNEDPW  
101 TFGGGTKLEI KRADAAPT~~VS~~ IFPPSSEQLT SGGASVVCFL NNFYPKDINV  
151 **KWKIDGSERQ** NGVLNSWTDQ DSKDSTYSMS STLTLTKDEY ERHNSYTCEA  
201 **THKTSTSPIV** KSFNRNEC (SEQ ID NO:15)

La secuencia de ácido nucleico que codifica la forma madura (péptido señal retirado) de LC de Ab-C es:

1 GACATTGTGC TGACCCAATC TCCAGCTTCT TTGACTGTGT CTCTAGGCCT  
51 GAGGGCCACC ATCTCCTGCA AGGCCAGCCA AAGTGTTGAT TATGATGGTG  
101 ATAGTTATAT GAACTGGTAC CAGCAGAAAC CAGGACAGCC ACCCAAATC  
151 CTCATCTATG CTGCATCCAA TCTAGAATCT GGGATCCCAG CCAGGTTTAG  
201 TGGCAATGGG TCTGGGACAG ACTTCACCCT CAACATCCAT CCTGTGGAGG  
251 AGGAGGATGC TGTAACCTAT TACTGTCAAC AAAGTAATGA GGATCCGTGG  
301 ACGTTCGGTG GAGGCACCAA GCTGGAAATC AAACGGGCTG ATGCTGCACC  
351 AACTGTATCC ATCTTCCCAC CATCCAGTGA GCAGTTAACA TCTGGAGGTG  
401 CCTCAGTCGT GTGCTTCTTG AACAACCTTCT ACCCCAAAGA CATCAATGTC  
451 AAGTGAAGA TTGATGGCAG TGAACGACAA AATGGCGTCC TGAACAGTTG  
501 GACTGATCAG GACAGCAAAG ACAGCACCTA CAGCATGAGC AGCACCCTCA  
551 CGTTGACCAA GGACGAGTAT GAACGACATA ACAGCTATAC CTGTGAGGCC  
601 ACTCACAAGA CATCAACTTC ACCCATTGTC AAGAGCTTCA ACAGGAATGA  
5 651 GTGTTAG (SEQ ID NO:16)

La secuencia de aminoácidos de LC de Ab-C incluyendo el péptido señal es:

1 METDTILLWV LLLWVPGSTG DIVLTQSPAS LTVSLGLRAT ISCKASQSVD  
51 YDGDSYMNWY QOKPGOPPCL LIYAASNLES GIPARFSGNG SGTDFTLNIH  
101 PVEEEDAVTY YCQQSNEDPW TFGGGTKLEI KRADAAPT~~VS~~ IFPPSSEQLT  
151 SGGASVVCFL NNFYPKDINV **KWKIDGSERQ** NGVLNSWTDQ DSKDSTYSMS  
10 201 **STLTLTKDEY** ERHNSYTCEA **THKTSTSPIV** KSFNRNEC (SEQ ID NO:17)

La secuencia de ácido nucleico de LC de Ab-C incluyendo la secuencia codificante del péptido señal es:

1 ATGGAGACAG ACACAATCCT GCTATGGGTG CTGCTGCTCT GGGTTCAGG  
 51 CTCCACTGGT GACATTGTGC TGACCCAATC TCCAGCTTCT TTGACTGTGT  
 101 CTCTAGGCCT GAGGGCCACC ATCTCCTGCA AGGCCAGCCA AAGTGTTGAT  
 151 TATGATGGTG ATAGTTATAT GAACTGGTAC CAGCAGAAAC CAGGACAGCC  
 201 ACCCAAATC CTCATCTATG CTGCATCCAA TCTAGAATCT GGGATCCCAG  
 251 CCAGGTTTAG TGGCAATGGG TCTGGGACAG ACTTCACCCT CAACATCCAT  
 301 CCTGTGGAGG AGGAGGATGC TGTAACCTAT TACTGTCAAC AAAGTAATGA  
 351 GGATCCGTGG ACGTTCGGTG GAGGCACCAA GCTGGAAATC AAACGGGCTG  
 401 ATGCTGCACC AACTGTATCC ATCTTCCCAC CATCCAGTGA GCAGTTAACA  
 451 TCTGGAGGTG CCTCAGTCGT GTGCTTCTTG AACAACTTCT ACCCCAAAGA  
 501 CATCAATGTC AAGTGGAAGA TTGATGGCAG TGAACGACAA AATGGCGTCC  
 551 TGAACAGTTG GACTGATCAG GACAGCAAAG ACAGCACCTA CAGCATGAGC  
 601 AGCACCTCA CGTTGACCAA GGACGAGTAT GAACGACATA ACAGCTATAC  
 651 CTGTGAGGCC ACTCACAAGA CATCAACTTC ACCCATTGTC AAGAGCTTCA  
 701 ACAGGAATGA GTGTTAG (SEQ ID NO:18)

Cadena pesada de Ab-C

- 5 La secuencia de aminoácidos de la forma madura (péptido señal retirado) de HC de Ab-C es:

1 EVQLQQSGPE LVKPGTSVKM SCKASGYTFT DCYMNWVKQS HGKSLEWIGD  
 51 INPFGGTTY NOKFKGKATL TVDKSSSTAY MQLNSLTSDD SAVYYCARSH  
 101 YYFDGRVPWD AMDYWGQGS VTVSSAKTTP PSVYPLAPGS AAQTNSMVTL  
 151 GCLVKGYFPE PVTVTWNSGS LSSGVHTFPA VLQSDLYTLS SSVTVPSSTW  
 201 PSETVTCNVA HPASSTKVDK KIVPRDCGCK PCICTVPEVS SVFIFPPKPK  
 251 DVLITITLTPK VTCVVVDISK DDPEVQFSWF VDDVEVHTAQ TQPREEQFNS  
 301 TFRSVSELPV MHQDWLNGKE FKCRVNSAAF PAPIEKTISK TKGRPKAPQV  
 351 YTIPPPKEQM AKDKVSLTCM ITDFFPEDIT VEWQWNGQPA ENYKNTQPIV  
 401 DTDGSYFIYS KLVNQSWE AGNTFTCSVL HEGLHNHHTV KSLSHSPGK (SEQ  
 ID NO:19)

10

- La secuencia de ácido nucleico que codifica la forma madura (péptido señal retirado) de HC de Ab-C es la siguiente:

1 GAGGTCCAGC TGCAACAATC TGGACCTGAG CTGGTGAAGC CTGGGACTTC  
 51 AGTGAAGATG TCCTGTAAGG CTTCTGGATA CACATTCACT GACTGCTACA  
 101 TGAAGTGGGT GAAGCAGAGC CATGGGAAGA GCCTTGAATG GATTGGAGAT  
 151 ATTAATCCTT TCAACGGTGG TACTACCTAC AACCAGAAGT TCAAGGGCAA  
 201 GGCCACATTG ACTGTAGACA AATCCTCCAG CACAGCCTAC ATGCAGCTCA  
 251 ACAGCCTGAC ATCTGACGAC TCTGCAGTCT ATTACTGTGC AAGATCCCAT  
 301 TATTACTTCG ATGGTAGAGT CCCTTGGGAT GCTATGGACT ACTGGGGTCA  
 351 AGGAACCTCA GTCACCGTCT CCTCAGCCAA AACGACACCC CCATCTGTCT  
 401 ATCCACTGGC CCCTGGATCT GCTGCCAAA CTAACCTCAT GGTGACCCTG  
 451 GGATGCCTGG TCAAGGGCTA TTTCCCTGAG CCAGTGACAG TGACCTGGAA

501 CTCTGGATCC CTGTCCAGCG GTGTGCACAC CTTCCCAGCT GTCCTGCAGT  
551 CTGACCTCTA CACTCTGAGC AGCTCAGTGA CTGTCCCCTC CAGCACCTGG  
601 CCCAGCGAGA CCGTCACCTG CAACGTTGCC CACCCGGCCA GCAGCACCAA  
651 GGTGGACAAG AAAATTGTGC CCAGGGATTG TGGTTGTAAG CCTTGCATAT  
701 GTACAGTCCC AGAAGTATCA TCTGTCTTCA TCTTCCCCCC AAAGCCCAAG  
751 GATGTGCTCA CCATTACTCT GACTCCTAAG GTCACGTGTG TTGTGGTAGA  
801 CATCAGCAAG GATGATCCCG AGGTCCAGTT CAGCTGGTTT GTAGATGATG  
851 TGGAGGTGCA CACAGCTCAG ACGCAACCCC GGGAGGAGCA GTTCAACAGC  
901 ACTTCCGCT CAGTCAGTGA ACTTCCCATC ATGCACCAGG ACTGGCTCAA  
951 TGGCAAGGAG TTCAAATGCA GGGTCAACAG TGCAGCTTTC CCTGCCCCCA  
1001 TCGAGAAAAC CATCTCCAAA ACCAAAGGCA GACCGAAGGC TCCACAGGTT  
1051 TACACCATTC CACCTCCCAA GGAGCAGATG GCCAAGGATA AAGTCAGTCT  
1101 GACCTGCATG ATAACAGACT TCTTCCCTGA AGACATTACT GTGGAGTGGC  
1151 AGTGG AATGG GCAGCCAGCG GAGAACTACA AGAACACTCA GCCCATCATG  
1201 GACACAGATG GCTCTTACTT CATCTACAGC AAGCTCAATG TGCAGAAGAG  
1251 CAACTGGGAG GCAGGAAATA CTTTCACCTG CTCTGTGTTA CATGAGGGCC  
1301 TGCACAACCA CCATACTGAG AAGAGCCTCT CCCACTCTCC TGGTAAATGA  
(SEQ ID NO:20)

La secuencia de aminoácidos de HC de Ab-C incluyendo el péptido señal es:

1 MGWNWIFLFL LSGTAGVYSE VQLQQSGPEL VKPGTSVKMS CKASGYTFTD  
51 CYMNWVKQSH GKSLEWIGDI NPFNGGTTYN QKFKGKATLT VDKSSSTAYM  
101 QLNSLTSDDS AVYYCARSHY YFDGRVPWDA MDYWGQGTSV TVSSAKTTPP  
151 SVYPLAPGSA AQTNSMVTLG CLVKGYFPEP VTVTWNNSGSL SSGVHTFPAV  
201 LQSDLYTLSS SVTVPSSTWP SETVTCNVAH PASSTKVDKK IVPRDCGCKP  
251 CICTVPEVSS VFIFPPKPKD VLTITLTPKV TCVVVDISKD DPEVQFSWFV  
301 DDVEVHTAQT QPREEQFNST FRSVSELPIM HQDWLNGKEF KCRVNSAAF  
351 APIEKTISKT KGRPKAPQVY TIPPPKEQMA KDKVSLTCMI TDFFPEDITV  
401 EWQWNGQPAE NYKNTQPIMD TDGSYFIYSK LNVQKSNWEA GNTFTCSVLH  
5 451 EGLHNHHTTEK SLSHSPGK (SEQ ID NO:21)

La secuencia de ácido nucleico de HC de Ab-C incluyendo la secuencia codificante del péptido señal es:

1 ATGGGATGGA ACTGGATCTT TCTCTTCCTC TTGTCAGGAA CTGCAGGTGT  
 51 CTACTCTGAG GTCCAGCTGC AACAACTGG ACCTGAGCTG GTGAAGCCTG  
 101 GGACTTCAGT GAAGATGTCC TGTAAGGCTT CTGGATACAC ATTCACTGAC  
 151 TGCTACATGA ACTGGGTGAA GCAGAGCCAT GGAAGAGCC TTGAATGGAT  
 201 TGGAGATATT AATCCTTTCA ACGGTGGTAC TACCTACAAC CAGAAGTTCA  
 251 AGGGCAAGGC CACATTGACT GTAGACAAAT CCTCCAGCAC AGCCTACATG  
 301 CAGCTCAACA GCCTGACATC TGACGACTCT GCAGTCTATT ACTGTGCAAG  
 351 ATCCCATTAT TACTTCGATG GTAGAGTCCC TTGGGATGCT ATGGACTACT  
 401 GGGGTCAAGG AACCTCAGTC ACCGTCTCCT CAGCCAAAAC GACACCCCA  
 451 TCTGTCTATC CACTGGCCCC TGGATCTGCT GCCCAAATA ACTCCATGGT  
 501 GACCCTGGGA TGCCTGGTCA AGGGCTATTT CCCTGAGCCA GTGACAGTGA  
 551 CCTGGAACTC TGGATCCCTG TCCAGCGGTG TGCACACCTT CCCAGCTGTC  
 601 CTGCAGTCTG ACCTCTACAC TCTGAGCAGC TCAGTGACTG TCCCCTCCAG  
 651 CACCTGGCCC AGCGAGACCG TCACCTGCAA CGTTGCCAC CCGGCCAGCA  
 701 GCACCAAGGT GGACAAGAAA ATTGTGCCCA GGGATTGTGG TTGTAAGCCT  
 751 TGCATATGTA CAGTCCCAGA AGTATCATCT GTCTTCATCT TCCCCCAA  
 801 GCCCAAGGAT GTGCTACCA TACTCTGAC TCCTAAGGTC ACGTGTGTTG  
 851 TGGTAGACAT CAGCAAGGAT GATCCCGAGG TCCAGTTCAG CTGGTTTGTG  
 901 GATGATGTGG AGGTGCACAC AGCTCAGACG CAACCCCGGG AGGAGCAGTT  
 951 CAACAGCACT TTCCGCTCAG TCAGTGA ACT TCCCATCATG CACCAGGACT  
 1001 GGCTCAATGG CAAGGAGTTC AAATGCAGGG TCAACAGTGC AGCTTTCCT  
 1051 GCCCCATCG AGAAAACCAT CTCCAAAACC AAAGGCAGAC CGAAGGCTCC  
 1101 ACAGGTGTAC ACCATTCCAC CTCCCAAGGA GCAGATGGCC AAGGATAAAG  
 1151 TCAGTCTGAC CTGCATGATA ACAGACTTCT TCCCTGAAGA CATTACTGTG  
 1201 GAGTGGCAGT GGAATGGGCA GCCAGCGGAG AACTACAAGA AACTCAGCC  
 1251 CATCATGGAC ACAGATGGCT CTTACTTCAT CTACAGCAAG CTCAATGTGC  
 1301 AGAAGAGCAA CTGGGAGGCA GGAAATACTT TCACCTGCTC TGTGTTACAT  
 1351 GAGGGCCTGC ACAACCACCA TACTGAGAAG AGCCTCTCCC ACTCTCCTGG  
 1401 TAAATGA (SEQ ID NO:22)

- 5 Las secuencias de CDR (región determinante de complementariedad) en la región variable de la cadena pesada de Ab-C son como sigue:

CDR-H1: DCYMN (SEQ ID NO: 45)  
 CDR-H2: DINPFNGGTTYNQKFKG (SEQ ID NO: 46)  
 10 CDR-H3: SHYYFDGRVPWDAMDY (SEQ ID NO: 47)

Las secuencias de CDR de región variable de la cadena ligera de Ab-C son:

15 CDR-L1: KASQSVDDYDGDSYN (SEQ ID NO: 48)  
 CDR-L2: AASNLES (SEQ ID NO: 49)  
 CDR-L3: QQSNEDPWT (SEQ ID NO: 50)

#### Ab-A

- 20 El anticuerpo A (también denominado en el presente documento Ab-A y Mab-A) es un anticuerpo quimérico de ratón-conejo que muestra unión de alta afinidad con esclerostina. El patrón de unión de BIAcore de Ab-A se muestra en la Figura 15.

Cadena Ligera de Ab-A

La secuencia de aminoácidos de la forma madura (péptido señal retirado) de LC de Ab-A:

1 AQVLTQTPAS VSAAVGGTVT INCQSSQSVY DNNWLA WFQQ KPGQPPKLLI  
 51 YDASDLASGV PSRFSGSGSG TQFTLTISGV QCADAATYYC QGAYNDVIYA  
 101 FGGGTEVVVK **RTDAAPT**VS**I FPPSSEQLTS GGASVVCFLN NFYPKDINVK**  
**151 WKIDGSE**R**QN GVLNSWTDQD SKDSTYSMSS TLTLTKDEYE RHNSYTCEAT**  
**201 HKTSTSPIVK SFNRNEC** (SEQ ID NO:23)

5

La secuencia de ácido nucleico que codifica la forma madura (péptido señal retirado) de LC de Ab-A:

1 GCGCAAGTGC TGACCCAGAC TCCAGCCTCC GTGTCTGCAG CTGTGGGAGG  
 51 CACAGTCACC ATCAATTGCC AGTCCAGTCA GAGTGTTTAT GATAACAAC  
 101 GGTTAGCCTG GTTTCAGCAG AAACCAGGGC AGCCTCCCAA GCTCCTGATT  
 151 TATGATGCAT CCGATCTGGC ATCTGGGGTC CCATCGCGGT TCAGTGGCAG  
 201 TGGATCTGGG ACACAGTTCA CTCTACCAT CAGCGGCGTG CAGTGTGCCG  
 251 ATGCTGCCAC TTACTACTGT CAAGGCGCTT ATAATGATGT TATTTATGCT  
 301 TTCGGCGGAG GGACCGAGGT GGTGGTCAA CGTACGGATG CTGCACCAAC  
 351 TGTATCCATC TTCCCACCAT CCAGTGAGCA GTTAACATCT GGAGGTGCCT  
 401 CAGTCGTGTG CTTCTTGAAC AACTTCTACC CCAAAGACAT CAATGTCAAG  
 451 TGGAAGATTG ATGGCAGTGA ACGACAAAAT GCGTCCTGA ACAGTTGGAC  
 501 TGATCAGGAC AGCAAAGACA GCACCTACAG CATGAGCAGC ACCCTCACGT  
 551 TGACCAAGGA CGAGTATGAA CGACATAACA GCTATACCTG TGAGGCCACT  
 601 CACAAGACAT CAACTTCACC CATTGTCAAG AGCTTCAACA GGAATGAGTG  
 651 TTAG (SEQ ID NO:24)

10

La secuencia de aminoácidos de LC de Ab-A incluyendo el péptido señal es:

1 MDTRAPTQLL GLLLLWLPGA TFAQVLTQTP ASVSAAVGGT VTINCQSSQS  
 51 VYDNNWLAWF QQKPGQPPKL LIYDASDLAS GVPSRFSGSG SGTQFTLTIS  
 101 GVQCADAATY YCQGAYNDVI YAFGGGTEVV VKRTDAAPT VSI**FPPSSEQL**  
 151 **TSGGASVVCFLNNFYPKDIN VKWKIDGSE**R**QNGVLNSWTD QDSKDSTYSM**  
 201 **SSTLTLTKDE YERHNSYTCE ATHKTSTSPI VKSFNRNEC** (SEQ ID NO:25)

15

La secuencia de ácido nucleico de LC de Ab-A incluyendo la secuencia codificante del péptido señal es:

1 ATGGACACGA GGGCCCCAC TCAGCTGCTG GGGCTCCTGC TGCTCTGGCT  
 51 CCCAGGTGCC ACATTTGCGC AAGTGCTGAC CCAGACTCCA GCCTCCGTGT  
 101 CTGCAGCTGT GGGAGGCACA GTCACCATCA ATTGCCAGTC CAGTCAGAGT  
 151 GTTTATGATA ACAACTGGTT AGCCTGGTTT CAGCAGAAAC CAGGGCAGCC  
 201 TCCAAGCTC CTGATTTATG ATGCATCCGA TCTGGCATCT GGGGTCCCAT  
 251 CGCGGTTT CAG TGGCAGTGGG TCTGGGACAC AGTTCACTCT CACCATCAGC  
 301 GCGGTGCAGT GTGCCGATGC TGCCACTTAC TACTGTCAAG GCGCTTATAA  
 351 TGATGTTATT TATGCTTTCG GCGGAGGGAC CGAGGTGGTG GTCAAACGTA  
 401 CGGATGCTGC ACCAACTGTA TCCATCTTCC CACCATCCAG TGAGCAGTTA  
 451 ACATCTGGAG GTGCCTCAGT CGTGTGCTTC TTGAACAAC TCTACCCCAA  
 501 AGACATCAAT GTCAAGTGGG AGATTGATGG CAGTGAACGA CAAAATGGCG  
 551 TCCTGAACAG TTGGACTGAT CAGGACAGCA AAGACAGCAC CTACAGCATG  
 601 AGCAGCACCC TCACGTTGAC CAAGGACGAG TATGAACGAC ATAACAGCTA  
 651 TACCTGTGAG GCCACTCACA AGACATCAAC TTCACCCATT GTCAAGAGCT  
 701 TCAACAGGAA TGAGTGTTAG (SEQ ID NO:26)

La secuencia de aminoácidos de la forma madura (péptido señal retirado) de HC de Ab-A es:

1 QSLEESGGRL VTPGTPLTLT CTASGFSLSS YWMN<sup>1</sup>WVRQAP GEGLEWIGTI  
 51 DSGGRIDYAS WAKGRFTISR TSTMDLKMT SLTTGDTARY FCARNWNLWG  
 101 QGTLVTVSSA STKGPSVYPL APGSAAQTNS MVTLGCLVKG YFPEPVTVTW  
 151 NSGSLSSGVH TFPAVLQSDL YTLSSSVTVP SSTWPSETVT CNVAHPASST  
 201 KVDKKIVPRD CGCKPCICTV PEVSSVFIFP PKPKDVLIT LTPKVTCVVV  
 251 DISKDDPEVQ FSWFVDDVEV HTAQTOPREE QFNSTFRSVS ELPIMHQDWL  
 301 NGKEFKCRVN SAAFPAPIEK TISKTKGRP KAPQVYTIPPP KEQMAKDKVS  
 5 351 LTCMITDFFP EDITVEWQWN GQPAENYKNT QPIMNTNGSY FVYSKLVQK  
 401 SNWEAGNTFT CSVLHEGLHN HHTEKSLSHS PGK (SEQ ID NO:27)

La secuencia de ácido nucleico que codifica la forma madura (péptido señal retirado) de HC de Ab-A:

1 CAGTCGCTGG AGGAGTCCGG GGGTCGCCTG GTCACGCCTG GGACACCCCT  
 51 GACACTCACC TGCACAGCCT CTGGATTCTC CCTCAGTAGT TATTGGATGA  
 101 ACTGGGTCCG CCAGGCTCCA GGGGAGGGGC TGGAATGGAT CGGAACCATT  
 151 GATTCTGGTG GTAGGACGGA CTACGCGAGC TGGGCAAAG GCCGATTCAC  
 201 CATCTCCAGA ACCTCGACTA CGATGGATCT GAAAATGACC AGTCTGACGA  
 251 CCGGGGACAC GGCCCGTTAT TTCTGTGCCA GAAATTGGAA CTTGTGGGGC  
 301 CAAGGCACCC TCGTCACCGT CTCGAGCGCT TCTACAAAGG GCCCATCTGT  
 351 CTATCCACTG GCCCCTGGAT CTGCTGCCA AACTAACTCC ATGGTGACCC  
 401 TGGGATGCCT GGTCAAGGGC TATTTCCCTG AGCCAGTGAC AGTGACCTGG  
 451 AACTCTGGAT CCCTGTCCAG CGGTGTGCAC ACCTTCCCAG CTGTCCTGCA  
 501 GTCTGACCTC TACACTCTGA GCAGCTCAGT GACTGTCCCC TCCAGCACCT  
 551 GGCCAGCGA GACCGTCACC TGCAACGTTG CCCACCCGGC CAGCAGCACC  
 601 AAGGTGGACA AGAAAATTGT GCCCAGGGAT TGTGGTTGTA AGCCTTGCAT  
 651 ATGTACAGTC CCAGAAGTAT CATCTGTCTT CATCTTCCCC CCAAAGCCCA  
 701 AGGATGTGCT CACCATTACT CTGACTCCTA AGGTCACGTG TGTGTGGTA  
 751 GACATCAGCA AGGATGATCC CGAGGTCCAG TTCAGCTGGT TTGTAGATGA  
 801 TGTGGAGGTG CACACAGCTC AGACGCAACC CCGGGAGGAG CAGTTCAACA  
 851 GCACTTCCG CTCAGTCAGT GAACTTCCA TCATGCACCA GGACTGGCTC  
 901 AATGGCAAGG AGTTCAAATG CAGGGTCAAC AGTGCAGCTT TCCCTGCCCC  
 951 CATCGAGAAA ACCATCTCCA AAACCAAAGG CAGACCGAAG GCTCCACAGG  
 1001 TGTACACCAT TCCACCTCCC AAGGAGCAGA TGGCCAAGGA TAAAGTCAGT  
 1051 CTGACCTGCA TGATAACAGA CTTCTTCCCT GAAGACATTA CTGTGGAGTG  
 1101 GCAGTGAAT GGGCAGCCAG CGGAGAATA CAAGAACACT CAGCCCATCA  
 1151 TGGACACAGA TGGCTCTTAC TTCGTCTACA GCAAGCTCAA TGTGCAGAAG  
 1201 AGCAACTGGG AGGCAGGAAA TACTTTCACC TGCTCTGTGT TACATGAGGG  
 1251 CCTGCACAAC CACCATACTG AGAAGAGCCT CTCCCCTCT CCTGGTAAAT  
 1301 GA (SEQ ID NO:28)

La secuencia de aminoácidos de la HC de Ab-A incluyendo el péptido señal es:

1 METGLRWLL VAVLKGVHCQ SLEESGGRLV TPGTPLTLTC TASGFSLSSY  
 51 WMNWVRQAPG EGLEWIGTID SGRRTDYASW AKGRFTISRT STTMDLKMTS  
 101 LTTGDTARYF CARNWNLWGQ GTLVTVSSAS TKGPSVYPLA PGSAAQNSM  
 151 VTLGCLVKGY FPEPVTVTWN SGLSSGVHT FPAVLQSDLY TLSSSVTVPS  
 201 STWPSETVTC NVAHPASSTK VDKKIVPRDC GCKPCICTVP EVSSVFIFPP  
 251 KPKDVLITL TPKVTCVVVD ISKDDPEVQF SWFVDDVEVH TAQTQPREEQ  
 301 FNSTFRSVSE LPIMHQDWLN GKEFKCRVNS AAFPAPIEKT ISKTKGRPKA  
 351 PQVYTIPPK EQMAKDKVSL TCMITDFPE DITVEWQWNG QPAENYKNTQ  
 401 PIMNTNGSYF VYSKLVQKS NWEAGNTFTC SVLHEGLHNH HTEKSLSHSP  
 451 GK (SEQ ID NO:29)

5

La secuencia de ácido nucleico de HC de Ab-A incluyendo la secuencia codificante del péptido señal:

1 ATGGAGACTG GGCTGCGCTG GCTTCTCCTG GTCGCTGTGC TCAAAGGTGT  
 51 CCACTGTCAG TCGCTGGAGG AGTCCGGGGG TCGCCTGGTC ACGCCTGGGA  
 101 CACCCCTGAC ACTCACCTGC ACAGCCTCTG GATTCTCCCT CAGTAGTTAT

151 TGGATGAACT GGGTCCGCCA GGCTCCAGGG GAGGGGCTGG AATGGATCGG  
 201 AACCATTGAT TCTGGTGGTA GGACGGACTA CGCGAGCTGG GCAAAAGGCC  
 251 GATTCACCAT CTCCAGAACC TCGACTACGA TGGATCTGAA AATGACCAGT  
 301 CTGACGACCG GGGACACGGC CCGTTATTTC TGTGCCAGAA ATTGGAACTT  
 351 GTGGGGCCAA GGCACCCTCG TCACCGTCTC GAGCGCTTCT ACAAAGGGCC  
 401 CATCTGTCTA TCCACTGGCC CCTGGATCTG CTGCCCAAAC TAACTCCATG  
 451 GTGACCCTGG GATGCCTGGT CAAGGGCTAT TTCCCTGAGC CAGTGACAGT  
 501 GACCTGGAAC TCTGGATCCC TGTCCAGCGG TGTGCACACC TTCCCAGCTG  
 551 TCCTGCAGTC TGACCTCTAC ACTCTGAGCA GCTCAGTGAC TGTCCCCTCC  
 601 AGCACCTGGC CCAGCGAGAC CGTCACCTGC AACGTTGCC ACCCGGCCAG  
 651 CAGCACCAAG GTGGACAAGA AAATTGTGCC CAGGGATTGT GGTGTAAAGC  
 701 CTTGCATATG TACAGTCCA GAAGTATCAT CTGTCTTCAT CTTCCCCCA  
 751 AAGCCCAAGG ATGTGCTCAC CATTACTCTG ACTCCTAAGG TCACGTGTGT  
 801 TGTGGTAGAC ATCAGCAAGG ATGATCCCGA GTCCAGTTC AGCTGGTTTG  
 851 TAGATGATGT GGAGGTGCAC ACAGCTCAGA CGCAACCCCG GGAGGAGCAG  
 901 TTCAACAGCA CTTTCCGCTC AGTCAGTGAA CTTCCCATCA TGCACCAGGA  
 951 CTGGCTCAAT GGCAAGGAGT TCAAATGCAG GGTCAACAGT GCAGCTTCC  
 1001 CTGCCCCCAT CGAGAAAACC ATCTCCAAA CCAAAGGCAG ACCGAAGGCT  
 1051 CCACAGGTGT ACACCATTCC ACCTCCAAG GAGCAGATGG CCAAGGATAA  
 1101 AGTCAGTCTG ACCTGCATGA TAACAGACTT CTTCCCTGAA GACATTACTG  
 1151 TGGAGTGGCA GTGGAATGGG CAGCCAGCGG AGAACTACAA GAACACTCAG  
 1201 CCCATCATGG ACACAGATGG CTCTTACTTC GTCTACAGCA AGCTCAATGT  
 1251 GCAGAAGAGC AACTGGGAGG CAGGAAATAC TTTCACCTGC TCTGTGTTAC  
 1301 ATGAGGGCCT GCACAACCAC CATACTGAGA AGAGCCTCTC CCACTCTCCT  
 1351 GGTAATGA (SEQ ID NO:30)

Las secuencias de CDR (región determinante de complementariedad) en la región variable de la cadena pesada de Ab-A son las siguientes:

- 5 CDR-H1: SYWMN (SEQ ID NO: 51)  
 CDR-H2: TIDSGRDTYASWAKG (SEQ ID NO: 52)  
 CDR-H3: NWNL (SEQ ID NO: 53)

10 Las secuencias de CDR de región variable de la cadena ligera de Ab-A son:

- CDR-L1: QSSQSVYDNNWLA (SEQ ID NO: 54)  
 CDR-L2: DASDLAS (SEQ ID NO: 55)  
 CDR-L3: QGAYNDVIYA (SEQ ID NO: 56)

15 Ab-A se humanizó y se denomina Anticuerpo 1 (también denominado en el presente documento Ab-1), que tiene las siguientes secuencias:

20 La secuencia de ácido nucleico de la región variable de LC de Ab-1 incluyendo la secuencia codificante del péptido señal es:

ATGGACACGAGGGCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTGGCTCCCAGGT  
 GCCACATTTGCTCAAGTTCTGACCCAGAGTCCAAGCAGTCTCTCCGCCAGCGTAGGC

GATCGTGTGACTATTACCTGTCAATCTAGTCAGAGCGTGTATGATAACAATTGGCTG  
GCGTGGTACCAGCAAAAACCGGGCAAAGCCCCGAAGCTGCTCATCTATGACGCGTC  
CGATCTGGCTAGCGGTGTGCCAAGCCGTTTCAGTGGCAGTGGCAGCGGTACTGACT  
TTACCCTCACAATTCGTCTCTCCAGCCGGAAGATTCGCCACTTACTATTGTCAAG  
GTGCTTACAACGATGTGATTTATGCCTTCGGTCAGGGCACTAAAGTAGAAATCAAA  
CGT (SEQ ID NO:74)

La secuencia de aminoácidos de la región variable de LC de Ab-1 incluyendo el péptido señal es:

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGATFAQVLTQSPSSLSASVGDRTITCQSSQSVYDNNWLA  
WYQOKPGKAPKLLIYDASDLASGVPSRFSGSGSGTDFLTITSSLPEDFATYYCQAYN  
DVIYAFGQGTKVEIKR (SEQ ID NO:75)

La secuencia de ácido nucleico de la región variable de HC de Ab-1 incluyendo la secuencia codificante del péptido señal es:

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGGTGTCCACTGT  
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGAGGCGGGCTTGTCCAGCCTGGAGGGAGCCTGCG  
TCTCTTTGTGCAGCAAGCGGCTTCAGCTTATCCTCTTACTGGATGAATTGGGTGCG  
GCAGGCACCTGGGAAGGGCCTGGAGTGGGTGGGCACCATTGATTCGGGAGGCCGTA  
CAGACTACGCGTCTTGGGCAAAGGGCCGTTTCACCATTTCGCGACAACCTCCAAA  
AATACCATGTACCTCCAGATGAACTCTCTCCGCGCAGAGGACACAGCACGTTATTA  
CTGTGCACGCAACTGGAATCTGTGGGGTCAAGGTACTCTTGTAACAGTCTCGAGC  
(SEQ ID NO:76)

La secuencia de aminoácidos de la región variable de HC de Ab-1 incluyendo el péptido señal es:

METGLRWLLLVAVLKGVHCEVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLSSYWMNWVR  
QAPGKGLEWVGTIDSGGRIDYASWAKGRFTISRDN SKNTMYLQMNSLRAEDTARYYC  
ARNWNLWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:77)

Las secuencias de CDR (región determinante de complementariedad) en la región variable de la cadena pesada de Ab-1 son las siguientes:

CDR-H1: SYWMN (SEQ ID NO: 51)  
CDR-H2: TIDSGGRIDYASWAKG (SEQ ID NO: 52)  
CDR-H3: NWNL (SEQ ID NO: 53)

Las secuencias de CDR de región variable de cadena ligera de Ab-1 son:

CDR-L1: QSSQSVYDNNWLA (SEQ ID NO: 54)  
CDR-L2: DASDLAS (SEQ ID NO: 55)  
CDR-L3: QGAYNDVTYA (SEQ ID NO: 56)

#### Ab-B

El anticuerpo B (también denominado en el presente documento Ab-B y Mab-B) es un anticuerpo de ratón que muestra unión de alta afinidad con esclerostina. El patrón de unión de BIAcore de Ab-B se muestra en la Figura 16.

#### Cadena Ligera de Ab-B

La secuencia de aminoácidos de la forma madura (péptido señal retirado) de la LC de Ab-B es:

1 QIVLTQSPFI VSASPGEKVT LICSAASSVS FVDWFQOKPG TSPKRWIYRT  
 51 SNLGFVGP PAR FSGGGSGTSH SLTISRMEAE DAATYYCQOR STYPPTFGAG  
 101 TKLELKRADA APTVSIFFPS SEQLTSGGAS VVCFLNNFYF KDINVKWKID  
 151 GSERQNGVLN SWTDQDSKDS TYSMSSTLTL TKDEYERHNS YTCEATHKTS  
 201 TSPIVKSENR NEC (SEQ ID NO:31)

La secuencia de ácido nucleico que codifica la forma madura (péptido señal retirado) de LC de Ab-B es:

1 CAAATTGTTT TCACCCAGTC TCCAACAATC GTGTCTGCAT CTCCAGGGGA  
 51 GAAGGTCACC CTAATCTGCA GTGCCAGTTC AAGTGTAAGT TTCGTGGACT  
 101 GGTTCCAGCA GAAGCCAGGC ACTTCTCCCA AACGCTGGAT TTACAGAACA  
 151 TCCAACCTGG GTTTTGGAGT CCCTGCTCGC TTCAGTGGCG GTGGATCTGG  
 201 GACCTCTCAC TCTCTCACAA TCAGCCGAAT GGAGGCTGAA GATGCTGCCA  
 251 CTTATTACTG CCAGCAAAGG AGTACTTACC CACCCACGTT CGGTGCTGGG  
 301 ACCAAGCTGG AACTGAAACG GGCTGATGCT GCACCAACTG TATCCATCTT  
 351 CCCACCATCC AGTGAGCAGT TAACATCTGG AGGTGCCTCA GTCGTGTGCT  
 401 TCTTGAACAA CTTCTACCC AAAGACATCA ATGTCAAGTG GAAGATTGAT  
 451 GGCAGTGAAC GACAAAATGG CGTCCTGAAC AGTTGGACTG ATCAGGACAG  
 501 CAAAGACAGC ACCTACAGCA TGAGCAGCAC CCTCACGTTG ACCAAGGACG  
 551 AGTATGAACG ACATAACAGC TATACCTGTG AGGCCACTCA CAAGACATCA  
 5 601 ACTTCACCCA TTGTCAAGAG CTTCAACAGG AATGAGTGTT AG (SEQ ID NO:32)

La secuencia de aminoácidos de LC de Ab-B incluyendo el péptido señal es:

1 MHFQVQIFSF LLISASVIVS RGQIVLTQSP TIVSASPGEK VT LICSAASS  
 51 VSFVDWFQOK PGTSPKRWIY RTSNLGFVGP ARFSGGGSGT SHSLTISRME  
 101 AEDAATYYCQ QRSTYPPTFG AGTKLELKRA DAAPTVISIFP PSSEQLTSGG  
 151 ASVVCFLNNF YPKDINVKWK IDGSERQNGV LNSWTDQDSK DSTYSMSSTL  
 201 TLTKEYERH NSYTCEATHK TSTSPIVKSF NRNEC (SEQ ID NO:33)

10

La secuencia de ácido nucleico de LC de Ab-B incluyendo la secuencia codificante del péptido señal es:

1 ATGCATTTTC AAGTGCAGAT TTTCAGCTTC CTGCTAATCA GTGCCTCAGT  
 51 CATAGTGTCC AGAGGGCAA TGTCTCTCAC CCAGTCTCCA ACAATCGTGT  
 101 CTGCATCTCC AGGGGAGAAG GTCACCCTAA TCTGCAGTGC CAGTTCAAGT  
 151 GTAAGTTTCG TGGACTGGTT CCAGCAGAAG CCAGGCACTT CTCCCAAACG  
 201 CTGGATTTAC AGAACATCCA ACCTGGGTTT TGGAGTCCCT GCTCGCTTCA  
 251 GTGGCGGTGG ATCTGGGACC TCTCACTCTC TCACAATCAG CCGAATGGAG  
 301 GCTGAAGATG CTGCCACTTA TTAGTCCAG CAAAGGAGTA CTTACCCACC

351 CACGTTCCGGT GCTGGGACCA AGCTGGA ACT GAAACGGGCT GATGCTGCAC  
 401 CAACTGTATC CATCTTCCCA CCATCCAGTG AGCAGTTAAC ATCTGGAGGT  
 451 GCCTCAGTCG TGTGCTTCTT GAACAAC TTC TACCCCAAAG ACATCAATGT  
 501 CAAGTGGAAG ATTGATGGCA GTGAACGACA AAATGGCGTC CTGAACAGTT  
 551 GGA CTGATCA GGACAGCAA GACAGCACCT ACAGCATGAG CAGCACCCCTC  
 601 ACGTTGACCA AGGACGAGTA TGAACGACAT AACAGCTATA CCTGTGAGGC  
 651 CACTCACAAG ACATCAACTT CACCCATTGT CAAGAGCTTC AACAGGAATG  
 701 AGTGTTAG (SEQ ID NO:34)

Cadena Pesada de Ab-B

5 La secuencia de aminoácidos de la forma madura (péptido señal retirado) de HC de Ab-B:

1 QVTLKESGPG ILOPSQTL SL TCSFSGFSL S TSGMGVGVWIR HPSGKNLEWL  
 51 AHIWDDV KR YNPVLKSRLT ISKDT SNSQV FLKIANVDTA DTATYYCARI  
 101 EDFDYDEEYY AMDYWGOGTS VIVSSAKTTP **PSVYPLAPGS AAQTNSMRTL**  
 151 **GCLVKG YFPE PVTVTWNSGS LSSGVHTFPA VLQSDLYTLS SSVTVPSSTW**  
 201 **PSETVTCNVA HPASSTKV DK KIVPRDCGCK PCICTVPEVS SVFIFPPKPK**  
 251 **DVLTITLTPK VTCVVVDISK DDPEVQFSWF VDDVEVHTAQ TQPREEQFNS**  
 301 **TFRSVSELP I MHQDWLNGKE FKCRVNSAAF PAPIEKTISK TKGRPKAPQV**  
 351 **YTIPPPKEQM AKDKVSLTCM ITDFFPEDIT VEWQWNGQPA ENYKNTQPIM**  
 401 **DTDGSYFVYS KLVN VQKSNWE AGNTFTCSVL HEGLHNNHTE KSLSHSPGK** (SEQ  
 ID NO:35)

La secuencia de ácido nucleico que codifica la forma madura (péptido señal retirado) de HC de Ab-B:

10

1 CAGGTTACTC TGAAAGAGTC TGGCCCTGGG ATATTGCAGC CCTCCCAGAC  
 51 CCTCAGTCTG ACTTGTTCTT TCTCTGGGT TTCACTGAGC ACTTCTGGTA  
 101 TGGGTGTAGG CTGGATTCTG CACCCATCAG GGAAGAATCT GGAGTGGCTG  
 151 GCACACATTT GGTGGGATGA TGTCAAGCGC TATAACCCAG TCCTGAAGAG  
 201 CCGACTGACT ATCTCCAAGG ATACCTCCAA CAGCCAGGTA TTCCTCAAGA  
 251 TCGCCAATGT GGACACTGCA GATACTGCCA CATACTACTG TGCTCGAATA  
 301 GAGGACTTTG ATTACGACGA GGAGTATTAT GCTATGGACT ACTGGGGTCA  
 351 AGGAACCTCA GTCATCGTCT CCTCAGCCAA AACGACACCC CCATCTGTCT  
 401 ATCCACTGGC CCCTGGATCT GCTGCCCAA CTAACCTCCAT GGTGACCCTG  
 451 GGATGCCTGG TCAAGGGCTA TTTCCCTGAG CCAGTGACAG TGACCTGGAA  
 501 CTCTGGATCC CTGTCCAGCG GTGTGCACAC CTTCCAGCT GTCCTGCAGT  
 551 CTGACCTCTA CACTCTGAGC AGCTCAGTGA CTGTCCCCTC CAGCACCTGG  
 601 CCCAGCGAGA CCGTCACCTG CAACGTTGCC CACCCGGCCA GCAGACCAA  
 651 GGTGGACAAG AAAATTGTGC CCAGGGATTG TGGTTGTAAG CCTTGCATAT  
 701 GTACAGTCCC AGAAGTATCA TCTGTCTTCA TCTTCCCCC AAAGCCCAAG  
 751 GATGTGCTCA CCATTACTCT GACTCCTAAG GTCACGTGTG TTGTGGTAGA  
 801 CATCAGCAAG GATGATCCCG AGGTCCAGTT CAGCTGGTTT GTAGATGATG  
 851 TGGAGGTGCA CACAGCTCAG ACGCAACCCC GGGAGGAGCA GTTCAACAGC  
 901 ACTTTCGGCT CAGTCAGTGA ACTTCCCATC ATGCACCAGG ACTGGCTCAA  
 951 TGGCAAGGAG TTCAAATGCA GGGTCAACAG TGCAGCTTTC CCTGCCCCCA  
 1001 TCGAGAAAAC CATCTCCAA ACCAAAGGCA GACCGAAGGC TCCACAGGTG  
 1051 TACACCATTC CACCTCCAA GGAGCAGATG GCCAAGGATA AAGTCAGTCT  
 1101 GACCTGCATG ATAACAGACT TCTTCCCTGA AGACATTACT GTGGAGTGGC  
 1151 AGTGGAAATGG GCAGCCAGCG GAGAACTACA AGAACACTCA GCCCATCATG  
 1201 GACACAGATG GCTCTTACTT CGTCTACAGC AAGCTCAATG TGCAGAAGAG  
 1251 CAACTGGGAG GCAGGAAATA CTTTCACCTG CTCTGTGTTA CATGAGGGCC  
 1301 TGCACAACCA CCATACTGAG AAGAGCCTCT CCCACTCTCC TGGTAAATGA  
 (SEQ ID NO:36)

La secuencia de aminoácidos de HC de Ab-B incluyendo el péptido señal:

5

1 MGRLTSSFLI LIVPAYVLSQ VTLKESGPGI LQPSQTLSLT CSFSGFSLST  
 51 SGMGVGWIRH PSGKNLEWLA HIWDDVKRY NPVLKSRLTI SKDTSNSQVF  
 101 LKIANVDTAD TATYYCARIE DFDYDEEYYA MDYWGQGTSV IVSSAKTTPP  
 151 SVYPLAPGSA AQTNSMVTLG CLVKGYFPEP VVTWNSGSL SSGVHTFPAV  
 201 LQSDLYTLSS SVTVPSSTWP SETVTCNVAH PASSTKVDK IVPRDCGCKP  
 251 CICTVPEVSS VFIFPPKPKD VLTITLTPKV TCVVVDISKD DPEVQFSWFV  
 301 DDVEVHTAQT QPREEQFNST FRSVSELPIM HQDWLNGKEF KCRVNSAAFV  
 351 APIEKTISKI KGRPKAPQVY TIPPPKEQMA KDKVSLTCMI TDFFPEDITV  
 401 EWQWNGQPAE NYKNTQPI MD TGDSYFVYSK LNVQKSNWEA GNTFTCSVLH  
 451 EGLHNHHTEK SLSHSPGK (SEQ ID NO:37)

La secuencia de ácido nucleico de HC de Ab-B incluyendo la secuencia codificante del péptido señal:

```

1 ATGGGCAGGC TTACTTCTTC ATTCCTGCTA CTGATTGTCC CTGCATATGT
51 CCTGTCCCAG GTTACTCTGA AAGAGTCTGG CCCTGGGATA TTGCAGCCCT
101 CCCAGACCCT CAGTCTGACT TGTTCTTTCT CTGGGTTTTTC ACTGAGCACT
151 TCTGGTATGG GTGTAGGCTG GATTCGTCAC CCATCAGGGA AGAATCTGGA
201 GTGGCTGGCA CACATTTGGT GGGATGATGT CAAGCGCTAT AACCCAGTCC
251 TGAAGAGCCG ACTGACTATC TCCAAGGATA CCTCCAACAG CCAGGTATTC
301 CTCAAGATCG CCAATGTGGA CACTGCAGAT ACTGCCACAT ACTACTGTGC
351 TCGAATAGAG GACTTTGATT ACGACGAGGA GTATTATGCT ATGGACTACT
401 GGGGTCAAGG AACCTCAGTC ATCGTCTCCT CAGCCAAAAC GACACCCCA
451 TCTGTCTATC CACTGGCCCC TGGATCTGCT GCCCAAATA ACTCCATGGT
501 GACCCTGGGA TGCCTGGTCA AGGGCTATTT CCCTGAGCCA GTGACAGTGA
551 CCTGGAACTC TGGATCCCTG TCCAGCGGTG TGCACACCTT CCCAGCTGTC
601 CTGCAGTCTG ACCTCTACAC TCTGAGCAGC TCAGTGACTG TCCCCTCCAG
651 CACCTGGCCC AGCGAGACCG TCACCTGCAA CGTTGCCAC CCGGCCAGCA
701 GCACCAAGGT GGACAAGAAA ATTGTGCCCA GGGATTGTGG TTGTAAGCCT
751 TGCATATGTA CAGTCCCAGA AGTATCATCT GTCTTCATCT TCCCCCAA
801 GCCCAAGGAT GTGCTCACCA TTACTCTGAC TCCTAAGGTC ACGTGTGTTG
851 TGGTAGACAT CAGCAAGGAT GATCCCAGG TCCAGTTCAG CTGGTTTGTA
901 GATGATGTGG AGGTGCACAC AGCTCAGACG CAACCCCGGG AGGAGCAGTT
951 CAACAGCACT TTCCGCTCAG TCAGTGAACTT TCCCATCATG CACCAGGACT
1001 GGCTCAATGG CAAGGAGTTC AAATGCAGGG TCAACAGTGC AGCTTTCCCT
1051 GCCCCCATCG AGAAAACCAT CTCCAAAACC AAAGGCAGAC CGAAGGCTCC
1101 ACAGGTGTAC ACCATTCCAC CTCCCAAGGA GCAGATGGCC AAGGATAAAG
1151 TCAGTCTGAC CTGCATGATA ACAGACTTCT TCCCTGAAGA CATTACTGTG
1201 GAGTGGCAGT GGAATGGGCA GCCAGCGGAG AACTACAAGA ACACTCAGCC
1251 CATCATGGAC ACAGATGGCT CTTACTTTCGT CTACAGCAAG CTCAATGTGC
1301 AGAAGAGCAA CTGGGAGGCA GGAAATACTT TCACCTGCTC TGTGTTACAT
1351 GAGGGCCTGC ACAACCACCA TACTGAGAAG AGCCTCTCC ACTCTCCTGG
1401 TAAATGA (SEQ ID NO:38)

```

Las secuencias de CDR (región determinante de complementariedad) en la región variable de la cadena pesada de Ab-B son las siguientes:

5

```

CDR-H1: TSGMGVG (SEQ ID NO: 57)
CDR-H2: HIWWDDVKRYNPVLKS (SEQ ID NO: 58)
CDR-H3: EDFDYDEEYYAMDY (SEQ ID NO: 59)

```

10 Las secuencias de CDR de región variable de cadena ligera de Ab-B son:

```

CDR-L1: SASSVSFVD (SEQ ID NO: 60)
CDR-L2: RTSNLGF (SEQ ID NO: 61)
CDR-L3: QQRSTYPPT (SEQ ID NO: 62)

```

15

Los anticuerpos divulgados en el presente documento se unen a regiones de esclerostina humana que son importantes para la actividad *in vivo* de la proteína. La unión de un anticuerpo con esclerostina puede correlacionarse con aumentos de, por ejemplo, la densidad mineral ósea conseguida mediante el uso del anticuerpo *in vivo* tal como se describe en los Ejemplos 5 y 9 (ratones) y en el Ejemplo 12 (mono). Los aumentos de al menos uno de formación de hueso, contenido mineral óseo, masa ósea, calidad ósea y fuerza ósea pueden también conseguirse mediante el uso del anticuerpo *in vivo* tal como se describe en los Ejemplos 5 y 9 (ratones) y Ejemplo 12 (mono). Puesto que la unión de un anticuerpo con esclerostina se determina principalmente por sus secuencias

20

de CDR, puede generarse un anticuerpo con todas las secuencias de CDR divulgadas en un marco apropiado, donde el anticuerpo conserva la capacidad para unirse específicamente con esclerostina, y puede esperarse conseguir aumentos de, por ejemplo, la densidad mineral ósea. Dichos anticuerpos son útiles en el tratamiento de afecciones humanas o animales que están provocadas por, asociadas con, o dan como resultado al menos uno de

5 baja formación de hueso, baja densidad mineral ósea, bajo contenido mineral óseo, baja masa ósea, baja calidad ósea y baja fuerza ósea. Se conocen por los expertos en la materia métodos para construir y expresar anticuerpos y fragmentos de los mismos que comprenden CDR de la presente invención.

Se describen posteriormente anticuerpos anti-esclerostina adicionales. Para algunas de las secuencias de aminoácidos las regiones determinantes de complementariedad (CDR) están sombreadas en cajas y las regiones constantes están en negrita y cursiva.

10

#### Ab-2

15 Las secuencias de la LC y HC del Anticuerpo 2 (también denominado Ab-2) son las siguientes:

#### Cadena Ligera de Ab-2:

Secuencia de aminoácidos de la forma madura (péptido señal retirado) de la LC de Ab-2:

20

1 QIVLSQSPAI LSTSPGEKVT MTCRASSSVY YMHWYQOKPG SSPKPWIYAT  
 51 SNLASGVPVR FSGSGSGTSY SLTITRVEAE DAATYYCQOW SSDPLTFGAG  
 101 TKLELKRADA APTVSIFPPS SEQLTSGGAS VVCFLNNFYP KDINVKWKID  
 151 GSERQNGVLN SWTDQDSKDS TYSMSSTLTL TKDEYERHNS YTCEATHKTS  
 201 TSPIVKSFNR NEC (SEQ ID NO:117)

Secuencia de ácido nucleico que codifica la forma madura (péptido señal retirado) de la LC de Ab-2:

1 CAAATTGTTTCTCTCCAGTC TCCAGCAATC CTGTCTACAT CTCCAGGGGA  
 51 GAAGGTCACA ATGACTTGCA GGGCCAGCTC AAGTGTATAT TACATGCACT  
 101 GGTACCAGCA GAAGCCAGGA TCCTCCCCCA AACCTGGAT TTATGCCACA  
 151 TCCAACCTGG CTTCTGGAGT CCCTGTTCGC TTCAGTGGCA GTGGGTCTGG  
 201 GACCTCTTAC TCTCTCAAA TCACCAGAGT GGAGGCTGAA GATGCTGCCA  
 25 251 CTTATTACTG CCAGCAGTGG AGTAGTGACC CACTCACGTT CGGTGCTGGG  
 301 ACCAAGCTGG AGCTGAAACG GGCTGATGCT GCACCAACTG TATCCATCTT  
 351 CCCACCATCC AGTGAGCAGT TAACATCTGG AGGTGCCTCA GTCGTGTGCT  
 401 TCTTGAACAA CTTCTACCCC AAAGACATCA ATGTCAAGTG GAAGATTGAT  
 451 GGCAGTGAAC GACAAAATGG CGTCCTGAAC AGTTGGACTG ATCAGGACAG  
 501 CAAAGACAGC ACCTACAGCA TGAGCAGCAC CCTCACGTTG ACCAAGGACG  
 551 AGTATGAACG ACATAACAGC TATACCTGTG AGGCCACTCA CAAGACATCA  
 601 ACTTCACCCA TTGTCAAGAG CTTCAACAGG AATGAGTGTT AG (SEQ ID  
 NO:118)

Secuencia de aminoácidos de la LC de Ab-2 incluyendo el péptido señal:

1 MDFVQVQFSF LLISASVIMS RGQIVLSQSP AILSTSPGEK VTMTCRASSS  
 51 VYMHWYQOK PGSSPKPWY ATSNLASGVP VRFSGSGSGT SYSLTITRVE  
 101 AEDAATYYCQ QWSSDPLTFG AGTKLELKRA DAAPTVSIFP PSSEQLTSGG  
 151 ASVVCFLNNF YPKDINVKWK IDGSERQNGV LNSWTDQDSK DSTYSMSSTL  
 30 201 TLTKDEYERH NSYTCEATHK TSTSPIVKSF NRNEC (SEQ ID NO:119)

Secuencia de ácido nucleico de la LC de Ab-2 incluyendo la secuencia codificante del péptido señal:

1 ATGGATTTTC AAGTGCAGAT TTTCAGCTTC CTGCTAATCA GTGCTTCAGT  
 51 CATTATGTCC AGGGGACAAA TTGTTCTCTC CCAGTCTCCA GCAATCCTGT  
 101 CTACATCTCC AGGGGAGAAG GTCACAATGA CTTGCAGGGC CAGCTCAAGT  
 151 GTATATTACA TGCACGGTA CCAGCAGAAG CCAGGATCCT CCCCCAAACC  
 201 CTGGATTTAT GCCACATCCA ACCTGGCTTC TGGAGTCCCT GTTCGCTTCA  
 251 GTGGCAGTGG GTCTGGGACC TCTTACTCTC TCACAATCAC CAGAGTGGAG  
 301 GCTGAAGATG CTGCCACTTA TTAAGTCCAG CAGTGGAGTA GTGACCCACT  
 351 CACGTTCCGGT GCTGGGACCA AGCTGGAGCT GAAACGGGCT GATGCTGCAC  
 401 CAACTGTATC CATCTTCCA CCATCCAGTG AGCAGTTAAC ATCTGGAGGT  
 451 GCCTCAGTCG TGTGCTTCTT GAACAACCTC TACCCCAAAG ACATCAATGT  
 501 CAAGTGGAAG ATTGATGGCA GTGAACGACA AAATGGCGTC CTGAACAGTT  
 551 GGACTGATCA GGACAGCAA GACAGCACCT ACAGCATGAG CAGCACCCCTC  
 601 ACGTTGACCA AGGACGAGTA TGAACGACAT AACAGCTATA CCTGTGAGGC  
 651 CACTCACAAG ACATCAACTT CACCCATTGT CAAGAGCTTC AACAGGAATG  
 701 AGTGTTAG (SEQ ID NO:120)

Cadena Pesada de Ab-2

- 5 Secuencia de aminoácidos de la forma madura (péptido señal retirado) de la HC de Ab-2:

1 EVQVQQSGPE LVKPGASVKL SCTASGFNIK ~~DY~~HWVKQR PEQGLEWIGR  
 51 ~~ED~~PEDGESDY ~~AP~~KFQDKAIM TADTSSNTAY LQLRSLTSED TAIYYCERED  
 101 ~~YD~~GIYTFEPY WGQGLVTVS ~~AA~~KTPPSVY ~~PL~~APGSA~~QT~~ NSMVTLGCLV  
 151 ~~KGY~~FPEPVTV ~~TW~~NSGSLSSG ~~VH~~TFAVLQS ~~DL~~YTLSSSVT ~~VPS~~STW~~PSET~~  
 201 ~~VTC~~NVAHPAS ~~ST~~KVDKKIVP ~~RDC~~GCKPCIC ~~TV~~PEVSSVFI ~~FPP~~KPKD~~VLT~~  
 251 ~~ITL~~TPKVTCV ~~VV~~DISKDDPE ~~VQ~~FSWFVDDV ~~EV~~HTAQTQPR ~~EE~~QFNSTFRS  
 301 ~~VSEL~~PIMHQD ~~WL~~NGKEFKCR ~~VNS~~AAFPAPI ~~EKT~~ISKTKGR ~~PK~~APQVYTIP  
 351 ~~PP~~KEQMAKDK ~~VSL~~TCMITDF ~~FP~~EDITVEWQ ~~WNG~~QPAENYK ~~NT~~QIMDTDG  
 401 ~~SY~~FIYSKLVN ~~QK~~SNWEAGNT ~~FT~~CSVLHEGL ~~HN~~HHT~~EK~~SLS ~~HSP~~GK (SEQ ID  
 NO:121)

- 10 Secuencia de ácido nucleico que codifica la forma madura (péptido señal retirado) de la HC de Ab-2:

1 GAGGTTTCAGG TGCAGCAGTC TGGGCCAGAA CTTGTGAAGC CAGGGGCCTC  
 51 AGTCAAGTTG TCCTGCACAG CTTCTGGCTT CAACATTA AAA GACTACTTTA  
 101 TACTACTGGGT GAAGCAGAGG CCTGAACAGG GCCTGGAGTG GATTGGAAGG  
 151 CTTGATCCTG AGGATGGTGA AAGTGATTAT GCCCCGAAGT TCCAGGACAA  
 201 GGCCATTATG ACAGCAGACA CATCATCCAA CACAGCCTAT CTTCAGCTCA  
 251 GAAGCCTGAC ATCTGAGGAC ACTGCCATCT ATTATTGTGA GAGAGAGGAC  
 301 TACGATGGTA CCTACACCTT TTTTCCTTAC TGGGGCCAAG GGACTCTGGT  
 351 CACTGTCTCT GCAGCCAAAA CGACACCCCC ATCTGTCTAT CCACTGGCCC  
 401 CTGGATCTGC TGCCCAA ACT AACTCCATGG TGACCCTGGG ATGCCTGGTC  
 451 AAGGGCTATT TCCCTGAGCC AGTGACAGTG ACCTGGA ACT CTGGATCCCT  
 501 GTCCAGCGGT GTGCACACCT TCCCAGCTGT CCTGCAGTCT GACCTCTACA  
 551 CTCTGAGCAG CTCAGTGACT GTCCCCTCCA GCACCTGGCC CAGCGAGACC  
 601 GTCACCTGCA ACGTTGCCCA CCCGGCCAGC AGCACCAAGG TGGACAAGAA  
 651 AATTGTGCCC AGGGATTGTG GTTGTAAGCC TTGCATATGT ACAGTCCCAG  
 701 AAGTATCATC TGTCTTCATC TTCCCCCAA AGCCCAAGGA TGTGCTCACC  
 751 ATTACTCTGA CTCCTAAGGT CACGTGTGTT GTGGTAGACA TCAGCAAGGA  
 801 TGATCCCGAG GTCCAGTTCA GCTGGTITGT AGATGATGTG GAGGTGCACA  
 851 CAGCTCAGAC GCAACCCCGG GAGGAGCAGT TCAACAGCAC TTTCCGCTCA  
 901 GTCAGTGAAC TTCCATCAT GCACCAGGAC TGGCTCAATG GCAAGGAGTT  
 951 CAAATGCAGG GTCAACAGTG CAGCTTTCCC TGCCCCC ATC GAGAAAACCA  
 1001 TCTCCAAAAC CAAAGGCAGA CCGAAGGCTC CACAGGTGTA CACCATTCCA  
 1051 CCTCCCAAGG AGCAGATGGC CAAGGATAAAA GTCAGTCTGA CCTGCATGAT  
 1101 AACAGACTTC TTCCCTGAAG ACATTACTGT GGAGTGGCAG TGGAAATGGGC  
 1151 AGCCAGCGGA GAACTACAAG AACACTCAGC CCATCATGGA CACAGATGGC  
 1201 TCTTACTTCA TCTACAGCAA GCTCAATGTG CAGAAGAGCA ACTGGGAGGC  
 1251 AGGAAATACT TTCACCTGCT CTGTGTTACA TGAGGGCCTG CACAACCACC  
 1301 AACTGAGAA GAGCCTCTCC CACTCTCTCTG GTAAATGA (SEQ ID NO:122)

Secuencia de aminoácidos de la HC de Ab-2 incluyendo el péptido señal:

1 MKCSWVIFFL MAVVTGVNSE VQVQQSGPEL VKPGASVKLS CTASGFNIKD  
 51 YFIHWVKQRP EQGLEWIGRL DPEDGESDYA PKFQDKAIMT ADTSSNTAYL  
 101 QLRSLTSEDY AIYYCEREDY DGTYTFFPYW GQGLTVTVSA AKTTPPSVYP  
 151 LAPGSAAQTN SMVTLGCLVK GYFPEPVTVT WNSGSLSSGV HTFPAVLQSD  
 201 LYTLSSSVTV PSSTWPSETV TCNVAHPASS TKVDKIVPR DCGCKPCICT  
 251 VPEVSSVFIF PPKPKDVLTI TLTPKVT CVV VDISKDDPEV QFSWFVDDVE  
 301 VHTAQTQPRE EQFNSTFRSV SELPIMHQDW LNGKEFKCRV NSAAFPAPIE  
 351 KTISKTKGRP KAPQVYTIPP PKEQMAKDKV SLTCMITDFP PEDITVEWQW  
 401 NGQPAENYKN TQPIMDTDGS YFIYSKLVNQ KSNWEAGNTF TCSVLHEGLH  
 451 NHHTEKSLSH SPGK (SEQ ID NO:123)

5

Secuencia de ácido nucleico de la HC de Ab-2 incluyendo la secuencia codificante del péptido señal:

1 ATGAAATGCA GCTGGGTCAT CTTCTTCTG ATGGCAGTGG TTACAGGGGT  
 51 CAATTCAGAG GTTCAGGTGC AGCAGTCTGG GCCAGAACTT GTGAAGCCAG  
 101 GGGCCTCAGT CAAGTTGTCC TGCACAGCTT CTGGCTTCAA CATTAAAGAC  
 151 TACTTTATAC ACTGGGTGAA GCAGAGGCCT GAACAGGGCC TGGAGTGGAT  
 201 TGGAAGGCTT GATCCTGAGG ATGGTGAAAG TGATTATGCC CCGAAGTTCC  
 251 AGGACAAGGC CATTATGACA GCAGACACAT CATCCAACAC AGCCTATCTT  
 301 CAGCTCAGAA GCCTGACATC TGAGGACACT GCCATCTATT ATTGTGAGAG  
 351 AGAGGACTAC GATGGTACCT ACACCTTTTT TCCTTACTGG GGCCAAGGGA  
 401 CTCTGGTCAC TGTCTCTGCA GCCAAAACGA CACCCCATC TGTCTATCCA  
 451 CTGGCCCCTG GATCTGCTGC CCAAATAAC TCCATGGTGA CCCTGGGATG  
 501 CCTGGTCAAG GGCTATTTCC CTGAGCCAGT GACAGTGACC TGGAAGTCTG  
 551 GATCCCTGTC CAGCGGTGTG CACACCTTCC CAGCTGTCCT GCAGTCTGAC  
 601 CTCTACACTC TGAGCAGCTC AGTGACTGTC CCCTCCAGCA CCTGGCCCAG  
 651 CGAGACCGTC ACCTGCAACG TTGCCACCC GGCCAGCAGC ACCAAGGTGG  
 701 ACAAGAAAAT TGTGCCCAGG GATTGTGGTT GTAAGCCTTG CATATGTACA  
 751 GTCCAGAAG TATCATCTGT CTTTCATCTT CCCCCAAGC CCAAGGATGT  
 801 GCTCACCATT ACTCTGACTC CTAAGGTAC GTGTGTTGTG GTAGACATCA  
 851 GCAAGGATGA TCCCGAGGTC CAGTTCAGCT GGTTTGTAGA TGATGTGGAG  
 901 GTGCACACAG CTCAGACGCA ACCCCGGGAG GAGCAGTTCA ACAGCACTTT  
 951 CCGCTCAGTC AGTGAAGTTC CCATCATGCA CCAGGACTGG CTCAATGGCA  
 1001 AGGAGTTCAA ATGCAGGGTC AACAGTGACG CTTTCCCTGC CCCCATCGAG  
 1051 AAAACCATCT CAAAACCAA AGGCAGACCG AAGGCTCCAC AGGTGTACAC  
 1101 CATTCCACCT CCAAGGAGC AGATGGCCAA GGATAAAGTC AGTCTGACCT  
 1151 GCATGATAAC AGACTTCTT CCTGAAGACA TTAAGTGTGA GTGGCAGTGG  
 1201 AATGGGCAGC CAGCGGAGAA CTACAAGAAC ACTCAGCCCA TCATGGACAC  
 1251 AGATGGCTCT TACTTCATCT ACAGCAAGCT CAATGTGCAG AAGAGCAACT  
 1301 GGGAGGCAGG AAATACTTTC ACCTGCTCTG TGTTACATGA GGGCCTGCAC  
 1351 AACCACCATA CTGAGAAGAG CCTCTCCAC TCTCCTGGTA AATGA (SEQ ID  
 NO:124)

Ab-3

5 Las secuencias de las LC y HC del Anticuerpo 3 (también denominado en el presente documento Ab-3) son las siguientes:

Cadena Ligera de Ab-3

10 Secuencias de aminoácidos de la forma madura (péptido señal retirado) de la LC de Ab-3:

1 EIVLTQSPAL MAASPGEKVT ITCSVSSTIS SNHLHWFQOK SDTSPKPWIY  
 51 GTSNLAISGVP VRFSGSGSGT SYSLTISSME AEDAATYYCQ QWSSYPLTFG  
 101 AGTKLELRRR *DAAPTVISIFP PSSEQLTSGG ASVVCFLNMF YPKDINVKWK*  
 151 *IDGSRQNGV LNSWTDQDSK DSTYSMSSTL TLTKDEYERH NSYTCEATHK*  
 201 *TSTSPIVKSF NRNEC* (SEQ ID NO:125)

15 Secuencia de ácido nucleico que codifica la forma madura (péptido señal retirado) de la LC de Ab-3:

1 GAAATTGTGC TCACCCAGTC TCCAGCACTC ATGGCTGCAT CTCCGGGGGA  
 51 GAAGGTCACC ATCACCTGCA GTGTCAGTTC AACTATAAGT TCCAACCACT  
 101 TGCACTGGTT CCAGCAGAAG TCAGACACCT CCCCCAAACC CTGGATTTAT  
 151 GGCACATCCA ACCTGGCTTC TGGAGTCCCT GTTCGCTTCA GTGGCAGTGG  
 201 ATCTGGGACC TCTTATTCTC TCACAATCAG CAGCATGGAG GCTGAGGATG  
 251 CTGCCACTTA TTA CTGTCAA CAGTGGAGTA GTTACCCACT CACGTTCCGC  
 301 GCTGGGACCA AGCTGGAGCT GAGACGGGCT GATGCTGCAC CAACTGTATC  
 351 CATCTTCCA CCATCCAGTG AGCAGTTAAC ATCTGGAGGT GCCTCAGTCG  
 401 TGTGCTTCTT GAACAACCTC TACCCCAAAG ACATCAATGT CAAGTGGAAG  
 451 ATTGATGGCA GTGAACGACA AAATGGCGTC CTGAACAGTT GGA CTGATCA  
 501 GGACAGCAA GACAGCACCT ACAGCATGAG CAGCACCCCTC ACGTTGACCA  
 551 AGGACGAGTA TGAACGACAT AACAGCTATA CCTGTGAGGC CACTCACAAG  
 601 ACATCAACTT CACCCATTGT CAAGAGCTTC AACAGGAATG AGTGTTAG (SEQ  
 ID NO:126)

Secuencia de aminoácidos de la LC de Ab-3 incluyendo el péptido señal:

1 MDFHVQIFS MLISVTVILS SGEIVLTQSP ALMAASPGEK VTITCSVSST  
 51 ISSNHLHWFQ QKSDTSPKPW IYGTSNLASG VPVRFSGSGS GTSYSLTISS  
 101 MEAEDAATYY CQQWSSYPLT FGAGTKLELR RADAAPT VSI FPPSSEQ LTS  
 151 GGASVVCFLN NFYPKDINVK WKIDGSERQN GVLNSWTDQD SKDSTYSMSS  
 201 TLTLTKDEYE RHNSYTCEAT HKTSTSPIVK SFNRNEC (SEQ ID NO:127)

Secuencia de ácido nucleico de la LC de Ab-3 incluyendo la secuencia codificante del péptido señal:

1 ATGGATTTTC ATGTGCAGAT TTCAGCTTC ATGCTAATCA GTGTCACAGT  
 51 CATTGTGTC AGTGGAGAAA TTGTGCTCAC CCAGTCTCCA GCACTCATGG  
 101 CTGCATCTCC GGGGGAGAAG GTCACCATCA CCTGCAGTGT CAGTTCAACT  
 151 ATAAGTTCCA ACCACTTGCA CTGGTTCCAG CAGAAGTCAG ACACCTCCCC  
 201 CAAACCCTGG ATTTATGGCA CATCCAACCT GGCTTCTGGA GTCCCTGTTT  
 251 GCTTCAGTGG CAGTGGATCT GGGACCTCTT ATTCTCTCAC AATCAGCAGC  
 301 ATGGAGGCTG AGGATGCTGC CACTTATTAC TGTCAACAGT GGAGTAGTTA  
 351 CCCACTCACG TTCGGCGCTG GGACCAAGCT GGAGCTGAGA CGGGCTGATG  
 401 CTGCACCAAC TGTATCCATC TTCCACCAT CCAGTGAGCA GTTAACATCT  
 451 GGAGGTGCCT CAGTCGTGTG CTTCTTGAAC AACTTCTACC CAAAGACAT  
 501 CAATGTCAAG TGGAAGATTG ATGGCAGTGA ACGACAAAAT GCGTCCTGA  
 551 ACAGTTGGAC TGATCAGGAC AGCAAAGACA GCACCTACAG CATGAGCAGC  
 601 ACCCTCACGT TGACCAAGGA CGAGTATGAA CGACATAACA GCTATACCTG  
 651 TGAGGCCACT CACAAGACAT CAACTTCACC CATTGTCAAG AGCTTCAACA  
 701 GGAATGAGTG TTAG (SEQ ID NO:128)

10 Cadena pesada de Ab-3

Secuencia de aminoácidos de la forma madura (péptido señal retirado) de la HC de Ab-3:

1 EVQLQQSGAE LVRPGALVKL SCTASDFNIK DFY~~L~~HWMRQR PEQGLDWIGR  
 51 ~~ID~~PENGD~~T~~LY DPKFQDKATL TTD~~T~~SSNTAY LQLSGLTSET TAVYYCSREA  
 101 ~~DY~~FHDGTSYW YEDVWGAGTT ITVSSAK~~T~~TP PSVYPLAPGS AAQTNSM~~V~~TL  
 151 GCLVKGYFPE PVTVTWNSGS LSSGVHTFPA VLQSDLYTLS SSVTVPSSTW  
 201 PSETVTCNVA HPASSTKV~~D~~K KIVPRDCGCK PCICTVPEVS SVFIFPPKPK  
 251 DVL~~T~~ITLTPK VTCVVVDISK DDPEVQFSWF VDDVEVHTAQ TQPREEQFNS  
 301 TFRSVSELPI MHQDWLNGKE FKCRVNSAAF PAPIEKTISK TKGRPKAPQV  
 351 YTIPPPKEQM AKDKVSLTCM ITDFFPEDIT VEWQWNGQPA ENYKNTQPI~~M~~  
 401 DTDGSYFIYS KLVNQKSNWE AGNTFTCSVL HEGLHNH~~H~~TE KSLSHSPGK (SEQ  
 ID NO:129)

Secuencia de ácido nucleico que codifica la forma madura (péptido señal retirado) de la HC de Ab-3:

1 GAGG~~T~~TCAGC TGCAGCAGTC TGGGGCTGAA CTTGTGAGGC CAGGGGCCTT  
 51 AGTCAAGTTG TCCTGCACAG CTTCTGACTT CAACAT~~T~~AAA GACTTCTATC  
 101 TACTACTGGAT GAGGCAGCGG CCTGAACAGG GCCTGGACTG GATTGGAAGG  
 151 ATTGATCCTG AGAATGGTGA TACTTTATAT GACCCGAAGT TCCAGGACAA  
 201 GGCCACTCTT ACAACAGACA CATCCTCAA CACAGCCTAC CTGCAGCTCA  
 251 GCGGCCTGAC ATCTGAGACC ACTGCCGTCT ATTACTGTTC TAGAGAGGCG  
 301 GATTATTTCC ACGATGGTAC CTCCTACTGG TACTTCGATG TCTGGGGCGC  
 351 AGGGACCACA ATCACCGTCT CCTCAGCCAA AACGACACCC CCATCTGTCT  
 401 ATCCACTGGC CCCTGGATCT GCTGCCAAA CTA~~A~~CTCCAT GGTGACCCTG  
 451 GGATGCCTGG TCAAGGGCTA TTTCCCTGAG CCAGTGACAG TGACCTGGAA  
 501 CTCTGGATCC CTGTCCAGCG GTGTGCACAC CTTCCAGCT GTCCTGCAGT  
 5 551 CTGACCTCTA CACTCTGAGC AGCTCAGTGA CTGTCCCCTC CAGCACCTGG  
 601 CCCAGCGAGA CCGTCCACTG CAACGTTGCC CACCCGGCCA GCAGCACCAA  
 651 GGTGGACAAG AAAATTGTGC CCAGGGATTG TGGTTGTAAG CCTTGCATAT  
 701 GTACAGTCCC AGAAGTATCA TCTGTCTTCA TCTTCCCCC AAAGCCCAAG  
 751 GATGTGCTCA CCATTACTCT GACTCCTAAG GTCACGTGTG TTGTGGTAGA  
 801 CATCAGCAAG GATGATCCCG AGGTCCAGTT CAGCTGGTTT GTAGATGATG  
 851 TGGAGGTGCA CACAGCTCAG ACGCAACCCC GGGAGGAGCA GTTCAACAGC  
 901 ACTTCCGCT CAGTCAGTGA ACTTCCCATC ATGCACCAGG ACTGGCTCAA  
 951 TGGCAAGGAG TTCAAATGCA GGGTCAACAG TGCAGCTTTC CCTGCCCCCA  
 1001 TCGAGAAAAC CATCTCCAAA ACCAAAGGCA GACCGAAGGC TCCACAGGTG  
 1051 TACACCATTC CACCTCCCAA GGAGCAGATG GCCAAGGATA AAGTCAGTCT  
 1101 GACCTGCATG ATAACAGACT TCTTCCCTGA AGACATTACT GTGGAGTGGC  
 1151 AGTGGAAATGG GCAGCCAGCG GAGA~~A~~CTACA AGAACACTCA GCCCATCATG  
 1201 GACACAGATG GCTCTTACTT CATCTACAGC AAGCTCAATG TGCAGAAGAG  
 1251 CAACTGGGAG GCAGGAAATA CTTTACCTG CTCTGTGTGA CATGAGGGCC  
 1301 TGCACAACCA CCATACTGAG AAGAGCCTCT CCCACTCTCC TGGTAAATGA  
 (SEQ ID NO:130)

Secuencia de aminoácidos de la HC de Ab-3 incluyendo el péptido señal:

1 MKCSWVIFFL MAVVTGVNSE VQLQQSGAEL VRPGALVKLS CTASDFNIKD  
 51 FYLHWMRQRP EQGLDWIGRI DPENGDLYD PKFQDKATLT TDTSSNTAYL  
 101 QLSGLTSETT AVYYCSREAD YFHDGTSYWY FDVWGAGTTI TVSSAKTTPP  
 151 SVYPLAPGSA AQTNSMVTLG CLVKGYFPEP VTVTWNSGSL SSGVHTFPAV  
 201 LQSDLYTLSS SVTVPSSTWP SETVTCNVAH PASSTKVDDK IVPRDCGCKP  
 251 CICTVPEVSS VFIFPPKPKD VLTITLTPKV TCVVVDISKD DPEVQFSWFV  
 301 DDVEVHTAQT QPREEQFNST FRSVSELPIM HQDWLNGKEF KCRVNSAAFP  
 351 APIEKTISKT KGRPKAPQVY TIPPPKEQMA KDKVSLTCMI TDFFPEDITV  
 401 EWQWNGQPAE NYKNTQPIMD TDGSYFIYSK LNVQKSNWEA GNTFTCSVLH  
 451 EGLHNHTEK SLSHSPGK (SEQ ID NO:131)

Secuencia de ácido nucleico de la HC de Ab-3 incluyendo la secuencia codificante del péptido señal:

1 ATGAAATGCA GCTGGGTCAT CTCTTCCTG ATGGCAGTGG TTACAGGGGT  
 51 CAATTCAGAG GTTCAGCTGC AGCAGTCTGG GGCTGAACTT GTGAGGCCAG  
 101 GGGCCTTAGT CAAGTTGTCC TGCACAGCTT CTGACTTCAA CATTAAAGAC  
 151 TTCTATCTAC ACTGGATGAG GCAGCGGCCT GAACAGGGCC TGGACTGGAT  
 201 TGGAAGGATT GATCCTGAGA ATGGTGATAC TTTATATGAC CCGAAGTTC  
 251 AGGACAAGGC CACTCTTACA ACAGACACAT CCTCCAACAC AGCCTACCTG  
 301 CAGCTCAGCG GCCTGACATC TGAGACCACT GCCGTCTATT ACTGTTCTAG  
 351 AGAGGCGGAT TATTTCCACG ATGGTACCTC CTACTGGTAC TTCGATGTCT  
 401 GGGGCGCAGG GACCACAATC ACCGTCTCCT CAGCCAAAAC GACACCCCA  
 451 TCTGTCTATC CACTGGCCCC TGGATCTGCT GCCCAAATA ACTCCATGGT  
 501 GACCCTGGGA TGCCTGGTCA AGGGCTATTT CCCTGAGCCA GTGACAGTGA  
 551 CCTGGAAGTCC TGGATCCCTG TCCAGCGGTG TGCACACCTT CCCAGCTGTC  
 601 CTGCAGTCTG ACCTCTACAC TCTGAGCAGC TCAGTGACTG TCCCCTCCAG  
 651 CACCTGGCCC AGCGAGACCG TCACCTGCAA CGTTGCCAC CCGGCCAGCA  
 701 GCACCAAGGT GGACAAGAAA ATTGTGCCA GGGATTGTGG TTGTAAGCCT  
 751 TGCATATGTA CAGTCCCAGA AGTATCATCT GTCTTCATCT TCCCCCAA  
 801 GCCCAAGGAT GTGCTACCA TTAATCTGAC TCCTAAGGTC ACGTGTGTTG  
 851 TGGTAGACAT CAGCAAGGAT GATCCCGAGG TCCAGTTCAG CTGGTTTGTA  
 901 GATGATGTGG AGGTGCACAC AGCTCAGACG CAACCCCGGG AGGAGCAGTT  
 5 951 CAACAGCACT TTCCGCTCAG TCAGTGAAGT TCCCATCATG CACCAGGACT  
 1001 GGCTCAATGG CAAGGAGTTC AAATGCAGGG TCAACAGTGC AGCTTTCCT  
 1051 GCCCCATCG AGAAAACCAT CTCCAAAACC AAAGGCAGAC CGAAGGCTCC  
 1101 ACAGGTGTAC ACCATTCCAC CTCCCAAGGA GCAGATGGCC AAGGATAAAG  
 1151 TCAGTCTGAC CTGCATGATA ACAGACTTCT TCCCTGAAGA CATTACTGTG  
 1201 GAGTGGCAGT GGAATGGGCA GCCAGCGGAG AACTACAAGA AACTCAGCC  
 1251 CATCATGGAC ACAGATGGCT CTTACTTCAT CTACAGCAAG CTCAATGTGC  
 1301 AGAAGAGCAA CTGGGAGGCA GGAAATACTT TCACCTGCTC TGTGTTACAT  
 1351 GAGGGCCTGC ACAACCACCA TACTGAGAAG AGCCTCTCCC ACTCTCCTGG  
 1401 TAAATGA (SEQ ID NO:132)

Ab-4

10 Las secuencias de las LC y HC del Anticuerpo 4 (también denominado en el presente documento Ab-4) son las siguientes:

Cadena Ligera de Ab-4

Secuencia de aminoácidos de la forma madura (péptido señal retirado) de la LC de Ab-4:

1 DIQMTQITSS LSASLGDRVS ISCRASQDIS NYLNWYQQKP DGTFKLLIFY  
 51 TSRLLSGVPS RFSGSGSGTD YSLTIYNLEQ EDFATYFCQQ GDTLPYTFGG  
 101 GTKLEIKRAD APTVSIFPP SSEQLTSGGA SVVCFLNNFY PKDINVKWKI  
 151 DGSERQNGVL NSWTDQDSKD STYSMSSTLT LTKDEYERHN SYTCEATHKT  
 201 STSPIVKSFN RNEC (SEQ ID NO:133)

5

Secuencia de ácido nucleico que codifica la forma madura (péptido señal retirado) de la LC de Ab-4:

1 GATATCCAGA TGACACAGAT TACATCCTCC CTGTCTGCCT CTCTGGGAGA  
 51 CAGGGTCTCC ATCAGTTGCA GGGCAAGTCA AGACATTAGC AATTATTTAA  
 101 ACTGGTATCA GCAGAAACCA GATGGAAGTT TAAACTCCT TATCTTCTAC  
 151 ACATCAAGAT TACTCTCAGG AGTCCCATCA AGGTTTCAGTG GCAGTGGGTC  
 201 TGGAACAGAT TATTCTCTCA CCATTTACAA CCTGGAGCAA GAAGATTTTG  
 251 CCACTTACTT TTGCCAACAG GGAGATACGC TTCCGTACAC TTTCGGAGGG  
 301 GGGACCAAGC TGGAATAAAA ACGGGCTGAT GCTGCACCAA CTGTATCCAT  
 351 CTTCCCACCA TCCAGTGAGC AGTTAACATC TGGAGGTGCC TCAGTCGTGT  
 401 GCTTCTTGAA CAACTTCTAC CCCAAAGACA TCAATGTCAA GTGGAAGATT  
 451 GATGGCAGTG AACGACAAAA TGGCGTCCTG AACAGTTGGA CTGATCAGGA  
 501 CAGCAAAGAC AGCACCTACA GCATGAGCAG CACCCTCACG TTGACCAAGG  
 551 ACGAGTATGA ACGACATAAC AGCTATACCT GTGAGGCCAC TCACAAGACA  
 601 TCAACTTCAC CCATTGTCAA GAGCTTCAAC AGGAATGAGT GTTAG (SEQ ID  
 NO:134)

10

Secuencia de aminoácidos de la LC de Ab-4 incluyendo el péptido señal:

1 MMSSAQFLGL LLLCFQGTRC DIQMTQITSS LSASLGDRVS ISCRASQDIS  
 51 NYLNWYQQKP DGTFKLLIFY TSRLLSGVPS RFSGSGSGTD YSLTIYNLEQ  
 101 EDFATYFCQQ GDTLPYTFGG GTKLEIKRAD APTVSIFPP SSEQLTSGGA  
 151 SVVCFLNNFY PKDINVKWKI DGSERQNGVL NSWTDQDSKD STYSMSSTLT  
 201 LTKDEYERHN SYTCEATHKT STSPIVKSFN RNEC (SEQ ID NO:135)

15

Secuencia de ácido nucleico de la LC de Ab-4 incluyendo la secuencia codificante del péptido señal:

1 ATGATGTCCT CTGCTCAGTT CCTTGGTCTC CTGTTGCTCT GTTTTCAAGG  
 51 TACCAGATGT GATATCCAGA TGACACAGAT TACATCCTCC CTGTCTGCCT

101 CTCTGGGAGA CAGGGICTCC ATCAGTTGCA GGGCAAGTCA AGACATTAGC  
 151 AATTATTTAA ACTGGTATCA GCAGAAACCA GATGGAACCTT TAAACTCCT  
 201 TATCTTCTAC ACATCAAGAT TACTCTCAGG AGTCCCATCA AGGTTTCAGTG  
 251 GCAGTGGGTC TGGAACAGAT TATTCTCTCA CCATTTACAA CCTGGAGCAA  
 301 GAAGATTTTG CCACTTACTT TTGCCAACAG GGAGATACGC TTCCGTACAC  
 351 TTTCGGAGGG GGGACCAAGC TGGAAATAAA ACGGGCTGAT GCTGCACCAA  
 401 CTGTATCCAT CTTCCCACCA TCCAGTGAGC AGTTAACATC TGGAGGTGCC  
 451 TCAGTCGTGT GCTTCTTGAA CAACTTCTAC CCCAAAGACA TCAATGTCAA  
 501 GTGGAAGATT GATGGCAGTG AACGACAAAA TGGCGTCCTG AACAGTTGGA  
 551 CTGATCAGGA CAGCAAAGAC AGCACCTACA GCATGAGCAG CACCCTCACG  
 601 TTGACCAAGG ACGAGTATGA ACGACATAAC AGCTATACTT GTGAGGCCAC  
 651 TCACAAGACA TCAACTTCAC CCATTGTCAA GAGCTTCAAC AGGAATGAGT  
 701 GTTAG (SEQ ID NO:136)

Cadena Pesada de Ab-4

5 Secuencias de aminoácidos de la forma madura (péptido señal retirado) de la HC de Ab-4:

1 EVQLQOSGPE LMKPGASVKM SCKASGYTFT DYNMHWVKQN QGKLEWIGĒ  
 51 INPNSGGAGY NQKFKGKATL TVDKSSTAY MELRSLTSED SAVYYCARĒG  
 101 YDDIYDDWYF DVWGAGTTVT VSSAKTTPPS VYPLAPGSAA QTNMVTLGĒC  
 151 LVKGYFPEPV TVTWNSGSL SSVHTFPAVL QSDLYTLSS VTVPSSTWPS  
 201 ETVTCNVAHP ASSTKVDKKI VPRDCGCKPC ICTVPEVSSV FIFPPKPKDV  
 251 LTITLTPKVT CVVVDISKDD PEVQFSWFVD DVEVHTAQTQ PREEQFNSTF  
 301 RSVSELPIMH QDWLNGKEFK CRVNSAAFPA PIEKTISKTK GRPKAQVYT  
 351 IPPPKEQMAK DKVSLTCMIT DFFPEDITVE WQWNGQPAEN YKNTQPIMDT  
 401 DGSYFIYSKL NVQKSNWEAG NTFTCSVLHE GLNHHTEKS LSHSPGK (SEQ ID  
 NO:137)

10 Secuencia de ácido nucleico que codifica la forma madura (péptido señal retirado) de la HC de Ab-4:

1 GAGGTCCAAC TGCAACAGTC TGGACCTGAA CTAATGAAGC CTGGGGCTTC  
 51 AGTGAAGATG TCCTGCAAGG CTTCTGGATA TACATTCCT GACTACAACA  
 101 TGCACTGGGT GAAGCAGAAC CAAGGAAAGA CCCTAGAGTG GATAGGAGAA  
 151 ATTAATCCTA ACAGTGGTGG TGCTGGCTAC AACCAGAAGT TCAAGGGCAA  
 201 GGCCACATTG ACTGTAGACA AGTCCTCCAC CACAGCCTAC ATGGAGCTCC  
 251 GCAGCCTGAC ATCTGAGGAC TCTGCAGTCT ATTACTGTGC AAGATTGGGC  
 301 TACGATGATA TCTACGACGA CTGGTACTTC GATGTCTGGG GCGCAGGGAC  
 351 CACGGTCACC GTCTCCTCAG CCAAACGAC ACCCCCATCT GTCTATCCAC  
 401 TGGCCCCTGG ATCTGCTGCC CAACTA ACT CCATGGTGAC CCTGGGATGC  
 451 CTGGTCAAGG GCTATTTCCC TGAGCCAGTG ACAGTGACCT GGA ACTCTGG  
 501 ATCCCTGTCC AGCGGTGTGC ACACCTTCCC AGCTGTCCTG CAGTCTGACC  
 551 TCTACACTCT GAGCAGCTCA GTGACTGTCC CCTCCAGCAC CTGGCCCAGC  
 601 GAGACCGTCA CCTGCAACGT TGCCCACCCG GCCAGCAGCA CCAAGGTGGA  
 651 CAAGAAAATT GTGCCAGGG ATTGTGGTTG TAAGCCTTGC ATATGTACAG  
 701 TCCAGAAGT ATCATCTGTC TTCATCTTCC CCCC AAAGCC CAAGGATGTG  
 751 CTCACCATTA CTCTGACTCC TAAGGTCACG TGTGTTGTGG TAGACATCAG  
 801 CAAGGATGAT CCCGAGGTCC AGTTCAGCTG GTTTGTAGAT GATGTGGAGG  
 851 TGCACACAGC TCAGACGCAA CCCCGGGAGG AGCAGTTCAA CAGCACTTTC  
 901 CGCTCAGTCA GTGAACTTCC CATCATGCAC CAGGACTGGC TCAATGGCAA  
 951 GGAGTTCAAA TGCAGGGTCA ACAGTGCAGC TTTCCCTGCC CCCATCGAGA  
 1001 AAACCATCTC CAAAACCAA GGCAGACCGA AGGCTCCACA GGTGTACACC  
 1051 ATTCCACCTC CCAAGGAGCA GATGGCCAAG GATAAAGTCA GTCTGACCTG  
 1101 CATGATAACA GACTTCTTCC CTGAAGACAT TACTGTGGAG TGGCAGTGGA  
 1151 ATGGGCAGCC AGCGGAGAAC TACAAGAACA CTCAGCCCAT CATGGACACA  
 1201 GATGGCTCTT ACTTCATCTA CAGCAAGCTC AATGTGCAGA AGAGCAACTG  
 1251 GGAGGCAGGA AATACTTTCA CCTGCTCTGT GTTACATGAG GGCCTGCACA  
 1301 ACCACCATAC TGAGAAGAGC CTCTCCCACT CTCCTGGTAA ATGA (SEQ ID  
 NO:138)

Secuencia de aminoácidos de la HC de Ab-4 incluyendo el péptido señal:

5

1 MGWSWTFLEFL LSGTAGVLSE VQLQQSGPEL MKPGASVKMS CKASGYTFTD  
 51 YNMHWVKQNN GKTLEWIGEI NPNSGGAGYN QKFKGKATLT VDKSSTTAYM  
 101 ELRSLTSEDS AVYYCARLGY DDIYDDWYFD VWGAGTTVTV SSAKTTPPSV  
 151 YPLAPGSAAQ TNSMVTLGCL VKGYFPEPVT VTWNSGSLSS GVHTFPAVLQ  
 201 SDLYTLSSSV TVPSSTWPSE TVTCNVAHPA SSTKVDKKIV PRDCGCKPCI  
 251 CTVPEVSSVF IFPPKPKDVL TITLTPKVTC VVVDISKDDP EVQFSWFVDD  
 301 VEVHTAQTQP REEQFNSTFR SVSELPIMHQ DWLNGKEFKC RVNSAAFAP  
 351 IEKTISKTKG RPKAPQVYTI PPPKEQMAKD KVSLTCMITD FFPEDITVEW  
 401 QWNGQPAENY KNTQPIMDTD GSYFIYSKLN VQKSNWEAGN TFTCSVLHEG  
 451 LHNHHTEKSL SHSPGK (SEQ ID NO:139)

Secuencia de ácido nucleico de la HC de Ab-4 incluyendo la secuencia codificante del péptido señal:

1 ATGGGATGGA GCTGGACCTT TCTCTTCCTC CTGTCAGGAA CTGCAGGTGT  
 51 CCTCTCTGAG GTCCAACCTGC AACAGTCTGG ACCTGAACTA ATGAAGCCTG  
 101 GGGCTTCAGT GAAGATGTCC TGCAAGGCTT CTGGATATAC ATTCACTGAC  
 151 TACAACATGC ACTGGGTGAA GCAGAACCAA GGAAAGACCC TAGAGTGGAT  
 201 AGGAGAAATT AATCCTAACA GTGGTGGTGC TGGCTACAAC CAGAAGTTCA  
 251 AGGGCAAGGC CACATTGACT GTAGACAAGT CCTCCACCAC AGCCTACATG  
 301 GAGCTCCGCA GCCTGACATC TGAGGACTCT GCAGTCTATT ACTGTGCAAG  
 351 ATTGGGCTAC GATGATATCT ACGACGACTG GACTTTCGAT GTCTGGGGCG  
 401 CAGGGACCAC GGTCACCGTC TCCTCAGCCA AAACGACACC CCCATCTGTC  
 451 TATCCACTGG CCCCTGGATC TGCTGCCCAA ACTAACTCCA TGGTGACCCT  
 501 GGGATGCCTG GTC AAGGGCT ATTTCCCTGA GCCAGTGACA GTGACCTGGA  
 551 ACTCTGGATC CCTGTCCAGC GGTGTGCACA CCTTCCCAGC TGTCCTGCAG  
 601 TCTGACCTCT ACACTCTGAG CAGCTCAGTG ACTGTCCCCT CCAGCACCTG  
 651 GCCCAGCGAG ACCGTCACCT GCAACGTTGC CCACCCGGCC AGCAGCACCA  
 701 AGGTGGACAA GAAAATTGTG CCCAGGGATT GTGGTTGTAA GCCTTGCATA  
 751 TGTACAGTCC CAGAAGTATC ATCTGTCTTC ATCTTCCCC CAAAGCCCAA  
 801 GGATGTGCTC ACCATTACTC TGA CTCTAA GGTCACGTGT GTTGTGGTAG  
 851 ACATCAGCAA GGATGATCCC GAGGTCCAGT TCAGCTGGTT TG TAGATGAT  
 901 GTGGAGGTGC ACACAGCTCA GACGCAACCC CGGGAGGAGC AGTTCAACAG  
 951 CACTTTCCGC TCAGTCAGTG AACTTCCCAT CATGCACCAG GACTGGCTCA  
 1001 ATGGCAAGGA GTTCAAATGC AGGGTCAACA GTGCAGCTTT CCCTGCCCCC  
 1051 ATCGAGAAAA CCATCTCCA AACC AAAGGC AGACCGAAGG CTCCACAGGT  
 1101 GTACACCATT CCACCTCCA AGGAGCAGAT GGCCAAGGAT AAAGTCAGTC  
 1151 TGACCTGCAT GATAACAGAC TTCTTCCCTG AAGACATTAC TGTGGAGTGG  
 1201 CAGTGGAATG GGCAGCCAGC GGAGA ACTAC AAGA AACTC AGCCCATCAT  
 1251 GGACACAGAT GGCTCTTACT TCATCTACAG CAAGCTCAAT GTGCAGAAGA  
 1301 GCAACTGGGA GGCAGGAAAT ACTTTCACCT GCTCTGTGTT ACATGAGGGC  
 1351 CTGCACAACC ACCATACTGA GAAGAGCCTC TCCACTCTC CTGGTAAATG

1401 A (SEQ ID NO:140)

Ab-4 se humanizó para generar Ab-5.

5

Ab-5

Las secuencias de las LC y HC del Anticuerpo 5 (también denominado en el presente documento Ab-5) son las siguientes:

10

Cadena Ligera de Ab-5

Secuencia de aminoácidos de la forma madura (péptido señal retirado) de la LC de Ab-5:

1 DIQMTQSPSS LSASVGDRVITCRASQDIS NYLNWYQOKP GKAPKLLIYY  
 51 TSRLLSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ GDTLPYTFGG  
 101 GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNIFY PREAKVQWKV  
 151 DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG  
 201 LSSPVTKSFN R GEC (SEQ ID NO:141)

15

Secuencia de ácido nucleico que codifica la forma madura (péptido señal retirado) de la LC de Ab-5:

1 GACATCCAGA TGACCCAGTC TCCATCCTCC CTCTCCGCAT CCGTAGGCGA  
 51 CCGCGTAACC ATAACATGTA GAGCATCTCA AGATATTTCC AACTATTTGA  
 101 ATTGGTACCA ACAAAAACCC GGCAAAGCAC CTAAACTCCT CATTACTAT  
 151 ACATCAAGAC TCCTCTCCGG CGTTCCATCA CGATTCTCAG GCTCCGGCTC  
 201 CGGCACAGAT TTCACACTCA CTATTTCTCT CCTCCAACCA GAAGATTTTG  
 251 CAACCTATTA CTGTCAACAA GGCATACAC TCCCATACAC ATTCGGCGGC  
 301 GGCACAAAAG TTGAAATTA ACGTACGGTG GCTGCACCAT CTGTCTTCAT  
 351 CTTCCCGCCA TCTGATGAGC AGTTGAAATC TGGAAGTGC TCTGTTGTGT  
 401 GCCTGCTGAA TAACTTCTAT CCCAGAGAGG CCAAAGTACA GTGGAAGGTG  
 451 GATAACGCC TCCAATCGGG TAACTCCAG GAGAGTGTCA CAGAGCAGGA  
 501 CAGCAAGGAC AGCACCTACA GCCTCAGCAG CACCCTGACG CTGAGCAAAG  
 551 CAGACTACGA GAAACACAAA GTCTACGCCT GCGAAGTCAC CCATCAGGGC  
 601 CTGAGCTCGC CCGTCACAAA GAGCTTCAAC AGGGGAGAGT GT (SEQ ID  
 NO:142)

Secuencia de aminoácidos de la LC de Ab-5 incluyendo el péptido señal:

1 MDMRVP AQLL GLLLWLRGA RCDIQMTQSP SLSASVGD R VTITCRASQD  
 51 ISNYLNWYQQ KPGKAPKLLI YYTSRLLSGV PSRFSGSGSG TDFLTISL  
 101 QPEDFATYYC QQGDTLPYTF GGGTKVEIKR TVAAPSVFIF PPSDEQLKSG  
 151 TASVCLLNN FYPREAKVQW KVDNALQSGN SQESVTEQDS KDSTYLSST  
 201 LTLKADY EK HKVYACEVTH QGLSSPVTKS FNRGEC (SEQ ID NO:143)

Secuencia de ácido nucleico de la LC de Ab-5 incluyendo la secuencia codificante del péptido señal:

1 ATGGACATGA GGGTCCCCGC TCAGCTCCTG GGGCTCCTGC TACTCTGGCT  
 51 CCGAGGTGCC AGATGTGACA TCCAGATGAC CCAGTCTCCA TCCTCCCTCT  
 101 CCGCATCCGT AGGCGACCGC GTAACCATAA CATGTAGAGC ATCTCAAGAT  
 151 ATTTCCA ACT ATTTGAATTG GTACCAACAA AAACCCGGCA AAGCACCTAA  
 201 ACTCCTCATT TACTATACAT CAAGACTCCT CTCCGGCGTT CCATCACGAT  
 251 TCTCAGGCTC CGGCTCCGGC ACAGATTCA CACTCACTAT TTCCTCCCTC  
 301 CAACCAGAAG ATTTTGCAAC CTATTACTGT CAACAAGGCG ATACACTCCC  
 351 ATACACATTC GCGGCGGCA CAAAAGTTGA AATTAAACGT ACGGTGGCTG  
 401 CACCATCTGT CTTATCTTC CCGCCATCTG ATGAGCAGTT GAAATCTGGA  
 451 ACTGCCTCTG TTGTGTGCCT GCTGAATAAC TTCTATCCA GAGAGGCCAA  
 501 AGTACAGTGG AAGGTGGATA ACGCCCTCCA ATCGGGTAAC TCCCAGGAGA  
 551 GTGTCACAGA GCAGGACAGC AAGGACAGCA CCTACAGCCT CAGCAGCACC  
 601 CTGACGCTGA GCAAAGCAGA CTACGAGAAA CACAAAGTCT ACGCCTGCGA  
 651 AGTCACCCAT CAGGGCCTGA GCTCGCCCGT CACAAAGAGC TTCAACAGGG  
 701 GAGAGTGT (SEQ ID NO:144)

Cadena Pesada de Ab-5

Secuencia de aminoácidos de la forma madura (péptido señal retirado) de la HC de Ab-5:

1 EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT DYNMHWVRQA PGQGLEWMGE  
 51 INPNSGGAGY NQKFKGRVTM TTDSTSTAY MELRSLRSDD TAVYYCARLG  
 101 YDDIYDDWYF DVWGQGTTVT VSSASTKGPS VFPLAPCSRS TSESTAALGC  
 151 LVKDYFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSNFG  
 201 TQTYTCNVDH KPSNTKVDKT VERKCCVECP PCPAPPVAGP SVFLFPPKPK  
 251 DTLMISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVQFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQFNS  
 301 TFRVSVLTV VHQDWLNGKE YKCKVSNKGL PAPIEKTISK TKGQPREPQV  
 351 YTLPPSREEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPML  
 401 DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPGK (SEQ  
 ID NO:145)

Secuencia de aminoácidos de la forma madura (péptido señal retirado) de la HC de Ab-5 sin lisina carboxi-terminal:

1 EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT DYNMHWVRQA PGQGLEWMGE  
 51 INPNSGGAGY NQKFKGRVTM TTDSTSTAY MELRSLRSDD TAVYYCARLG  
 101 YDDIYDDWYF DVWGQGTTVT VSSASTKGPS VFPLAPCSRS TSESTAALGC  
 151 LVKDYFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSNFG  
 201 TQTYTCNVDH KPSNTKVDKT VERKCCVECP PCPAPPVAGP SVFLFPPKPK  
 251 DTLMISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVQFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQFNS  
 301 TFRVSVLTV VHQDWLNGKE YKCKVSNKGL PAPIEKTISK TKGQPREPQV  
 351 YTLPPSREEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPML  
 401 DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPG (SEQ

5 ID NO:392)

Secuencia de ácido nucleico que codifica la forma madura (péptido señal retirado) de la HC de Ab-5:

1 GAGGTGCAGC TGGTGCAGAG CGGCGCCGAG GTAAAAAAC CAGGAGCAAG  
 51 CGTTAAAGTT TCTTGTAAG CAAGCGGATA TACATTACA GATTACAACA  
 101 TGCATTGGGT AAGACAAGCG CCAGGACAAG GATTGGAATG GATGGGCGAA  
 151 ATTAACCCTA ATAGTGGAGG AGCAGGCTAC AATCAAAAAT TCAAAGGGAG  
 201 AGTTACAATG ACAACAGACA CAAGCACTTC AACAGCATAT ATGGAAGTGC  
 251 GATCACTTAG AAGCGACGAT ACAGCTGTAT ACTATTGCGC ACGACTTGGG  
 301 TATGATGATA TATATGATGA CTGGTATTC GATGTTTGGG GCCAGGGAAC  
 351 AACAGTTACC GTCTCTAGTG CCTCCACCAA GGGCCCATCG GTCTTCCCCC  
 401 TGGCGCCCTG CTCCAGGAGC ACCTCCGAGA GCACAGCGGC CCTGGGCTGC  
 451 CTGGTCAAGG ACTACTTCCC CGAACCGGTG ACGGTGTCGT GGAAGTCAAG  
 501 CGCTCTGACC AGCGGCGTGC ACACCTTCCC AGCTGTCTTA CAGTCTCAG  
 551 GACTCTACTC CCTCAGCAGC GTGGTGACCG TGCCCTCCAG CAACTTCGGC  
 601 ACCCAGACCT ACACCTGCAA CGTAGATCAC AAGCCCAGCA ACACCAAGGT  
 651 GGACAAGACA GTTGAGCGCA AATGTTGTGT CGAGTGCCCA CCGTGCCAG  
 701 CACCACCTGT GGCAGGACCG TCAGTCTTCC TCTTCCCCC AAAACCCAAG

751 GACACCTCA TGATCTCCCG GACCCCTGAG GTCACGTGCG TGGTGGTGG  
 801 CGTGAGCCAC GAAGACCCCG AGGTCCAGTT CAACTGGTAC GTGGACGGCG  
 851 TGGAGGTGCA TAATGCCAAG ACAAAGCCAC GGGAGGAGCA GTTCAACAGC  
 901 ACGTTCCGTG TGGTCAGCGT CCTCACCGTT GTGCACCAGG ACTGGCTGAA  
 951 CGGCAAGGAG TACAAGTGCA AGGTCTCCAA CAAAGGCCTC CCAGCCCCCA  
 1001 TCGAGAAAAC CATCTCCAAA ACCAAAGGGC AGCCCCGAGA ACCACAGGTG  
 1051 TACACCCTGC CCCCATCCCG GGAGGAGATG ACCAAGAACC AGGTCAGCCT  
 1101 GACCTGCCTG GTCAAAGGCT TCTACCCAG CGACATCGCC GTGGAGTGGG  
 1151 AGAGCAATGG GCAGCCGGAG AACAATAACA AGACCACACC TCCCATGCTG  
 1201 GACTCCGACG GCTCCTTCTT CCTCTACAGC AAGCTCACCG TGGACAAGAG  
 1251 CAGGTGGCAG CAGGGGAACG TCTTCTCATG CTCCTGTGATG CATGAGGCTC  
 1301 TGCACAACCA CTACACGCAG AAGAGCCTCT CCCTGTCTCC GGGTAAA (SEQ  
 ID NO:146)

Secuencia de aminoácidos de la HC de Ab-5 incluyendo el péptido señal:

1 MDWTWRILFL VAAATGAHSE VQLVQSGAEV KKPGASVKVS CKASGYTFTD  
 51 YNMHWVRQAP GQGLEWMGEI NPNSGGAGYN QKFKGRVTMT TDTSTSTAYM  
 101 ELRSLRSDDT AVYYCARLGY DDIYDDWYFD VWGQGTTVTV SSASTKGPSV  
 151 FPLAPCSRST SESTAALGCL VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ  
 201 SSGLYSLSSV VTPSSNFGT QTYTCNV DHK PSNTKVDKTV ERKCCVECPP  
 251 CPAPPVAGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVQFNWYV  
 301 DGVEVHNAKT KPREEQFNST FRVVSVLTVV HQDWLNGKEY KCKVSNKGLP  
 351 APIEKTISKI KGPQPREPVY TLPPSREEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV  
 401 EWESNGQPEN NYKTTTPMLD SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH  
 5 451 EALHNHYTQK SLSLSPGK (SEQ ID NO:147)

Secuencia de ácido nucleico de la HC de Ab-5 incluyendo la secuencia codificante del péptido señal:

1 ATGGA CTGGA CCTGAGGAT CCTCTTCTTG GTGGCAGCAG CCACAGGAGC  
 51 CCACTCCGAG GTGCAGCTGG TGCAGAGCGG CGCCGAGGTA AAAAAACCAG  
 101 GAGCAAGCGT TAAAGTTTCT TGTAAGCAA GCGGATATAC ATTTACAGAT  
 151 TACAACATGC ATTGGGTAAG ACAAGCGCCA GGACAAGGAT TGGAATGGAT  
 201 GGGCGAAATT AACCTAATA GTGGAGGAGC AGGCTACAAT CAAAAATTCA  
 251 AAGGGAGAGT TACAATGACA ACAGACAAA GCACTTCAAC AGCATATATG  
 301 GAACTGCGAT CACTTAGAAG CGACGATACA GCTGTATACT ATTGCGCAGC  
 351 ACTTGGGTAT GATGATATAT ATGATGACTG GTATTTTCGAT GTTTGGGGCC  
 401 AGGGAACAAC AGTTACCGTC TCTAGTGCCT CCACCAAGGG CCCATCGGTC  
 451 TTCCCCTGG CGCCCTGCTC CAGGAGCACC TCCGAGAGCA CAGCGGCCCT  
 501 GGGCTGCCTG GTCAAGGACT ACTTCCCCGA ACCGGTGACG GTGTCGTGGA  
 551 ACTCAGGCGC TCTGACCAGC GGCCTGCACA CCTTCCCAGC TGTCCTACAG  
 601 TCCTCAGGAC TCTACTCCCT CAGCAGCGTG GTGACCGTGC CCTCCAGCAA  
 651 CTTCGGCACC CAGACCTACA CCTGCAACGT AGATCACAAG CCCAGCAACA  
 701 CCAAGGTGGA CAAGACAGTT GAGCGCAAAT GTTGTGTCGA GTGCCACCG  
 751 TGCCAGCAC CACCTGTGGC AGGACCGTCA GTCTTCCTCT TCCCCCAA  
 801 ACCCAAGGAC ACCCTCATGA TCTCCCGGAC CCCTGAGGTC ACGTGCCTGG  
 851 TGGTGGACGT GAGCCACGAA GACCCCGAGG TCCAGTTCAA CTGGTACGTG  
 901 GACGGCGTGG AGGTGCATAA TGCCAAGACA AAGCCACGGG AGGAGCAGTT  
 951 CAACAGCACG TTCCGTGTGG TCAGCGTCCT CACCGTTGTG CACCAGGACT  
 1001 GGCTGAACGG CAAGGAGTAC AAGTGCAAGG TCTCCAACAA AGGCCTCCCA  
 1051 GCCCCATCG AGAAAACCAT CTCCAAAACC AAAGGGCAGC CCCGAGAACC  
 1101 ACAGGTGTAC ACCCTGCCCC CATCCCGGGA GGAGATGACC AAGAACCAGG  
 1151 TCAGCCTGAC CTGCCTGGTC AAAGGCTTCT ACCCCAGCGA CATCGCCGTG  
 1201 GAGTGGGAGA GCAATGGGCA GCCGGAGAAC AACTACAAGA CCACACCTCC  
 1251 CATGCTGGAC TCCGACGGCT CCTTCTTCTC CTACAGCAAG CTCACCGTGG  
 1301 ACAAGAGCAG GTGGCAGCAG GGAACGTCT TCTCATGCTC CGTGATGCAT  
 1351 GAGGCTCTGC ACAACCACTA CACGCAGAAG AGCCTCTCCC TGTCTCCGGG  
 1401 TAAA (SEQ ID NO:148)

Dominios variables de Ab-5:

5 Secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera de Ab-5 (sin secuencia señal):

1 DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQDISNYLNWYQQKP GKAPKLLIYY  
 51 TSRELSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ GDTLPYFFGG  
 101 GTKVEIK (SEQ ID NO:376)

10 Secuencia de ADN de dominio variable de cadena ligera de Ab-5 (sin secuencia señal):

1 GACATCCAGA TGACCCAGTC TCCATCCTCC CTCTCCGCAT CCGTAGGCGA  
 51 CCGCGTAACC ATAACATGTA GAGCATCTCA AGATATTTCC AACTATTTGA  
 101 ATTGGTACCA AAAAAAACC GGCAAAGCAC CTAAACTCCT CATTACTAT  
 151 ACATCAAGAC TCCTCTCCGG CGTTCCATCA CGATTCTCAG GCTCCGGCTC  
 201 CGGCACAGAT TTCACACTCA CTATTTCTC CCTCCAACCA GAAGATTTTG  
 251 CAACCTATTA CTGTCAACAA GGCATAAC TCCATAAC ATTCGGCGGC  
 301 GGCACAAAAG TTGAAATTAA A (SEQ ID NO:377)

Secuencia de aminoácidos de dominio variable de la cadena pesada de Ab-5 (sin secuencia señal):

1 EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT **DYNMH**WVRQA PGQGLEWMGE  
 51 **INPNSGGAGY NQKFKGRVTM** TTDSTSTAY MELRSLRSDD TAVYYCARLG  
 101 **YDDIYDDWYF DVWGQGTTVT** VSS (SEQ ID NO:378)

5 La secuencia de ADN de dominio variable de cadena pesada de Ab-5 (sin secuencia señal):

1 GAGGTGCAGC TGGTGCAGAG CGGCGCCGAG GTAAAAAAC CAGGAGCAAG  
 51 CGTTAAAGTT TCTTGTAAG CAAGCGGATA TACATTTACA GATTACAACA  
 101 TGCATTGGGT AAGACAAGCG CCAGGACAAG GATTGGAATG GATGGGCGAA  
 151 ATTAACCCTA ATAGTGGAGG AGCAGGCTAC AATCAAAAAT TCAAAGGGAG  
 201 AGTTACAATG ACAACAGACA CAAGCACTTC AACAGCATAT ATGGAAGTGC  
 251 GATCACTTAG AAGCGACGAT ACAGCTGTAT ACTATTGCGC ACGACTTGGG  
 301 TATGATGATA TATATGATGA CTGGTATTTT GATGTTTGGG GCCAGGGAAC  
 351 AACAGTTACC GTCTCTAGT (SEQ ID NO:379)

10 Las secuencias de CDR (región determinante de complementariedad) en la región variable de la cadena pesada de Ab-5 son las siguientes:

CDR-H1: DYNMH (SEQ ID NO: 245)  
 CDR-H2: EINPNSGGAGYNQKFKG (SEQ ID NO: 246)  
 CDR-H3: LGYDDIYDDWYFDV (SEQ ID NO: 247)

15 Las secuencias de CDR de región variable de la cadena ligera de Ab-5 son:

CDR-L1: RASQDISNYLN (SEQ ID NO: 78)  
 CDR-L2: YTSRLLS (SEQ ID NO: 79)  
 CDR-L3: QQGDTLPYT (SEQ ID NO: 80)

Ab-6

25 Las secuencias de las LC y HC del Anticuerpo 6 (también denominado en el presente documento Ab-6) son las siguientes:

Cadena Ligera de Ab-6

30 Secuencia de aminoácidos de la forma madura (péptido señal retirado) de la LC de Ab-6:

1 DIQMTQTTSS LSASLGDRVT ISCRASQDIS **NYLN**WFQQKP DGTLKLLIFY  
 51 **TSRLHS**GVPS RFSGSGSGTD YSLTISNLEQ EDIATYFCQQ **GDTLPYTFGG**  
 101 **GTKLEIRRAD AAPTVSIFPP SSEQLTSGGA SVVCFLNNFY PKDINVKWKI**  
**151 DGSERQNGVL NSWTDQDSKD STYSMSSTLT LTKDEYERHN SYTCEATHKT**  
**201 STSPIVKSFN RNEC** (SEQ ID NO:149)

Secuencia de ácido nucleico que codifica la forma madura (péptido señal retirado) de la LC de Ab-6:

1 GATATCCAGA TGACACAGAC TACATCCTCC CTGTCTGCCT CTCTGGGAGA  
 51 CAGAGTCACC ATCAGTTGCA GGGCAAGTCA GGACATTAGC AATTATTTAA  
 101 ACTGGTTTCA GCAGAAACCA GATGGAAGTCA TTAAACTCCT GATCTTCTAC  
 151 ACATCAAGAT TACTACTCAGG AGTTCCATCA AGGTTTCAGTG GCAGTGGGTC  
 201 TGGAACAGAT TATTCTCTCA CCATTAGCAA CCTGGAGCAA GAAGATATTG  
 251 CCACTTACTT TTGCCAACAG GGTGATACGC TTCCGTACAC GTTCGGGGGG  
 301 GGGACCAAGC TGGAAATAAG ACGGGCTGAT GCTGCACCAA CTGTATCCAT  
 351 CTTCCCACCA TCCAGTGAGC AGTTAACATC TGGAGGTGCC TCAGTCGTGT  
 401 GCTTCTTGAA CAACTTCTAC CCCAAAGACA TCAATGTCAA GTGGAAGATT  
 451 GATGGCAGTG AACGACAAAA TGGCGTCCTG AACAGTTGGA CTGATCAGGA  
 501 CAGCAAAGAC AGCACCTACA GCATGAGCAG CACCCTCAGC TTGACCAAGG  
 551 ACGAGTATGA ACGACATAAC AGCTATACCT GTGAGGCCAC TCACAAGACA  
 601 TCAACTTCAC CCATTGTCAA GAGCTTCAAC AGGAATGAGT GTTAG (SEQ ID  
 NO:150)

Secuencia de aminoácidos de la LC de Ab-6 incluyendo el péptido señal:

· 1 MMSSAQFLGL LLLCFQGTRC DIQMTQTTSS LSASLGDRVT ISCRASQDIS  
 51 NYLNWFQKP DGTLKLLIFY TSRLHSGVPS RFSGSGSGTD YSLTISNLEQ  
 101 EDIATYFCQQ GDTPYTFGG GTKLEIRRAD APTVSIFPP SSEQLTSGGA  
 151 SVVCFLNNFY PKDINVKWKI DGSERQNGVL NSWTDQDSKD STYSMSSTLT  
 5 201 LTKDEYERHN SYTCEATHKT STSPIVKSFN RNEC (SEQ ID NO:151)

Secuencia de ácido nucleico de la LC de Ab-6 incluyendo la secuencia codificante del péptido señal:

1 ATGATGTCCT CTGCTCAGTT CCTTGGTCTC CTGTTGCTCT GTTTTCAAGG  
 51 TACCAGATGT GATATCCAGA TGACACAGAC TACATCCTCC CTGTCTGCCT  
 101 CTCTGGGAGA CAGAGTCACC ATCAGTTGCA GGGCAAGTCA GGACATTAGC  
 151 AATTATTTAA ACTGGTTTCA GCAGAAACCA GATGGAAGTCA TTAAACTCCT  
 201 GATCTTCTAC ACATCAAGAT TACTACTCAGG AGTTCCATCA AGGTTTCAGTG  
 251 GCAGTGGGTC TGGAACAGAT TATTCTCTCA CCATTAGCAA CCTGGAGCAA  
 301 GAAGATATTG CCACTTACTT TTGCCAACAG GGTGATACGC TTCCGTACAC  
 351 GTTCGGGGGG GGGACCAAGC TGGAAATAAG ACGGGCTGAT GCTGCACCAA  
 401 CTGTATCCAT CTTCCCACCA TCCAGTGAGC AGTTAACATC TGGAGGTGCC  
 451 TCAGTCGTGT GCTTCTTGAA CAACTTCTAC CCCAAAGACA TCAATGTCAA  
 501 GTGGAAGATT GATGGCAGTG AACGACAAAA TGGCGTCCTG AACAGTTGGA  
 551 CTGATCAGGA CAGCAAAGAC AGCACCTACA GCATGAGCAG CACCCTCAGC  
 601 TTGACCAAGG ACGAGTATGA ACGACATAAC AGCTATACCT GTGAGGCCAC  
 651 TCACAAGACA TCAACTTCAC CCATTGTCAA GAGCTTCAAC AGGAATGAGT  
 701 GTTAG (SEQ ID NO:152)

10

Cadena Pesada de Ab-6

Secuencia de aminoácidos de la forma madura (péptido señal retirado) de la HC de Ab-6:

1 EVQLQDSGPE LMKPGASVKM SCKASGYTFT DYNMHWVKQN QGKSLEWIGE  
 51 INPNSGGSGY NQKFKGKATL TVDKSSSTAY MELRSLTSED SAVYYCARLV  
 101 YDGSYEDWYF DVWGAGTTVT VSSAKTTPPS VYPLAPGSAA QTNSMVTLGC  
 151 LVKGYFPEPV TVTWNSGSL SSGVHTFPAVL QSDLYTLSSS VTVPSSTWPS  
 201 ETVTCNVAHP ASSTKVDKKI VPRDCGCKPC ICTVPEVSSV FIFPPKPKDV  
 251 LTITLTPKVT CVVVDISKDD PEVQFSWFVD DVEVHTAQTQ PREEQFNSTF  
 301 RSVSELPIMH QDWLNGKEFK CRVNSAAFPA PIEKTISKTK GRPKAPQVYT  
 351 IPPPKEQMAK DKVSLTCMIT DFFPEDITVE WQWNGQPAEN YKNTQPIMDT  
 401 DGSYFIYSKL NVQKSNWEAG NTFTCSVLHE GLHNHHTEKS LSHSPGK (SEQ ID  
 NO:153)

Secuencia de ácido nucleico que codifica la forma madura (péptido señal retirado) de la HC de Ab-6:

1 GAGGTCCAGC TGCAACAGTC TGGACCTGAA CTAATGAAGC CTGGGGCTTC  
 51 AGTGAAGATG TCCTGCAAGG CTTCTGGATA CACATTCAC TACTACAACA  
 101 TGCACTGGGT GAAACAGAAC CAAGGAAAGA GCCTAGAGTG GATAGGAGAA  
 151 ATTAATCCTA ACAGTGGTGG TAGTGGCTAC AACCAAAAGT TCAAAGGCAA  
 201 GGCCACATTG ACTGTAGACA AGTCTTCCAG CACAGCCTAC ATGGAGCTCC  
 251 GCAGCCTGAC ATCTGAGGAC TCTGCAGTCT ATTACTGTGC AAGATTGGTC  
 301 TACGATGGCA GCTACGAGGA CTGGTACTTC GATGTCTGGG GCGCAGGGAC  
 351 CACGGTCACC GTCTCCTCAG CCAAACGAC ACCCCCATCT GTCTATCCAC  
 401 TGGCCCCTGG ATCTGCTGCC CAAACTAACT CCATGGTGAC CCTGGGATGC  
 451 CTGGTCAAGG GCTATTTCCC TGAGCCAGTG ACAGTGACCT GGAAGTCTGG  
 501 ATCCCTGTCC AGCGGTGTGC ACACCTTCCC AGCTGTCCTG CAGTCTGACC  
 551 TCTACACTCT GAGCAGCTCA GTGACTGTCC CCTCCAGCAC CTGGCCCAGC  
 601 GAGACCGTCA CCTGCAACGT TGCCCACCCG GCCAGCAGCA CCAAGGTGGA  
 651 CAAGAAAATT GTGCCAGGG ATTGTGGTTG TAAGCCTTGC ATATGTACAG  
 701 TCCAGAAAGT ATCATCTGTC TTCATCTTCC CCCCAGAGCC CAAGGATGTG  
 751 CTCACCATTA CTCTGACTCC TAAGGTCACG TGTGTTGTGG TAGACATCAG  
 801 CAAGGATGAT CCCGAGGTCC AGTTCAGCTG GTTTGTAGAT GATGTGGAGG  
 5 851 TGCACACAGC TCAGACGCAA CCCCAGGAGG AGCAGTTCAA CAGCACTTTC  
 901 CGCTCAGTCA GTGAACTTCC CATCATGCAC CAGGACTGGC TCAATGGCAA  
 951 GGAGTTCAA TGCAGGGTCA ACAGTGCAGC TTTCCCTGCC CCCATCGAGA  
 1001 AAACCATCTC CAAAACCAA GGCAGACCGA AGGCTCCACA GGTGTACACC  
 1051 ATTCCACCTC CCAAGGAGCA GATGGCCAAG GATAAAGTCA GTCTGACCTG  
 1101 CATGATAACA GACTTCTTCC CTGAAGACAT TACTGTGGAG TGGCAGTGGA  
 1151 ATGGGCAGCC AGCGGAGAAC TACAAGAACA CTCAGCCCAT CATGGACACA  
 1201 GATGGCTCTT ACTTCATCTA CAGCAAGCTC AATGTGCAGA AGAGCAACTG  
 1251 GGAGGCAGGA AATACTTCA CCTGCTCTGT GTTACATGAG GGCTGCACA  
 1301 ACCACCATAC TGAGAAGAGC CTCTCCCACT CTCCTGGTAA ATGA (SEQ ID  
 NO:154)

Secuencia de aminoácidos de la HC de Ab-6 incluyendo el péptido señal:

1 MGWSWTFLEFL LSGTAGVLSE VQLQQSGPEL MKPGASVKMS CKASGYTFTD  
 51 YNMHWVKQONQ GKSLEWIGEI NPNSGGSGYN QKFKGKATLT VDKSSSTAYM  
 101 ELRSLTSEDS AVYYCARLVY DGSYEDWYFD VWGAGTTVTV SSAKTPPSV  
 151 YPLAPGSAAQ TNSMVTLGCL VKGYFPEPVT VTNWNSGSLSS GVHTFPAVLQ  
 201 SDLYTLSSSV TVPSSTWPSE TVTCNVAHPA SSTKVDKKIV PRDCGCKPCI  
 251 CTVPEVSSVF IFPPKPKDVL TITLTPKVTC VVVDISKDDP EVQFSWFVDD  
 301 VEVHTAQTOP REEQFNSTFR SVSELPIMHQ DWLNGKEFKC RVNSAAFAP  
 351 IEKTISKTKG RPKAPQVYTI PPPKEQMAKD KVS LTCMITD FFPEDITVEW  
 401 QWNGQPAENY KNTQPIMDTD GSYFIYSKLN VQKSNWEAGN TFTCSVLHEG  
 451 LHNHHTEKSL SHSPGK (SEQ ID NO:155)

Secuencia de ácido nucleico de la HC de Ab-6 incluyendo la secuencia codificante del péptido señal:

1 ATGGGATGGA GCTGGACCTT TCTCTTCTC CTGTCAGGAA CTGCAGGTGT  
 51 CCTCTCTGAG GTCCAGCTGC AACAGTCTGG ACCTGAACTA ATGAAGCCTG  
 101 GGGCTTCAGT GAAGATGTCC TGCAAGGCTT CTGGATACAC ATTCACTGAC  
 151 TACAACATGC ACTGGGTGAA ACAGAACCAA GGAAAGAGCC TAGAGTGGAT  
 201 AGGAGAAATT AATCCTAACA GTGGTGGTAG TGGCTACAAC CAAAAGTTCA  
 251 AAGGCAAGGC CACATTGACT GTAGACAAGT CTCCAGCAC AGCCTACATG  
 301 GAGCTCCGCA GCCTGACATC TGAGGACTCT GCAGTCTATT ACTGTGCAAG  
 351 ATTGGTCTAC GATGGCAGCT ACGAGGACTG G TACTTCGAT GTCTGGGGCG  
 401 CAGGGACCAC GGTACCGTC TCCTCAGCCA AAACGACACC CCCATCTGTC  
 451 TATCCACTGG CCCCTGGATC TGCTGCCAA ACTAACTCCA TGGTGACCCT  
 501 GGGATGCCTG GTCAAGGGCT ATTTCCCTGA GCCAGTGAÇA GTGACCTGGA  
 551 ACTCTGGATC CCTGTCCAGC GGTGTGCACA CCTTCCAGC TGTCCTGCAG  
 601 TCTGACCTCT AACTCTGAG CAGCTCAGTG ACTGTCCCCT CCAGCACCTG  
 651 GCCCAGCGAG ACCGTCACCT GCAACGTTGC CCACCCGGCC AGCAGCACCA  
 701 AGGTGGACAA GAAAATTGTG CCCAGGGATT GTGGTTGTAA GCCTTGCATA  
 751 TGTACAGTCC CAGAAGTATC ATCTGTCTTC ATCTTCCCC CAAAGCCCAA  
 801 GGATGTGCTC ACCATTACTC TGACTCCTAA GGTCACGTGT GTTGTGGTAG  
 851 ACATCAGCAA GGATGATCCC GAGGTCCAGT TCAGCTGGTT TGTAGATGAT  
 901 GTGGAGGTGC ACACAGCTCA GACGCAACC CGGGAGGAGC AGTTCAACAG  
 951 CACTTCCGC TCAGTCAGTG AACTTCCCAT CATGCACCAG GACTGGCTCA  
 1001 ATGGCAAGGA GTTCAAATGC AGGGTCAACA GTGCAGCTTT CCCTGCCCCC  
 1051 ATCGAGAAA CCATCTCCAA AACCAAAGGC AGACCGAAGG CTCCACAGGT  
 1101 GTACACCATT CCACCTCCA AGGAGCAGAT GGCCAAGGAT AAAGTCAGTC  
 1151 TGACCTGCAT GATAACAGAC TTCTTCCCTG AAGACATTAC TGTGGAGTGG  
 5 1201 CAGTGAATG GGCAGCCAGC GGAGA ACTAC AAGA AACTC AGCCCATCAT  
 1251 GGACACAGAT GGCTCTTACT TCATCTACAG CAAGCTCAAT GTGCAGAAGA  
 1301 GCAACTGGGA GGCAGGAAAT ACTTTCACCT GCTCTGTGTT ACATGAGGGC  
 1351 CTGCACAACC ACCATACTGA GAAGAGCCTC TCCACTCTC CTGTAATG  
 1401 A (SEQ ID NO:156)

Ab-7

10 Las secuencias de las LC y HC del Anticuerpo 7 (también denominado en el presente documento Ab-7) son las siguientes:

Cadena Ligera de Ab-7

Secuencia de aminoácidos de la forma madura (péptido señal retirado) de la LC de Ab-7:

1 DIQMTQTTSS LSASLGDRVT ICCRASQVIT NYLYWYQQKP DGTFKLLIYY  
 51 TSRLHSGVPS RFSGSGSGTD YSLTISNLEQ EDIATYFCQQ GDTLPYTFGG  
 101 GTKLEIKRAD APTVSIFPP SSEQLTSGGA SVVCFLNNFY PKDINVKWKI  
 151 DGSERQNGVL NSWTDQDSKD STYSMSSTLT LTKDEYERHN SYTCEATHKT  
 201 STSPIVKSFN RNEC (SEQ ID NO:157)

5

Secuencia de ácido nucleico que codifica la forma madura (péptido señal retirado) de la LC de Ab-7:

1 GATATCCAGA TGACACAGAC TACATCCTCC CTGTCTGCCT CTCTGGGAGA  
 51 CAGAGTCACC ATCTGTTGCA GGGCAAGTCA GGTCATTACC AATTATTTAT  
 101 ACTGGTATCA GCAGAAACCA GATGGAAGTT TAAACTCCT GATCTACTAC  
 151 ACATCAAGAT TACTCTCAGG AGTCCCATCA AGGTTTCAGTG GCAGTGGGTC  
 201 TGGAACAGAT TATTCTCTCA CCATTAGCAA CCTGGAACAG GAAGATATTG  
 251 CCACTTACTT TTGCCAACAG GGTGATACGC TTCCGTACAC GTTCGGAGGG  
 301 GGGACCAAGC TGGAAATAAA ACGGGCTGAT GCTGCACCAA CTGTATCCAT  
 351 CTTCCCACCA TCCAGTGAGC AGTTAACATC TGGAGGTGCC TCAGTCGTGT  
 401 GCTTCTTGAA CAACTTCTAC CCAAAGACA TCAATGTCAA GTGGAAGATT  
 451 GATGGCAGTG AACGACAAAA TGGCGTCCTG AACAGTTGGA CTGATCAGGA  
 501 CAGCAAAGAC AGCACCTACA GCATGAGCAG CACCCTCAGG TTGACCAAGG  
 551 ACGAGTATGA ACGACATAAC AGCTATACCT GTGAGGCCAC TCACAAGACA  
 601 TCAACTTCAC CCATTGTCAA GAGCTTCAAC AGGAATGAGT GT (SEQ ID  
 NO:158)

10

Secuencia de aminoácidos de la LC de Ab-7 incluyendo el péptido señal:

1 MMSSAQFLGL LLLCFQGTRC DIQMTQTTSS LSASLGDRVT ICCRASQVIT  
 51 NYLYWYQQKP DGTFKLLIYY TSRLHSGVPS RFSGSGSGTD YSLTISNLEQ  
 101 EDIATYFCQQ GDTLPYTFGG GTKLEIKRAD APTVSIFPP SSEQLTSGGA  
 151 SVVCFLNNFY PKDINVKWKI DGSERQNGVL NSWTDQDSKD STYSMSSTLT  
 201 LTKDEYERHN SYTCEATHKT STSPIVKSFN RNEC (SEQ ID NO:159)

15

Secuencia de ácido nucleico de la LC de Ab-7 incluyendo la secuencia codificante del péptido señal:

1 ATGATGTCCT CTGCTCAGTT CCTTGGTCTC CTGTTGCTCT GTTTTCAAGG  
 51 TACCAGATGT GATATCCAGA TGACACAGAC TACATCCTCC CTGTCTGCCT  
 101 CTCTGGGAGA CAGAGTCACC ATCTGTTGCA GGGCAAGTCA GGTCATTACC  
 151 AATTATTTAT ACTGGTATCA GCAGAAACCA GATGGAAGTT TAAACTCCT  
 201 GATCTACTAC ACATCAAGAT TACTCTCAGG AGTCCCATCA AGGTTTCAGTG  
 251 GCAGTGGGTC TGGAACAGAT TATTCTCTCA CCATTAGCAA CCTGGAACAG  
 301 GAAGATATTG CCACTTACTT TTGCCAACAG GGTGATACGC TTCCGTACAC

351 GTTCGGAGGG GGGACCAAGC TGGAATAAA ACGGGCTGAT GCTGCACCAA  
401 CTGTATCCAT CTTCCCACCA TCCAGTGAGC AGTTAACATC TGGAGGTGCC  
451 TCAGTCGTGT GCTTCTTGAA CAACTTCTAC CCCAAAGACA TCAATGTCAA  
501 GTGGAAGATT GATGGCAGTG AACGACAAA TGGCGTCCTG AACAGTTGGA  
551 CTGATCAGGA CAGCAAAGAC AGCACCTACA GCATGAGCAG CACCCTCACG  
601 TTGACCAAGG ACGAGTATGA ACGACATAAC AGCTATACCT GTGAGGCCAC  
651 TCACAAGACA TCAACTTAC CCATTGTCAA GAGCTTCAAC AGGAATGAGT  
701 GT (SEQ ID NO:160)

Cadena Pesada de Ab-7

- 5 Secuencia de aminoácidos de la forma madura (péptido señal retirado) de la HC de Ab-7:

1 EVQLQQSGPE LMKPGASVKM SCKASGYTFT DYNMHWMKQN QGKSLEWIGE  
51 INPNSGGAGY NQQFKGKATL TVDKSSRTAY MELRSLTSED SAVYYCARLG  
101 YVGNVEDWYF DVWGAGTTVT VSSAKTPPS VYPLAPGSA QTNMVTLGC  
151 LVKGYFPEPV TVTWNSGSL SSVHTFPAVL QSDLYTLSS VTVPSSTWPS  
201 ETVTCNVAHP ASSTKVDK KI VPRDCGCKPC ICTVPEVSSV FIFPPKPKDV  
251 LTITLTPKVT CVVVDISKDD PEVQFSWFVD DVEVHTAQTQ PREEQFNSTF  
301 RSVSELPIMH QDWLNGKEFK CRVNSAAFPA PIEKTISKTK GRPKAPQVYT  
351 IPPPKEQMAK DKVSLTCMIT DFFPEDITVE WQWNGQPAEN YKNTQPIMDT  
401 DGSYFIYSKL NVQKSNWEAG NTFTCSVLHE GLHNHHTEKS LSHSPGK (SEQ ID  
NO:161)

- 10 Secuencia de ácido nucleico que codifica la forma madura (péptido señal retirado) de la HC de Ab-7:

1 GAGGTCCAGC TGCAACAGTC TGGACCTGAA CTAATGAAGC CTGGGGCTTC  
 51 AGTGAAGATG TCCTGCAAGG CTTCTGGATA CACATTCCT GACTACAACA  
 101 TGCCTGGAT GAAGCAGAAC CAAGGAAAGA GCCTAGAATG GATAGGAGAA  
 151 ATTAATCCTA ACAGTGGTGG TGCTGGCTAC AACCAGCAGT TCAAAGGCAA  
 201 GGCCACATTG ACTGTAGACA AGTCCTCCAG GACAGCCTAC ATGGAGCTCC  
 251 GCAGCCTGAC ATCTGAGGAC TCTGCAGTCT ATTACTGTGC AAGATTGGGC  
 301 TACGTTGGTA ATTAÇGAGGA CTGGTACTTC GATGTCTGGG GCGCAGGGAC  
 351 CACGGTCACC GTCTCCTCAG CCAAACGAC ACCCCCATCT GTCTATCCAC  
 401 TGGCCCCTGG ATCTGCTGCC CAACTA ACT CCATGGTGAC CCTGGGATGC  
 451 CTGGTCAAGG GCTATTTCCC TGAGCCAGTG ACAGTGACCT GGA ACTCTGG  
 501 ATCCCTGTCC AGCGGTGTGC ACACCTTCCC AGCTGTCTG CAGTCTGACC  
 551 TCTACACTCT GAGCAGCTCA GTGACTGTCC CCTCCAGCAC CTGGCCCAGC  
 601 GAGACCGTCA CCTGCAACGT TGCCCACCCG GCCAGCAGCA CCAAGGTGGA  
 651 CAAGAAAATT GTGCCAGGG ATTGTGGTTG TAAGCCTTGC ATATGTACAG  
 701 TCCAGAAGT ATCATCTGTC TTCATCTTCC CCCCAAAGCC CAAGGATGTG  
 751 CTCACCATTA CTCTGACTCC TAAGGTCACG TGTGTTGTGG TAGACATCAG  
 801 CAAGGATGAT CCCGAGGTCC AGTTCAGCTG GTTTGTAGAT GATGTGGAGG  
 851 TGCACACAGC TCAGACGCAA CCCC GGGAGG AGCAGTTCAA CAGCACTTTC  
 901 CGCTCAGTCA GTGAACTTCC CATCATGCAC CAGGACTGGC TCAATGGCAA  
 951 GGAGTTCAA TGCAGGGTCA ACAGTGCAGC TTTCCCTGCC CCCATCGAGA  
 1001 AAACCATCTC CAAAACCAA GGCAGACCGA AGGCTCCACA GGTGTACACC  
 1051 ATTCCACCTC CCAAGGAGCA GATGGCCAAG GATAAAGTCA GTCTGACCTG  
 1101 CATGATAACA GACTTCTTCC CTGAAGACAT TACTGTGGAG TGGCAGTGGA  
 1151 ATGGGCAGCC AGCGGAGAAC TACAAGAACA CTCAGCCCAT CATGGACACA  
 1201 GATGGCTCTT ACTTCATCTA CAGCAAGCTC AATGTGCAGA AGAGCAACTG  
 1251 GGAGGCAGGA AATACTTTCA CCTGCTCTGT GTTACATGAG GGCCTGCACA  
 1301 ACCACCATAC TGAGAAGAGC CTCTCCCACT CTCCTGGTAA A (SEQ ID  
 NO:162)

Secuencia de aminoácidos de la HC de Ab-7 incluyendo el péptido señal:

5

1 MGWSWTFLFL LSGTAGVLSE VQLQQSGPEL MKPGASVKMS CKASGYTFTD  
 51 YNMHWMKQNN GKSLEWIGEI NPNSGGAGYN QQFKGKATLT VDKSSRTAYM  
 101 ELRSLTSEDS AVYYCARLGY VGNVEDWYFD VWGAGTTVTV SSAKTTPPSV  
 151 YPLAPGSAAQ TNSMVTLGCL VKGYFPEPVT VTWNSGSLSS GVHTFPAVLQ  
 201 SDLYTLSSSV TVPSSTWPSE TVTCNVAHPA SSTKVDKIV PRDCGCKPCI  
 251 CTVPEVSSVF IFPPKPKDVL TITLTPKVTC VVDISKDDP EVQFSWFVDD  
 301 VEVHTAQTQP REEQFNSTFR SVSELPIMHQ DWLNGKEFKC RVNSAAFPAP  
 351 IEKTISKTKG RPKAPQVYTI PPPKEQMAKD KVSLTCMTD FFPEDITVEW  
 401 QWNGQPAENY KNTQPIMTD GSYFIYSKLN VQKSNWEAGN TFTCSVLHEG  
 451 LHNHHTEKSL SHSPGK (SEQ ID NO:163)

Secuencia de ácido nucleico de la HC de Ab-7 incluyendo la secuencia codificante del péptido señal:

1 ATGGGATGGA GCTGGACCTT TCTCTTCCTC CTGTCAGGAA CTGCAGGTGT  
 51 CCTCTCTGAG GTCCAGCTGC AACAGTCTGG ACCTGAACTA ATGAAGCCTG  
 101 GGGCTTCAGT GAAGATGTCC TGCAAGGCTT CTGGATACAC ATTCACTGAC  
 151 TACAACATGC ACTGGATGAA GCAGAACCAA GGAAAGAGCC TAGAATGGAT  
 201 AGGAGAAATT AATCCTAACA GTGGTGGTGC TGGCTACAAC CAGCAGTTCA  
 251 AAGGCAAGGC CACATTGACT GTAGACAAGT CCTCCAGGAC AGCCTACATG  
 301 GAGCTCCGCA GCCTGACATC TGAGGACTCT GCAGTCTATT ACTGTGCAAG  
 351 ATTGGGCTAC GTTGGTAATT ACGAGGACTG GTACTTCGAT GTCTGGGGCG  
 401 CAGGGACCAC GGTCACCGTC TCCTCAGCCA AAACGACACC CCCATCTGTC  
 451 TATCCACTGG CCCCTGGATC TGCTGCCCAA ACTAACTCCA TGGTGACCCT  
 501 GGGATGCCTG GTCAAGGGCT ATTTCCCTGA GCCAGTGACA GTGACCTGGA  
 551 ACTCTGGATC CCTGTCCAGC GGTGTGCACA CCTTCCCAGC TGTCTGCAG  
 601 TCTGACCTCT AACTCTGAG CAGCTCAGTG ACTGTCCCCT CCAGCACCTG  
 651 GCCCAGCGAG ACCGTCACCT GCAACGTTGC CCACCCGGCC AGCAGCACCA  
 701 AGGTGGAÇAA GAAAATTGTG CCCAGGGATT GTGGTTGTAA GCCTTGCATA  
 751 TGTACAGTCC CAGAAGTATC ATCTGTCTTC ATCTTCCCCC CAAAGCCCAA  
 801 GGATGTGCTC ACCATTACTC TGA CTCTTAA GGTACAGTGT GTTGTGGTAG  
 851 ACATCAGCAA GGATGATCCC GAGGTCCAGT TCAGCTGGTT TGTAGATGAT  
 901 GTGGAGGTGC ACACAGCTCA GACGCAACCC CGGGAGGAGC AGTTCAACAG  
 951 CACTTCCGC TCAGTCAGTG AACTTCCCAT CATGCACCAG GACTGGCTCA  
 1001 ATGGCAAGGA GTTCAAATGC AGGGTCAACA GTGCAGCTTT CCCTGCCCCC  
 1051 ATCGAGAAAA CCATCTCCAA AACCAAAGGC AGACCGAAGG CTCCACAGGT  
 1101 GTACACCATT CCACCTCCCA AGGAGCAGAT GGCCAAGGAT AAAGTCAGTC  
 1151 TGACCTGCAT GATAACAGAC TTCTTCCCTG AAGACATTAC TGTGGAGTGG  
 1201 CAGTGGAATG GGCAGCCAGC GGAGAACTAC AAGAACA CT AGCCCATCAT  
 1251 GGACACAGAT GGCTCTTACT TCATCTACAG CAAGCTCAAT GTGCAGAAGA  
 1301 GCAACTGGGA GGCAGGAAAT ACTTTCACCT GCTCTGTGTT ACATGAGGGC  
 1351 CTGCACAACC ACCATACTGA GAAGAGCCTC TCCC ACTCTC CTGGTAAA

(SEQ ID NO:164)

Ab-8

5 Las secuencias de las LC y HC del Anticuerpo 8 (también denominado en el presente documento Ab-8) son las siguientes:

Cadena Ligera de Ab-8

10 Secuencia de aminoácidos de la forma madura (péptido señal retirado) de la LC de Ab-8:

1 DIQMTQTTSS LSASLGDRVS ISCRASQDIS NYLNWYQOKP DGTFKLLIFY  
 51 [TSRLLSGVPS RFSGSGSGTD YSLTIYNLEQ EDFATYFCQQ GDTLPYTFGG  
 101 GTKLEIKRAD APTVSIFPP SSEQLTSGGA SVVCFLNNFY PKDINVKWKI  
 151 DGSERQNGVL NSWTDQDSKD STYSMSSTLT LTKDEYERHN SYTCEATHKT  
 201 STSPIVKSFN RNEC (SEQ ID NO:165)

Secuencia de ácido nucleico que codifica la forma madura (péptido señal retirado) de la LC de Ab-8:

1 GATATCCAGA TGACACAGAC TACATCCTCC CTGTCTGCCT CTCTGGGAGA  
 51 CAGGGTCTCC ATCAGTTGCA GGGCAAGTCA AGACATTAGC AATTATTTAA  
 101 ACTGGTATCA GCAGAAACCA GATGGAAGTCT TAAACTCCT TATCTTCTAC  
 151 ACATCAAGAT TACTCTCAGG AGTCCCATCA AGGTTTCAGTG GCAGTGGGTC  
 201 TGGAACAGAT TATTCTCTCA CCATTTACAA CCTGGAGCAA GAAGATTTTG  
 251 CCACTTACTT TTGCCAACAG GGAGATACGC TTCCGTACAC TTTCGGAGGG  
 301 GGGACCAAAC TGGAAATAAA ACGGGCTGAT GCTGCACCAA CTGTATCCAT  
 351 CTTCCCACCA TCCAGTGAGC AGTTAACATC TGGAGGTGCC TCAGTCGTGT  
 401 GCTTCTTGAA CAACTTCTAC CCCAAAGACA TCAATGTCAA GTGGAAGATT  
 451 GATGGCAGTG AACGACAAAA TGGCGTCCTG AACAGTTGGA CTGATCAGGA  
 501 CAGCAAAGAC AGCACCTACA GCATGAGCAG CACCCTCACG TTGACCAAGG  
 551 ACGAGTATGA ACGACATAAC AGCTATACCT GTGAGGCCAC TCACAAGACA  
 601 TCAACTTCAC CCATTGTCAA GAGCTTCAAC AGGAATGAGT GTTAG (SEQ ID  
 NO:166)

Secuencia de aminoácidos de la LC de Ab-8 incluyendo el péptido señal:

1 MMSSAQFLGL LLLCFQGTRC DIQMTQTTSS LSASLGDRVS ISCRASQDIS  
 51 NYLNWYQQKP DGTFKLLIFY TSRLLSGVPS RFSGSGSGTD YSLTIYNLEQ  
 101 EDFATYFCQQ GDTLPYTFGG GTKLEIKRAD AAPTVSIFPP SSEQLTSGGA  
 151 SVVCFLNNFY PKDINVKWKI DGSERQNGVL NSWTDQDSKD STYSMSSTLT  
 201 LTKDEYERHN SYTCEATHKT STSPIVKSFN RNEC (SEQ ID NO:167)

Secuencia de ácido nucleico de la LC de Ab-8 incluyendo la secuencia codificante del péptido señal:

1 ATGATGTCCT CTGCTCAGTT CTTGGTCTC CTGTTGCTCT GTTTTCAAGG  
 51 TACCAGATGT GATATCCAGA TGACACAGAC TACATCCTCC CTGTCTGCCT  
 101 CTCTGGGAGA CAGGGTCTCC ATCAGTTGCA GGGCAAGTCA AGACATTAGC  
 151 AATTATTTAA ACTGGTATCA GCAGAAACCA GATGGAAGTCT TAAACTCCT  
 201 TATCTTCTAC ACATCAAGAT TACTCTCAGG AGTCCCATCA AGGTTTCAGTG  
 251 GCAGTGGGTC TGGAACAGAT TATTCTCTCA CCATTTACAA CCTGGAGCAA  
 301 GAAGATTTTG CCACTTACTT TTGCCAACAG GGAGATACGC TTCCGTACAC  
 351 TTTCGGAGGG GGGACCAAAC TGGAAATAAA ACGGGCTGAT GCTGCACCAA  
 401 CTGTATCCAT CTTCCCACCA TCCAGTGAGC AGTTAACATC TGGAGGTGCC  
 451 TCAGTCGTGT GCTTCTTGAA CAACTTCTAC CCCAAAGACA TCAATGTCAA  
 501 GTGGAAGATT GATGGCAGTG AACGACAAAA TGGCGTCCTG AACAGTTGGA  
 551 CTGATCAGGA CAGCAAAGAC AGCACCTACA GCATGAGCAG CACCCTCACG  
 601 TTGACCAAGG ACGAGTATGA ACGACATAAC AGCTATACCT GTGAGGCCAC  
 651 TCACAAGACA TCAACTTCAC CCATTGTCAA GAGCTTCAAC AGGAATGAGT  
 701 GTTAG (SEQ ID NO:168)

10 Cadena Pesada de Ab-8

Secuencia de aminoácidos de la forma madura (péptido señal retirado) de la HC de Ab-8:

1 EVQLQQSGPE LMKPGASVKM SCKASGYTFT DYNMHWVKQN QGKTLDWIGE  
 51 INPNSGGAGY NQKFKGKATL TVDKSSTFAY MELRSLTSED SAVYYCARLG  
 101 YDDIYDDWYF DVWGAGTTVT VSSAKTTPPS VYPLAPGSAA QTNSMVTLGC  
 151 LVKGYFPEPV TVTWNSGSL SSGVHTFPAVL QSDLYTLSSS VTVPSSTWPS  
 201 ETVTCNVAHP ASSTKVDDKI VPRDCGCKPC ICTVPEVSSV FIFPPKPKDV  
 251 LTITLTPKVT CVVVDISKDD PEVQFSWFVD DVEVHTAQTQ PREEQFNSTF  
 301 RSVSELPIMH QDWLNGKEFK CRVNSAAFPA PIEKTISKTK GRPKAQVYT  
 351 IPPPKEQMAK DKVSLTCMIT DFFPEDITVE WQWNGQPAEN YKNTQPIMDT  
 401 DGSYFIYSKL NVQKSNWEAG NTFTCSVLHE GLHNHHTEKS LSHSPGK (SEQ ID  
 NO:169)

Secuencia de ácido nucleico que codifica la forma madura (péptido señal retirado) de la HC de Ab-8:

1 GAGGTCCAAC TGCAACAGTC TGGACCTGAA CTAATGAAGC CTGGGGCTTC  
 51 AGTGAAGATG TCCTGCAAGG CTCTGGATA TACATTCACT GACTACAACA  
 101 TGCCTGGGT GAAGCAGAAC CAAGGAAAGA CCCTAGACTG GATAGGAGAA  
 151 ATTAATCCTA ACAGTGGTGG TGCTGGCTAC AACCAGAAGT TCAAGGGCAA  
 201 GGCCACATTG ACTGTAGACA AGTCCTCCAC CACAGCCTAC ATGGAGCTCC  
 251 GCAGCCTGAC ATCTGAGGAC TCTGCAGTCT ATTACTGTGC AAGATTGGGC  
 301 TACGATGATA TCTACGACGA CTGGTACTTC GATGTCTGGG GCGCAGGGAC  
 351 CACGGTCACC GTCTCCTCAG CCAAACGAC ACCCCCATCT GTCTATCCAC  
 401 TGGCCCCTGG ATCTGCTGCC CAACTAACT CCATGGTGAC CCTGGGATGC  
 451 CTGGTCAAGG GCTATTTCCC TGAGCCAGTG ACAGTGACCT GGAACCTCTGG  
 501 ATCCCTGTCC AGCGGTGTGC ACACCTTCCC AGCTGTCTTG CAGTCTGACC  
 551 TCTACACTCT GAGCAGCTCA GTGACTGTCC CCTCCAGCAC CTGGCCCAGC  
 601 GAGACCGTCA CCGCAACGT TGCCCACCCG GCCAGCAGCA CCAAGGTGGA  
 651 CAAGAAAATT GTGCCAGGG ATTGTGGTTG TAAGCCTTGC ATATGTACAG  
 701 TCCCAGAAGT ATCATCTGTC TTCATCTTCC CCCCAAAGCC CAAGGATGTG  
 751 CTCACCATTA CTCTGACTCC TAAGGTCACG TGTGTTGTGG TAGACATCAG  
 801 CAAGGATGAT CCCGAGGTCC AGTTCAGCTG GTTTGTAGAT GATGTGGAGG  
 851 TGCACACAGC TCAGACGCAA CCCCAGGAGG AGCAGTTCAA CAGCACTTTC  
 901 CGCTCAGTCA GTGAACTTCC CATCATGCAC CAGGACTGGC TCAATGGCAA  
 951 GGAGTTCAA TGCAGGGTCA ACAGTGCAGC TTCCCTGCC CCCATCGAGA  
 1001 AAACCATCTC CAAAACCAA GGCAGACCGA AGGCTCCACA GGTGTACACC  
 1051 ATTCCACCTC CCAAGGAGCA GATGGCCAAG GATAAAGTCA GTCTGACCTG  
 1101 CATGATAACA GACTTCTTCC CTGAAGACAT TACTGTGGAG TGGCAGTGGG  
 1151 ATGGGCAGCC AGCGGAGAAC TACAAGAACA CTCAGCCCAT CATGGACACA  
 1201 GATGGCTCTT ACTTCATCTA CAGCAAGCTC AATGTGCAGA AGAGCAACTG  
 1251 GGAGGCAGGA AATACTTCA CCTGCTCTGT GTTACATGAG GGCCTGCACA  
 1301 ACCACCATAC TGAGAAGAGC CTCTCCCACT CTCCTGGTAA ATGA (SEQ ID  
 NO:170)

5

Secuencia de aminoácidos de la HC de Ab-8 incluyendo el péptido señal:

1 MGWSWTFLEFL LSGTAGVLSE VQLQQSGPEL MKPGASVKMS CKASGYTFTD  
 51 YNMHWVKQKQ GKTLDWIGEI NPNSGGAGYN QKFKGKATLT VDKSSTTAYM  
 101 ELRSLTSEDS AVYYCARLGY DDIYDDWYFD VWGAGTTVTV SSAKTTPPSV  
 151 YPLAPGSAQ TNSMVTLGCL VKGYFPEPVT VTWNSGSLSS GVHTFPAVLQ  
 201 SDLYTLSSSV TVPSSTWPSE TVTCNVAHPA SSTKVDKKIV PRDCGCKPCI  
 251 CTVPEVSSVF IFPPKPKDVL TITLTPKVTC VVVDISKDDP EVQFSWFVDD  
 301 VEVHTAQTQP REEQFNSTFR SVSELPIMHQ DWLNGKEFKC RVNSAAFPAP  
 351 IEKTISKTKG RPKAPQVYTI PPPKEQMAKD KVS LTCMITD FFPEDITVEW  
 401 QWNGQPAENY KNTQPIMDTD GSYFIYSKLN VQKSNWEAGN TFTCSVLHEG  
 451 LHNHTEKSL SHSPGK (SEQ ID NO:171)

Secuencia de ácido nucleico de la HC de Ab-8 incluyendo la secuencia codificante del péptido señal:

5

1 ATGGGATGGA GCTGGACCTT TCTCTTCCTC CTGTCAGGAA CTGCAGGTGT  
 51 CCTCTCTGAG GTCCAACCTGC AACAGTCTGG ACCTGAACTA ATGAAGCCTG  
 101 GGGCTTCAGT GAAGATGTCC TGCAAGGCTT CTGGATATAC ATTCACTGAC  
 151 TACAACATGC ACTGGGTGAA GCAGAACCAA GGAAAGACCC TAGACTGGAT  
 201 AGGAGAAATT AATCCTAACA GTGGTGGTGC TGGCTACAAC CAGAAGTTCA  
 251 AGGGCAAGGC CACATTGACT GTAGACAAGT CCTCCACCAC AGCCTACATG  
 301 GAGCTCCGCA GCCTGACATC TGAGGACTCT GCAGTCTATT ACTGTGCAAG  
 351 ATTGGGCTAC GATGATATCT ACGACGACTG GACTTTCGAT GTCTGGGGCG  
 401 CAGGGACCAC GGTCACCGTC TCCTCAGCCA AAACGACACC CCCATCTGTC  
 451 TATCCACTGG CCCCTGGATC TGCTGCCCAA ACTAACTCCA TGGTGACCCT  
 501 GGGATGCCTG GTCAAGGGCT ATTTCCCTGA GCCAGTGACA GTGACCTGGA  
 551 ACTCTGGATC CCTGTCCAGC GGTGTGCACA CCTTCCCAGC TGTCCTGCAG  
 601 TCTGACCTCT ACACTCTGAG CAGCTCAGTG ACTGTCCCCT CCAGCACCTG  
 651 GCCCAGCGAG ACCGTCACCT GCAACGTTGC CCACCCGGCC AGCAGCACCA  
 701 AGGTGGACAA GAAAATTGTG CCCAGGGATT GTGGTTGTAA GCCTTGCATA  
 751 TGTACAGTCC CAGAAGTATC ATCTGTCTTC ATCTTCCCC CAAAGCCCAA  
 801 GGATGTGCTC ACCATTACTC TGA CTCTAA GGTCACGTGT GTTGTGGTAG  
 851 ACATCAGCAA GGATGATCCC GAGGTCCAGT TCAGCTGGTT TGTAGATGAT  
 901 GTGGAGGTGC ACACAGCTCA GACGCAACCC CGGGAGGAGC AGTTCAACAG  
 951 CACTTTCCGC TCAGTCAGTG AACTTCCCAT CATGCACCAG GACTGGCTCA  
 1001 ATGGCAAGGA GTTCAAATGC AGGGTCAACA GTGCAGCTTT CCCTGCCCCC  
 1051 ATCGAGAAAA CCATCTCCAA AACCAAAGGC AGACCGAAGG CTCCACAGGT  
 1101 GTACACCATT CCACCTCCA AGGAGCAGAT GGCCAAGGAT AAAGTCAGTC  
 1151 TGACCTGCAT GATAACAGAC TTCTTCCTG AAGACATTAC TGTGGAGTGG  
 1201 CAGTGGAATG GGCAGCCAGC GGAGA ACTAC AAGA AACTC AGCCCATCAT  
 1251 GGACACAGAT GGCTCTTACT TCATCTACAG CAAGCTCAAT GTGCAGAAGA  
 1301 GCAACTGGGA GGCAGGAAAT ACTTTCACCT GCTCTGTGTT ACATGAGGGC  
 1351 CTGCACAACC ACCATACTGA GAAGAGCCTC TCCACTCTC CTGGTAAATG  
 1401 A (SEQ ID NO:172)

#### Ab-9

10 Las secuencias de las LC y HC del Anticuerpo 9 (también denominado en el presente documento Ab-9) son las siguientes:

Cadena Ligera de Ab-9

Secuencia de aminoácidos de la forma madura (péptido señal retirado) de la LC de Ab-9:

1 DIQMTQITSS LSASLGDRVS ISCRASQDIS NYLNWYQQKP DGTFKLLIFY  
 51 TSRLFSGVPS RFSGSGSGTD YSLTIYNLEQ EDFATYFCQQ GDTLPYTFGG  
 101 GTKVEIKRAD APTVSIFPP SSEQLTSGGA SVVCFLNNFY PKDINVKWKI  
 151 DGSERQNGVL NSWTDQDSKD STYSMSSTLT LTKDEYERHN SYTCEATHKT  
 201 STSPIVKSFN RNEC (SEQ ID NO:173)

5

Secuencia de ácido nucleico que codifica la forma madura (péptido señal retirado) de la LC de Ab-9:

1 GATATCCAGA TGACACAGAT TACATCCTCC CTGTCTGCCT CTCTGGGAGA  
 51 CAGGGTCTCC ATCAGTTGCA GGGCAAGTCA AGACATTAGC AATTATTTAA  
 101 ATTGGTATCA GCAGAAACCA GATGGAACCT TAAACTCCT TATCTTCTAC  
 151 ACATCAAGAT TATTTTCAGG AGTCCCATCA AGGTTTCAGTG GCAGTGGGTC  
 201 TGGAACAGAT TATTCTCTCA CCATTACAA CCTGGAGCAA GAAGATTTTG  
 251 CCACTTACTT TTGCCAACAG GGAGATACGC TTCCGTACAC TTTCGGAGGG  
 301 GGGACCAAGG TGGAAATAAA ACGGGCTGAT GCTGCACCAA CTGTATCCAT  
 351 CTTCCACCA TCCAGTGAGC AGTTAACATC TGGAGGTGCC TCAGTCGTGT  
 401 GCTTCTTGAA CAACTTCTAC CCCAAAGACA TCAATGTCAA GTGGAAGATT  
 451 GATGGCAGTG AACGACAAAA TGGCGTCCTG AACAGTTGGA CTGATCAGGA  
 501 CAGCAAAGAC AGCACCTACA GCATGAGCAG CACCCTCACG TTGACCAAGG  
 551 ACGAGTATGA ACGACATAAC AGCTATACCT GTGAGGCCAC TCACAAGACA  
 601 TCAACTTCAC CCATTGTCAA GAGCTTCAAC AGGAATGAGT GT (SEQ ID  
 NO:174)

10

Secuencia de aminoácidos de la LC de Ab-9 incluyendo el péptido señal:

1 MMSSAQFLGL LLLCFQGTRC DIQMTQITSS LSASLGDRVS ISCRASQDIS  
 51 NYLNWYQQKP DGTFKLLIFY TSRLFSGVPS RFSGSGSGTD YSLTIYNLEQ  
 101 EDFATYFCQQ GDTLPYTFGG GTKVEIKRAD APTVSIFPP SSEQLTSGGA  
 151 SVVCFLNNFY PKDINVKWKI DGSERQNGVL NSWTDQDSKD STYSMSSTLT  
 201 LTKDEYERHN SYTCEATHKT STSPIVKSFN RNEC (SEQ ID NO:175)

15

Secuencia de ácido nucleico de la LC de Ab-9 incluyendo la secuencia codificante del péptido señal:

1 ATGATGTCCT CTGCTCAGTT CCTTGGTCTC CTGTTGCTCT GTTTTCAAGG  
 51 TACCAGATGT GATATCCAGA TGACACAGAT TACATCCTCC CTGTCTGCCT  
 101 CTCTGGGAGA CAGGGTCTCC ATCAGTTGCA GGGCAAGTCA AGACATTAGC  
 151 AATTATTTAA ATTGGTATCA GCAGAAACCA GATGGAACCTT TAAACTCCT  
 201 TATCTTCTAC ACATCAAGAT TATTTTCAGG AGTCCCATCA AGGTTTCAGTG  
 251 GCAGTGGGTC TGGAACAGAT TATTCTCTCA CCATTTACAA CCTGGAGCAA  
 301 GAAGATTTTG CCACTTACTT TTGCCAACAG GGAGATACGC TTCCGTACAC  
 351 TTTCGGAGGG GGGACCAAGG TGGAATAAAA ACGGGCTGAT GCTGCACCAA  
 401 CTGTATCCAT CTTCCCACCA TCCAGTGAGC AGTTAACATC TGGAGGTGCC  
 451 TCAGTCGTGT GCTTCTTGAA CAACTTCTAC CCCAAAGACA TCAATGTCAA  
 501 GTGGAAGATT GATGGCAGTG AACGACAAAA TGGCGTCCTG AACAGTTGGA  
 551 CTGATCAGGA CAGCAAAGAC AGCACCTACA GCATGAGCAG CACCCTCACG  
 601 TTGACCAAGG ACGAGTATGA ACGACATAAC AGCTATACCT GTGAGGCCAC  
 651 TCACAAGACA TCAACTTCAC CCATTGTCAA GAGCTTCAAC AGGAATGAGT  
 701 GT (SEQ ID NO:176)

Cadena Pesada de Ab-9

5 Secuencia de aminoácidos de la forma madura (péptido señal retirado) de la HC de Ab-9:

1 EVQLQDSGPE LMKPGTSVKM SCKASGYTFT DYNMHWVKQT QGKLEWIGE  
 51 INPNSGGAGY NQKFKGKATL TVDKSSTAY MELRSLTSED SAVYYCAKLG  
 101 YDDIYDDWYF DVWGAGTTVT VSSAKTTAPS VYPLAPVCGD TTGSSVTLGC  
 151 LVKGYFPEPV TLTWNSGSLSDVHTFPALL QSGLYTLSSS VTVTTWPSQT  
 201 ITCNVAHPAS STKVDKKIEP RGSPTHKPCP PCPAPNLLGG PSVFIFPPKI  
 251 KDVLMISLSP MVTCTVVDVS EDDPDVHVSFVNNVEVHTA QTQTHREDYN  
 301 STIRVVSALP IQHQDWMSGK EFKCKVNNKA LPAPIERTIS KPKGPPVRAPO  
 351 VYVLPPEEE MTKKQVTLTC MITDFMPEDI YVEWTNNGQT ELNYKNTEPV  
 401 LDSDGSYFMY SKLRVEKKNW VERNYSYCSV VHEGLHNHHT TKSFSRTPGK  
 (SEQ ID NO:177)

10 Secuencia de ácido nucleico que codifica la forma madura (péptido señal retirado) de la HC de Ab-9:

1 GAGGTCCAAC TGCAACAGTC TGGACCTGAA CTAATGAAGC CTGGGACTTC  
 51 AGTGAAGATG TCCTGCAAGG CTTCTGGATA TACATLCACT GACTACAACA  
 101 TGCACTGGGT GAAGCAGACC CAAGGAAAGA CCCTAGAGTG GATAGGAGAA  
 151 ATTAATCCTA ACAGTGGTGG TGCTGGCTAC AACGAGAAGT TCAAGGGCAA  
 201 GGCCACATTG ACTGTAGACA AGTCCTCCAC CACAGCCTAC ATGGAGCTCC  
 251 GCAGCCTGAC ATCTGAGGAC TCTGCAGTCT ATTACTGTGC AAAATTGGGC  
 301 TACGATGATA TCTACGACGA CTGGTATTTC GATGTCTGGG GCGCAGGGAC  
 351 CACGGTCACC GTCTCCTCAG CCAAACAAC AGCCCCATCG GTCTATCCAC  
 401 TGGCCCCTGT GTGTGGAGAT ACAACTGGCT CCTCGGTGAC TCTAGGATGC  
 451 CTGGTCAAGG GTTATTTCCC TGAGCCAGTG ACCTTGACCT GGAACTCTGG  
 501 ATCCCTGTCC AGTGATGTGC ACACCTTCCC AGCTCTCCTG CAGTCTGGCC  
 551 TCTACACCCT CAGCAGCTCA GTGACTGTAA CCACCTGGCC CAGCCAGACC  
 601 ATCACCTGCA ATGTGGCCCA CCCGGCAAGC AGCACCAAAG TGGACAAGAA  
 651 AATTGAGCCC AGAGGGTCCC CAACACATAA ACCCTGTCCT CCATGCCCAG  
 701 CTCCTAACCT CTTGGGTGGA CCATCCGTCT TCATCTTCCC TCCAAAGATC  
 751 AAGGATGTAC TCATGATCTC CCTGAGCCCC ATGGTCACGT GTGTGGTGGT  
 801 GGATGTGAGC GAGGATGACC CAGATGTCCA TGTCAGCTGG TTCGTGAACA  
 851 ACGTGGAAGT ACACACAGCT CAGACACAAA CCCATAGAGA GGATTACAAC  
 901 AGTACTATCC GGGTGGTCAG TGCCCTCCCC ATCCAGCACC AGGACTGGAT  
 951 GAGTGGCAAG GAGTTCAAAT GCAAGGTCAA CAACAAAGCC CTCCCAGCGC  
 1001 CCATCGAGAG AACCATCTCA AAACCCAAAG GGCCAGTAAG AGCTCCACAG  
 1051 GTATATGTCT TGCCTCCACC AGAAGAAGAG ATGACTAAGA AACAGGTCAC  
 1101 TCTGACCTGC ATGATCACAG ACTTCATGCC TGAAGACATT TACGTGGAGT  
 1151 GGACCAACAA CGGGCAAACA GAGCTAAACT ACAAGAACAC TGAACCAGTC  
 1201 CTGGACTCTG ATGGTCTTCTA CTTCATGTAC AGCAAGCTGA GAGTGGAAAA  
 1251 GAAGAACTGG GTGGAAAGAA ATAGCTACTC CTGTTCAGTG GTCCACGAGG  
 1301 GTCTGCACAA TCACCACACG ACTAAGAGCT TCTCCCGGAC TCCGGGTA  
 (SEQ ID NO:178)

Secuencia de aminoácidos de la HC de Ab-9 incluyendo el péptido señal:

1 MGWSWTFLL LSGTAGVLSE VQLQQSGPEL MKPGTSVKMS CKASGYTFTD  
 51 YNMHWVVKQTQ GKTLEWIGEI NPNSGGAGYN QKFKGKATLT VDKSSTTAYM  
 101 ELRSLTSEDS AVYYCAKLG Y DDIYDDWYFD VWGAGTTVTV SSAKTTAPSV  
 151 YPLAPVCGDT TGSSVTLGCL VKGYFPEPVT LTWNSGSLSS DVHTFPALLQ  
 201 SGLYTLSSSV TVTTWPSQTI TCNVAHPASS TKVDKKIEPR GSPTHKPCPP  
 251 CPAPNLLGGP SVFIFPPKIK DVLMLSLSPM VTCVVVDVSE DDPDVHVSWF  
 301 VNNVEVHTAQ TQTHREDYNS TIRVVSALPI QHQDWMSGKE FKCKVNNKAL  
 351 PAPIERTISK PKGPVRAQV YVLPPPEEEM TTKQVTLTCM ITDFMPEDIY  
 401 VEWTNNGQTE LNYKNTEPVL DSDGSYFMYS KLRVEKKNWV ERNSYSCSVV  
 5 451 HEGLHNHHTT KFSRTPGK (SEQ ID NO:179)

Secuencia de ácido nucleico de la HC de Ab-9 incluyendo la secuencia codificante del péptido señal:

1 ATGGGATGGA GCTGGACCTT TCTCTTCCTC CTGTCAGGAA CTGCAGGTGT  
 51 CCTCTCTGAG GTCCAACCTGC AACAGTCTGG ACCTGAACTA ATGAAGCCTG

101 GGACTTCAGT GAAGATGTCC TGCAAGGCTT CTGGATATAC ATTCACTGAC  
 151 TACAACATGC ACTGGGTGAA GCAGACCCAA GGAAAGACCC TAGAGTGGAT  
 201 AGGAGAAATT AATCCTAACA GTGGTGGTGC TGGCTACAAC CAGAAGTTCA  
 251 AGGGCAAGGC CACATTGACT GTAGACAAGT CCTCCACCAC AGCCTACATG  
 301 GAGCTCCGCA GCCTGACATC TGAGGACTCT GCAGTCTATT ACTGTGCAAA  
 351 ATGGGGCTAC GATGATATCT ACGACGACTG GTATTTTCGAT GTCTGGGGCG  
 401 CAGGGACCAC GGTACCCGTC TCCTCAGCCA AAACAACAGC CCCATCGGTC  
 451 TATCCACTGG CCCCTGTGTG TGGAGATACA ACTGGCTCCT CGGTGACTCT  
 501 AGGATGCCTG GTCAAGGGTT ATTTCCCTGA GCCAGTGACC TTGACCTGGA  
 551 ACTCTGGATC CTTGTCCAGT GATGTGCACA CCTTCCCAGC TCTCCTGCAG  
 601 TCTGGCCTCT ACACCCTCAG CAGCTCAGTG ACTGTAACCA CCTGGCCCAG  
 651 CCAGACCATC ACCTGCAATG TGGCCCACCC GGCAAGCAGC ACCAAAGTGG  
 701 ACAAGAAAAT TGAGCCCAGA GGGTCCCCAA CACATAAACC CTGTCCTCCA  
 751 TGCCCAGCTC CTAACCTCTT GGGTGGACCA TCCGTCTTCA TCTTCCCTCC  
 801 AAAGATCAAG GATGTACTCA TGATCTCCCT GAGCCCCATG GTCACGTGTG  
 851 TGGTGGTGGG TGTGAGCGAG GATGACCCAG ATGTCCATGT CAGCTGGTTC  
 901 GTGAACAACG TGGAAGTACA CACAGCTCAG ACACAAACCC ATAGAGAGGA  
 951 TTACAACAGT ACTATCCGGG TGGTCAGTGC CCTCCCCATC CAGCACCAGG  
 1001 ACTGGATGAG TGGCAAGGAG TTCAAATGCA AGGTCAACAA CAAAGCCCTC  
 1051 CCAGCGCCCA TCGAGAGAAC CATCTCAAAA CCCAAAGGGC CAGTAAGAGC  
 1101 TCCACAGGTA TATGTCTTGC CTCCACCAGA AGAAGAGATG ACTAAGAAAC  
 1151 AGGTCACTCT GACCTGCATG ATCACAGACT TCATGCCTGA AGACATTTAC  
 1201 GTGGAGTGGG CCAACAACGG GCAAACAGAG CTAAACTACA AGAACACTGA  
 1251 ACCAGTCCTG GACTCTGATG GTTCTTACTT CATGTACAGC AAGCTGAGAG  
 1301 TGGAAAAGAA GAACTGGGTG GAAAGAAATA GCTACTCCTG TTCAGTGGTC  
 1351 CACGAGGGTC TGCACAATCA CCACACGACT AAGAGCTTCT CCCGGACTCC  
 1401 GGGTAAA (SEQ ID NO:180)

Ab-10

- 5 Las secuencias de las LC y HC del Anticuerpo 10 (también denominado en el presente documento Ab-10) son las siguientes:

Cadena Ligera de Ab-10

- 10 Secuencia de aminoácidos de la forma madura (péptido señal retirado) de la LC de Ab-10:

1 DIQMTQTTSS LSASLGDRVS ISCRASQDIS NYENWYQOKP DGTFKLLIFY  
 51 TSRLLSGVPS RFSGSGSGTD YSLTIYNLEQ EDFATYFCQQ GDILPYTFGG  
 101 GTKLEIKRAD APTVSIFPL SSEQLTSGGA SVVCFLNNFY PKDINVKWKI  
 151 DGSERQNGVL NSWTDQDSKD STYSMSSTLT LTKDEYERHN SYTCEATHKT  
 201 STSPIVKSFN RNEC (SEQ ID NO:181)

Secuencia de ácido nucleico que codifica la forma madura (péptido señal retirado) de la LC de Ab-10:

15

1 GATATCCAGA TGACACAGAC TACATCCTCC CTGTCTGCCT CTCTGGGAGA  
 51 CAGGGTCTCC ATCAGTTGCA GGGCAAGTCA AGACATTAGC AATTATTTAA  
 101 ACTGGTATCA GCAGAAACCA GATGGAAGTT TAAACTCCT TATCTTCTAC  
 151 ACATCAAGAT TACTCTCAGG AGTCCCATCA AGGTTTCAGTG GCAGTGGGTC  
 201 TGGAACAGAT TATTCTCTCA CCATTTACAA CCTGGAGCAA GAAGATTTTG  
 251 CCACTTACTT TTGCCAACAG GGAGATACGC TTCCGTACAC TTTCGGAGGG  
 301 GGGACCAAAC TGGAAATAAA ACGGGCTGAT GCTGCACCAA CTGTATCCAT  
 351 CTTCCCACTA TCCAGTGAGC AGTTAACATC TGGAGGTGCC TCAGTCGTGT  
 401 GCTTCTTGAA CAACTTCTAC CCCAAAGACA TCAATGTCAA GTGGAAGATT  
 451 GATGGCAGTG AACGACAAAA TGGCGTCCTG AACAGTTGGA CTGATCAGGA  
 501 CAGCAAAGAC AGCACCTACA GCATGAGCAG CACCCTCACG TTGACCAAGG  
 551 ACGAGTATGA ACGACATAAC AGCTATACCT GTGAGGCCAC TCACAAGACA  
 601 TCAACTTCAC CCATTGTCAA GAGCTTCAAC AGGAATGAGT GTTAG (SEQ ID  
 NO:182)

Secuencia de aminoácidos de la LC de Ab-10 incluyendo el péptido señal:

5 1 MMSSAQFLGL LLLCFQGTRC DIQMTQTTSS LSASLGDRVS ISCRASQDIS  
 51 NYLNWYQQKP DGTFKLLIFY TSRLLSGVPS RFSGSGSGTD YSLTIYNLEQ  
 101 EDFATYFCQQ GDTLPYTFGG GTKLEIKRAD AAPTVSIFPL SSEQLTSGGA  
 151 SVVCFLNNFY PKDINVKWKI DGSERQNGVL NSWTDQDSKD STYSMSSTLT  
 201 LTKDEYERHN SYTCEATHKT STSPIVKSFN RNEC (SEQ ID NO:183)

Secuencia de ácido nucleico de la LC de Ab-10 incluyendo la secuencia codificante del péptido señal:

1 ATGATGTCCT CTGCTCAGTT CTTGGTCTC CTGTTGCTCT GTTTTCAAGG  
 51 TACCAGATGT GATATCCAGA TGACACAGAC TACATCCTCC CTGTCTGCCT  
 101 CTCTGGGAGA CAGGGTCTCC ATCAGTTGCA GGGCAAGTCA AGACATTAGC  
 151 AATTATTTAA ACTGGTATCA GCAGAAACCA GATGGAAGTT TAAACTCCT  
 201 TATCTTCTAC ACATCAAGAT TACTCTCAGG AGTCCCATCA AGGTTTCAGTG  
 251 GCAGTGGGTC TGGAACAGAT TATTCTCTCA CCATTTACAA CCTGGAGCAA  
 301 GAAGATTTTG CCACTTACTT TTGCCAACAG GGAGATACGC TTCCGTACAC  
 351 TTTCGGAGGG GGGACCAAAC TGGAAATAAA ACGGGCTGAT GCTGCACCAA  
 401 CTGTATCCAT CTTCCCACTA TCCAGTGAGC AGTTAACATC TGGAGGTGCC  
 451 TCAGTCGTGT GCTTCTTGAA CAACTTCTAC CCCAAAGACA TCAATGTCAA  
 501 GTGGAAGATT GATGGCAGTG AACGACAAAA TGGCGTCCTG AACAGTTGGA  
 551 CTGATCAGGA CAGCAAAGAC AGCACCTACA GCATGAGCAG CACCCTCACG  
 601 TTGACCAAGG ACGAGTATGA ACGACATAAC AGCTATACCT GTGAGGCCAC  
 651 TCACAAGACA TCAACTTCAC CCATTGTCAA GAGCTTCAAC AGGAATGAGT  
 701 GTTAG (SEQ ID NO:184)

Cadena Pesada de Ab-10

Secuencia de aminoácidos de la forma madura (péptido señal retirado) de la HC de Ab-10:

15

1 EVQLQDSGPE LMKPGASVKM SCKASGYTFT DYNMHWVKQN QGKLEWIGE  
 51 INPNSGGAGY NOKFKGKATL TVDKSSTAY MELRSLTSED SAVYYCARLG  
 101 YDDYDDWYF DVWGAGTTVT VSSAKTTPPS VYPLAPGSAA QTNSMVTLGC  
 151 LVKGYFPEPV TVTWNSGSL SSVHTFPAVL QSDLYTLSSS VTPSSTWPS  
 201 ETVTCNVAHP ASSTKVDKKI VPRDCGCKPC ICTVPEVSSV FIFPPKPKDV  
 251 LTITLTPKVT CVVVDISKDD PEVQFSWFVD DVEVHTAQTQ PREEQFNSTF  
 301 RSVSELPIMH QDWLNGKEFK CRVNSAAFPA PIEKTISKTK GRPKAPQVYT  
 351 IPPPKEQMAK DKVSLTCMIT DFFPEDITVE WQWNGQPAEN YKNTQPIMDT  
 401 DGSYFIYSKL NVQKSNWEAG NTFCTSVLHE GLHNHHTEKS LSHSPGK (SEQ ID  
 NO:185)

Secuencia de ácido nucleico que codifica la forma madura (péptido señal retirado) de la HC de Ab-10:

1 GAGGTCCAAC TGCAACAGTC TGGACCTGAA CTAATGAAGC CTGGGGCTTC  
 51 AGTGAAGATG TCCTGCAAGG CTTCTGGATA TACATTCACT GACTACAACA  
 5 101 TGCCTGGGT GAAGCAGAAC CAAGGAAAGA CCCTAGAATG GATAGGAGAA  
 151 ATTAATCCTA ACAGTGGTGG TGCTGGCTAC AACCAGAAGT TCAAGGGCAA  
 201 GGCCACATTG ACTGTAGACA AGTCCTCCAC CACAGCCTAC ATGGAGCTCC  
 251 GCAGCCTGAC ATCTGAGGAC TCTGCAGTCT ATTACTGTGC AAGATTGGGC  
 301 TACGATGATA TCTACGACGA CTGGTACTTC GATGTCTGGG GCGCAGGGAC  
 351 CACGGTCACC GTCTCCTCAG CCAAACGAC ACCCCCATCT GTCTATCCAC  
 401 TGGCCCCTGG ATCTGCTGCC CAACTAACT CCATGGTGAC CCTGGGATGC  
 451 CTGGTCAAGG GCTATTTCCC TGAGCCAGTG ACAGTGACCT GGAACCTCTGG  
 501 ATCCCTGTCC AGCGGTGTGC ACACCTTCCC AGCTGTCTTG CAGTCTGACC  
 551 TCTACACTCT GAGCAGCTCA GTGACTGTCC CCTCCAGCAC CTGGCCCAGC  
 601 GAGACCGTCA CCTGCAACGT TGCCCACCCG GCCAGCAGCA CCAAGGTGGA  
 651 CAAGAAAATT GTGCCCAGGG ATTGTGGTTG TAAGCCTTGC ATATGTACAG  
 701 TCCCAGAAGT ATCATCTGTC TTCATCTTCC CCCCAAAGCC CAAGGATGTG  
 751 CTCACCATTA CTCTGACTCC TAAGGTCACG TGTGTTGTGG TAGACATCAG  
 801 CAAGGATGAT CCCGAGGTCC AGTTCAGCTG GTTTGTAGAT GATGTGGAGG  
 851 TGCACACAGC TCAGACGCAA CCCCGGGAGG AGCAGTTCAA CAGCACTTTC  
 901 CGCTCAGTCA GTGAACTTCC CATCATGCAC CAGGACTGGC TCAATGGCÁA  
 951 GGAGTTCAA TGCAGGGTCA ACAGTGCAGC TTTCCCTGCC CCCATCGAGA  
 1001 AAACCATCTC CAAAACCAA GGCAGACCGA AGGCTCCACA GGTGTACACC  
 1051 ATTCCACCTC CCAAGGAGCA GATGGCCAAG GATAAAGTCA GTCTGACCTG  
 1101 CATGATAACA GACTTCTTCC CTGAAGACAT TACTGTGGAG TGGCAGTGGA  
 1151 ATGGGCAGCC AGCGGAGAAC TACAAGAACA CTCAGCCCAT CATGGACACA  
 1201 GATGGCTCTT ACTTCATCTA CAGCAAGCTC AATGTGCAGA AGAGCAACTG  
 1251 GGAGGCAGGA AATACTTCA CCTGCTCTGT GTTACATGAG GGCCTGCACA  
 1301 ACCACCATAC TGAGAAGAGC CTCTCCCACT CTCCTGGTAA ATGA (SEQ ID  
 NO:186)

Secuencia de aminoácidos de la HC de Ab-10 incluyendo el péptido señal:

1 MGWSWTFLEFL LSGTAGVLSE VQLQQSGPEL MKPGASVKMS CKASGYTFTD  
 51 YNMHWVKQONQ GKTLEWIGEI NPNSGGAGYN QKFKGKATLT VDKSSTTAYM  
 101 ELRSLTSEDS AVYYCARLGY DDIYDDWYFD VWGAGTTVTV SSAKTTPPSV  
 151 YPLAPGSAAQ TNSMVTLGCL VKGYFPEPVT VTWNSGSLSS GVHTFPAVLQ  
 201 SDLYTLSSSV TVPSSTWPSE TVTCNVAHPA SSTKVDDKKIV PRDCGCKPCI  
 251 CTVPEVSSVF IFPPKPKDVL TITLTPKVTC VVVDISKDDP EVQFSWFVDD  
 301 VEVHTAQTOP REEQFNSTFR SVSELPIMHQ DWLNGKEFKC RVNSAAFPAP  
 351 IEKTISKTKG RPKAPQVYTI PPPKEQMAKD KVSLTCMITD FFPEDITVEW  
 401 QWNGQPAENY KNTQPIMDTD GSYFIYSKLN VQKSNWEAGN TFTCSVLHEG  
 451 LHNHHTEKSL SHSPGK (SEQ ID NO:187)

Secuencia de ácido nucleico de la HC de Ab-10 incluyendo la secuencia codificante del péptido señal:

1 ATGGGATGGA GCTGGACCTT TCTCTTCCTC CTGTCAGGAA CTGCAGGTGT  
 51 CCTCTCTGAG GTCCAACCTGC AACAGTCTGG ACCTGAACTA ATGAAGCCTG  
 101 GGGCTTCAGT GAAGATGTCC TGCAAGGCTT CTGGATATAC ATTCACTGAC  
 151 TACAACATGC ACTGGGTGAA GCAGAACCAA GGAAAGACCC TAGAATGGAT  
 201 AGGAGAAATT AATCCTAACA GTGGTGGTGC TGGCTACAAC CAGAAGTTCA  
 251 AGGGCAAGGC CACATTGACT GTAGACAAGT CCTCCACCAC AGCCTACATG  
 301 GAGCTCCGCA GCCTGACATC TGAGGACTCT GCAGTCTATT ACTGTGCAAG  
 351 ATTGGGCTAC GATGATATCT ACGACGACTG GTACTTCGAT GTCTGGGGCG  
 401 CAGGGACCAC GGTCACCGTC TCCTCAGCCA AAACGACACC CCCATCTGTC  
 451 TATCCACTGG CCCCTGGATC TGCTGCCCAA ACTAACTCCA TGGTGACCCT  
 5 501 GGGATGCCTG GTCAAGGGCT ATTTCCCTGA GCCAGTGACA GTGACCTGGA  
 551 ACTCTGGATC CCTGTCCAGC GGTGTGCACA CCTTCCCAGC TGTCCTGCAG  
 601 TCTGACCTCT AACTCTGAG CAGCTCAGTG ACTGTCCCCT CCAGCACCTG  
 651 GCCCAGCGAG ACCGTCACCT GCAACGTTGC CCACCCGGCC AGCAGCACCA  
 701 AGGTGGACAA GAAAATTGTG CCCAGGGATT GTGGTTGTAA GCCTTGCATA  
 751 TGTACAGTCC CAGAAGTATC ATCTGTCTTC ATCTTCCCCC CAAAGCCCAA  
 801 GGATGTGCTC ACCATTACTC TGACTIONTAA GGTCACGTGT GTTGTGGTAG  
 851 ACATCAGCAA GGATGATCCC GAGGTCCAGT TCAGCTGGTT TGTAGATGAT  
 901 GTGGAGGTGC ACACAGCTCA GACGCAACCC CGGGAGGAGC AGTTCAACAG  
 951 CACTTCCGC TCAGTCAGTG AACTTCCCAT CATGCACCAG GACTGGCTCA  
 1001 ATGGCAAGGA GTTCAAATGC AGGGTCAACA GTGCAGCTTT CCCTGCCCCC  
 1051 ATCGAGAAAA CCATCTCCAA AACCAAAGGC AGACCGAAGG CTCCACAGGT  
 1101 GTACACCATT CCACCTCCA AGGAGCAGAT GGCCAAGGAT AAAGTCAGTC  
 1151 TGACCTGCAT GATAACAGAC TTCTTCCCTG AAGACATTAC TGTGGAGTGG  
 1201 CAGTGAATG GGCAGCCAGC GGAGAACTAC AAGAACACTC AGCCCATCAT  
 1251 GGACACAGAT GGCTCTTACT TCATCTACAG CAAGCTCAAT GTGCAGAAGA  
 1301 GCAACTGGGA GGCAGGAAAT ACTTTCACCT GCTCTGTGTT ACATGAGGGC  
 1351 CTGCACAACC ACCATACTGA GAAGAGCCTC TCCACTCTC CTGGTAAATG  
 1401 A (SEQ ID NO:188)

Ab-11

10 Las secuencias de las LC y HC del Anticuerpo 11 (también denominado en el presente documento Ab-11) son las siguientes:

Cadena Ligera de Ab-11

Secuencia de aminoácidos de la forma madura (péptido señal retirado) de la LC de Ab-11:

1 QIVLSQSPAF LSVSPGDKVT MTCRASSSIS YIHWFQKPG SSPRSWIYAT  
 51 SNLASGVPGR FSGSGSGTSY SLTISRVEAE DAATYYCQQW SSDPLTFGAG  
 101 TKLELKRADA APTVSIFPPS SEQLTSGGAS VVCFLNMFYP KDINVKWKID  
 151 GSERQNGVLN SWTDQDSKDS TYSMSSTLTL TKDEYERHNS YTCEATHKTS  
 5 201 TSPIVKSFNR NEC (SEQ ID NO:189)

Secuencia de ácido nucleico que codifica la forma madura (péptido señal retirado) de la LC de Ab-11:

1 CAAATTGTTTCTCTCCAGTC TCCAGCATTCTGTCTGTAT CTCCAGGGGA  
 51 TAAGGTCACA ATGACTTGCA GGGCCAGCTC AAGTATAAGT TACATACACT  
 101 GGTTCAGCA GAAGCCAGGA TCCTCCCCCA GATCCTGGAT TTATGCCACA  
 151 TCCAACCTGG CTTCTGGAGT CCCTGGTTCGC TTCAGTGGCA GTGGGTCTGG  
 201 GACCTCTTAC TCTCTCACAA TCAGCAGAGT GGAGGCTGAG GATGCTGCCA  
 251 CTTATTACTG CCAGCAGTGG AGTAGTGACC CACTCACGTT CGGTGCTGGG  
 301 ACCAAGCTGG AGCTGAAACG GGCTGATGCT GCACCAACTG TATCCATCTT  
 351 CCCACCATCC AGTGAGCAGT TAACATCTGG AGGTGCCTCA GTCGTGTGCT  
 401 TCTTGAACAA CTTCTACCCC AAAGACATCA ATGTCAAGTG GAAGATTGAT  
 451 GGCAGTGAAC GACAAAATGG CGTCCTGAAC AGTTGGACTG ATCAGGACAG  
 501 CAAAGACAGC ACCTACAGCA TGAGCAGCAC CCTCACGTTG ACCAAGGACG  
 551 AGTATGAACG ACATAACAGC TATACCTGTG AGGCCACTCA CAAGACATCA  
 601 ACTTCACCCA TTGTCAAGAG CTTCAACAGG AATGAGTGTT AG (SEQ ID  
 NO:190)

Secuencia de aminoácidos de la LC de Ab-11 incluyendo el péptido señal:

1 MDFQVQIFSF LLISASVIMS RGQIVLSQSP AFLSVSPGDK VTMTCRASSS  
 51 ISYIHWFQK PGSSPRSWIY ATSNLASGVP GRFSGSGSGT SYSLTISRVE  
 101 AEDAATYYCQ QWSSDPLTFG AGTKLELKRA DAAPTVSIFP PSSEQLTSGG  
 151 ASVVCFLNMF YPKDINVKWK IDGSERQNGV LNSWTDQDSK DSTYSMSSTL  
 201 TLTKDEYERH NSYTCEATHK TSTSPIVKSF NRNEC (SEQ ID NO:191)

Secuencia de ácido nucleico de la LC de Ab-11 incluyendo la secuencia codificante del péptido señal:

1 ATGGATTTTC AAGTGCAGAT TTTCAGCTTC CTGCTAATCA GTGCTTCAGT  
 51 CATAATGTCC AGAGGACAAA TTGTTCTCTC CCAGTCTCCA GCATTCCTGT  
 101 CTGTATCTCC AGGGGATAAG GTCACAATGA CTTGCAGGGC CAGCTCAAGT  
 151 ATAAGTTACA TACTACTGGT TCAGCAGAAG CCAGGATCCT CCCCCAGATC  
 201 CTGGATTTAT GCCACATCCA ACCTGGCTTC TGGAGTCCCT GGTCGCTTCA  
 251 GTGGCAGTGG GTCTGGGACC TCTTACTCTC TCACAATCAG CAGAGTGGAG  
 301 GCTGAGGATG CTGCCACTTA TTA CTGCCAG CAGTGGAGTA GTGACCCACT  
 351 CACGTTCCGGT GCTGGGACCA AGCTGGAGCT GAAACGGGCT GATGCTGCAC  
 401 CAACTGTATC CATCTTCCA CCATCCAGTG AGCAGTTAAC ATCTGGAGGT  
 451 GCCTCAGTCG TGTGCTTCTT GAACAACCTC TACCCCAAAG ACATCAATGT  
 501 CAAGTGGAAG ATTGATGGCA GTGAACGACA AAATGGCGTC CTGAACAGTT  
 551 GGACTGATCA GGACAGCAA GACAGCACCT ACAGCATGAG CAGCACCCCTC  
 601 ACGTTGACCA AGGACGAGTA TGAACGACAT AACAGCTATA CCTGTGAGGC  
 651 CACTCACAAG ACATCAACTT CACCATTGT CAAGAGCTTC AACAGGAATG  
 701 AGTGTTAG (SEQ ID NO:192)

Cadena Pesada de Ab-11

- 5 Secuencia de aminoácidos de la forma madura (péptido señal retirado) de la HC de Ab-11:

1 EVQLQOSGAD LVQPGASVKV SCTASGFDIK ~~DY~~YTHWMKQR PDQGLEWIGR  
 51 ~~VDPDNGETEF~~ APKFPKATF TTDTSNTAY LQLRGLTSED TAIYYCGRED  
 101 ~~YDGYTWFPY~~ WGQGLVTVS ~~AAKTPPSVY~~ ~~PLAPGSA~~AQT NSMVTLGCLV  
 151 ~~KGYFPEP~~VTV ~~TWNSGSLSSG~~ ~~VHTFPAVLQS~~ ~~DLYTLSSSVT~~ ~~VPSSTWPSET~~  
 201 ~~VTCNVAHPAS~~ ~~STKVDKKIVP~~ ~~RDCGCKPCIC~~ ~~TVPEVSSVFI~~ ~~FPPKPKDVL~~T  
 251 ~~ITLTPKVTCV~~ ~~VVDISKDDPE~~ ~~VQFSWFVDDV~~ ~~EVHTAQ~~TQPR ~~EEQFNSTFRS~~  
 301 ~~VSELPIMHQD~~ ~~WLNKKEFKCR~~ ~~VNSAAF~~PAPI ~~EKTISK~~TKGR ~~PKAPQV~~YTIP  
 351 ~~PPKEQMAKDK~~ ~~VSLTCMITDF~~ ~~FPEDITVEWQ~~ ~~WNGQPAENYK~~ ~~NTQPIM~~DTDG  
 401 ~~SYFIYSKLVN~~ ~~QKSNWEAGNT~~ ~~FTCSVLHEGL~~ ~~HNHHTEKSL~~S ~~HSPGK~~ (SEQ ID  
 NO:193)

- 10 Secuencia de ácido nucleico que codifica la forma madura (péptido señal retirado) de la HC de Ab-11:

1 GAAGTTCAGC TGCAACAGTC TGGGGCAGAC CTTGTGCAGC CAGGGGCCTC  
 51 AGTCAAGGTG TCCTGCACAG CTTCTGGCTT CGACATTAAG GACTACTATA  
 101 TACTACTGGAT GAAACAGAGG CCTGACCAGG GCCTGGAGTG GATTGGAAGG  
 151 GTTGATCCTG ACAATGGTGA GACTGAATTT GCCCCGAAGT TCCCGGGCAA  
 201 GGCCACTTTT ACAACAGACA CATCCTCAA CACAGCCTAC CTACAACCTCA  
 251 GAGGCCTGAC ATCTGAGGAC ACTGCCATCT ATTACTGTGG GAGAGAAGAC  
 301 TACGATGGTA CCTACACCTG GTTTCCTTAT TGGGGCCAAG GGACTCTGGT  
 351 CACTGTCTCT GCAGCCAAA CGACACCCCC ATCTGTCTAT CCACTGGCCC  
 401 CTGGATCTGC TGCCCAA ACT AACTCCATGG TGACCCTGGG ATGCCTGGTC  
 451 AAGGGCTATT TCCCTGAGCC AGTGACAGTG ACCTGGA ACT CTGGATCCCT  
 501 GTCCAGCGGT GTGCACACCT TCCCAGCTGT CCTGCAGTCT GACCTCTACA  
 551 CTCTGAGCAG CTCAGTGA CTGCCCTCCA GCACCTGGCC CAGCGAGACC

601 GTCACCTGCA ACGTTGCCCA CCCGGCCAGC AGCACCAAGG TGGACAAGAA  
 651 AATTGTGCC AGGGATTGTG GTTGTAAGCC TTGCATATGT ACAGTCCCAG  
 701 AAGTATCATC TGTCTTCATC TTCCCCCAA AGCCCAAGGA TGTGCTCACC  
 751 ATTACTCTGA CTCCTAAGGT CACGTGTGTT GTGGTAGACA TCAGCAAGGA  
 801 TGATCCCGAG GTCCAGTTCA GCTGGTTTGT AGATGATGTG GAGGTGCACA  
 851 CAGCTCAGAC GCAACCCCGG GAGGAGCAGT TCAACAGCAC TTTCCGCTCA  
 901 GTCAGTGAAC TTCCCATCAT GCACCAGGAC TGGCTCAATG GCAAGGAGTT  
 951 CAAATGCAGG GTCAACAGTG CAGCTTTCCC TGCCCCCADC GAGAAAACCA  
 1001 TCTCCAAAAC CAAAGGCAGA CCGAAGGCTC CACAGGTGTA CACCATTCCA  
 1051 CCTCCCAAGG AGCAGATGGC CAAGGATAAA GTCAGTCTGA CCTGCATGAT  
 1101 AACAGACTTC TTCCCTGAAG ACATTACTGT GGAGTGGCAG TGGAATGGGC  
 1151 AGCCAGCGGA GAACTACAAG AACACTCAGC CCATCATGGA CACAGATGGC  
 1201 TCTTACTTCA TCTACAGCAA GCTCAATGTG CAGAAGAGCA ACTGGGAGGC  
 1251 AGGAAATACT TTCACCTGCT CTGTGTTACA TGAGGGCCTG CACAACCACC  
 1301 AACTGAGAA GAGCCTCTCC CACTCTCCTG GTAAATGA (SEQ ID NO:194)

Secuencia de aminoácidos de la HC de Ab-11 incluyendo el péptido señal:

1 MKCSWVIFFL MAVVTGVNSE VQLQQSGADL VQPGASVKVS CTASGFDIKD  
 51 YYIHWMKQRP DQGLEWIGRV DPDNGETEFK PKFPGKATFT TDTSSNTAYL  
 101 QLRGLTSEDY AIYYCGREDY DGTYTWFYVW GQGTLVTVSA AKTTPPSVYP  
 151 LAPGSAAQTN SMVTLGCLVK GYFPEPVTVT WNSGSLSSGV HTFPAVLQSD  
 201 LYTLSSSVTV PSSTWPSETV TCNVAHPASS TKVDKKIVPR DCGCKPCICT  
 251 VPEVSSVFIF PPKPKDVLTI TLTPKVTCVV VDISKDDPEV QFSWFVDDVE  
 301 VHTAQTQPRE EQFNSTFRSV SELPIMHQDW LNGKEFKCRV NSAAFPAPIE  
 351 KTISKTKGRP KAPQVYTIPP PKEQMAKDKV SLTCMITDFE PEDITVEWQW  
 401 NGQPAENYKN TQPIMDTDGS YFIYSKLVNQ KSNWEAGNTF TCSVLHEGLH  
 5 451 NHHTEKSLSH SPGK (SEQ ID NO:195)

Secuencia de ácido nucleico de la HC de Ab-11 incluyendo la secuencia codificante del péptido señal:

1 ATGAAATGCA GCTGGGTCAT CTTCTTCCTG ATGGCAGTGG TTACAGGGGT  
 51 CAATTCAGAA GTTCAGCTGC AACAGTCTGG GGCAGACCTT GTGCAGCCAG  
 101 GGGCCTCAGT CAAGGTGTCC TGCACAGCTT CTGGCTTCGA CATTAAAGGAC  
 151 TACTATATAC ACTGGATGAA ACAGAGGCCT GACCAGGGCC TGGAGTGGAT  
 201 TGGAAGGGTT GATCCTGACA ATGGTGAGAC TGAATTTGCC CCGAAGTTCC  
 251 CGGGCAAGGC CACTTTTACA ACAGACACAT CCTCCAACAC AGCCTACCTA  
 301 CAACTCAGAG GCCTGACATC TGAGGACACT GCCATCTATT ACTGTGGGAG  
 351 AGAAGACTAC GATGGTACCT ACACCTGGTT TCCTTATTGG GGCCAAGGGA  
 401 CTCTGGTCAC TGTCTCTGCA GCCAAAACGA CACCCCATC TGTCTATCCA  
 451 CTGGCCCTG GATCTGCTGC CCAAATAAC TCCATGGTGA CCCTGGGATG  
 501 CCTGGTCAAG GGCTATTTCC CTGAGCCAGT GACAGTGACC TGGAAGTCTG  
 551 GATCCCTGTC CAGCGGTGTG CACACCTTCC CAGCTGTCCT GCAGTCTGAC  
 601 CTCTACACTC TGAGCAGCTC AGTGACTGTC CCCTCCAGCA CCTGGCCAG  
 651 CGAGACCGTC ACCTGCAACG TTGCCACCC GGCCAGCAGC ACCAAGGTGG  
 701 ACAAGAAAAT TGTGCCAGG GATTGTGGTT GTAAGCCTTG CATATGTACA  
 751 GTCCAGAAAG TATCATCTGT CTCATCTTC CCCCCAAGC CCAAGGATGT  
 801 GCTCACCATT ACTCTGACTC CTAAGGTCAC GTGTGTTGTG GTAGACATCA  
 851 GCAAGGATGA TCCCGAGGTC CAGTTCAGCT GGTGTTGTA TAGATGTGGAG  
 901 GTGCACACAG CTCAGACGCA ACCCCGGGAG GAGCAGTTCA ACAGCACTTT  
 951 CCGCTCAGTC AGTGAAGTTC CCATCATGCA CCAGGACTGG CTCAATGGCA  
 1001 AGGAGTTCAA ATGCAGGGTC AACAGTGAG CTTTCCCTGC CCCCATCGAG  
 1051 AAAACCATCT CCAAACCAA AGGCAGACCG AAGGCTCCAC AGGTGTACAC  
 1101 CATTCCACCT CCAAGGAGC AGATGGCAA GGATAAAGTC AGTCTGACCT  
 1151 GCATGATAAC AGACTTCTC CCTGAAGACA TTAAGTGGGA GTGGCAGTGG  
 1201 AATGGGCAGC CAGCGGAGAA CTACAAGAAC ACTCAGCCCA TCATGGACAC  
 1251 AGATGGCTCT TACTTCATCT ACAGCAAGCT CAATGTGCAG AAGAGCAACT  
 1301 GGGAGGCAGG AAATACTTTC ACCTGCTCTG TGTTACATGA GGGCCTGCAC  
 1351 AACCACCATA CTGAGAAGAG CCTCTCCAC TCTCCTGGTA AATGA (SEQ ID  
 NO:196)

Ab-12

5 Las secuencias de las LC y HC del Anticuerpo 12 (también denominado en el presente documento Ab-12) son las siguientes:

Cadena Ligera de Ab-12

10 Secuencia de aminoácidos de la forma madura (péptido señal retirado) de la LC de Ab-12:

1 DLQMTQTTSS LSASLGDRVT ISCRASQDIS NYLNWYQOKP DGTVKLLIFY  
 51 TSTLQSGVPS RFSGSGSGTN YSLTITNLEQ DDAATYFCQQ GDTEPYTFGG  
 101 GTKLEIKRAD AAPTVSIFPP SSEQLTSGGA SVVCFLNNFY PKDINVKWKI  
 151 DGSERQNGVL NSWTDQDSKD STYSMSSTLT LTKDEYERHN SYTCEATHKT  
 201 STSPIVKSFN RNEC (SEQ ID NO:197)

15 Secuencia de ácido nucleico que codifica la forma madura (péptido señal retirado) de la LC de Ab-12:

1 GATCTCCAGA TGACACAGAC TACTTCCTCC CTGTCTGCCT CTCTGGGAGA  
 51 CAGAGTCACC ATCAGTTGCA GGGCAAGTCA GGACATTAGC AATTATTTAA  
 101 ACTGGTATCA GCAGAAACCA GATGGAAGTCA TTAAGCTCCT GATCTTCTAC  
 151 ACATCAACAT TACAGTCAGG AGTCCCATCG AGGTTTCAGTG GCAGTGGGTC  
 201 TGGAACAAAT TATTCTCTCA CCATTACCAA CCTGGAGCAA GATGATGCTG  
 251 CCACTTACTT TTGCCAACAG GGTGATACGC TTCCGTACAC GTTCGGAGGG  
 301 GGGACCAAGC TGGAAATAAA ACGGGCTGAT GCTGCACCAA CTGTATCCAT  
 351 CTTCCCACCA TCCAGTGAGC AGTTAACATC TGGAGGTGCC TCAGTCGTGT  
 401 GCTTCTTGAA CAACTTCTAC CCCAAAGACA TCAATGTCAA GTGGAAGATT  
 451 GATGGCAGTG AACGACAAAA TGGCGTCCTG AACAGTTGGA CTGATCAGGA  
 501 CAGCAAAGAC AGCACCTACA GCATGAGCAG CACCCTCACG TTGACCAAGG  
 551 ACGAGTATGA ACGACATAAC AGCTATACCT GTGAGGCCAC TCACAAGAÇA  
 601 TCAACTTCAC CCATTGTCAA GAGCTTCAAC AGGAATGAGT GTTAG (SEQ ID  
 NO:198)

Secuencia de aminoácidos de la LC de Ab-12 incluyendo el péptido señal:

1 MMSSAQFLGL LLLCFQGSRC DLQMTQTTSS LSASLGDRVT ISCRASQDIS  
 51 NYLNWYQQKP DGTVKLLIFY TSTLQSGVPS RFSGSGSGTN YSLTITNLEQ  
 101 DDAATYFCQQ GDTLPTYTFGG GTKLEIKRAD AAPTVSIFPP SSEQLTSGGA  
 151 SVVCFLNNFY PKDINVKWKI DGSERQNGVL NSWTDQDSKD STYSMSSTLT  
 201 LTKDEYERHN SYTCEATHKT STSPIVKSFN RNEC (SEQ ID NO:199)

Secuencia de ácido nucleico de la LC de Ab-12 incluyendo la secuencia codificante del péptido señal:

1 ATGATGTCCT CTGCTCAGTT CTTGGTCTC CTGTTGCTCT GTTTTCAAGG  
 51 TTCCAGATGT GATCTCCAGA TGAÇACAGAC TACTTCCTCC CTGTCTGCCT  
 101 CTCTGGGAGA CAGAGTCACC ATCAGTTGCA GGGCAAGTCA GGACATTAGC  
 151 AATTATTTAA ACTGGTATCA GCAGAAACCA GATGGAAGTCA TTAAGCTCCT  
 201 GATCTTCTAC ACATCAACAT TACAGTCAGG AGTCCCATCG AGGTTTCAGTG  
 251 GCAGTGGGTC TGGAACAAAT TATTCTCTCA CCATTACCAA CCTGGAGCAA  
 301 GATGATGCTG CCACTTACTT TTGCCAACAG GGTGATACGC TTCCGTACAC  
 351 GTTCGGAGGG GGGACCAAGC TGGAAATAAA ACGGGCTGAT GCTGCACCAA  
 401 CTGTATCCAT CTTCCCACCA TCCAGTGAGC AGTTAACATC TGGAGGTGCC  
 451 TCAGTCGTGT GCTTCTTGAA CAACTTCTAC CCCAAAGACA TCAATGTCAA  
 501 GTGGAAGATT GATGGCAGTG AACGACAAAA TGGCGTCCTG AACAGTTGGA  
 551 CTGATCAGGA CAGCAAAGAC AGCACCTACA GCATGAGCAG CACCCTCACG  
 601 TTGACCAAGG ACGAGTATGA ACGACATAAC AGCTATACCT GTGAGGCCAC  
 651 TCACAAGACA TCAACTTCAC CCATTGTCAA GAGCTTCAAC AGGAATGAGT  
 701 GTTAG (SEQ ID NO:200)

Cadena Pesada de Ab-12

Secuencia de aminoácidos de la forma madura (péptido señal retirado) de la HC de Ab-12:

1 EVQLQQSGPE LMKPGASVKM SCKASGYTFT DYNMHWMKQN QGKSLEWIGE  
 51 INPNSGGSGY NQKFKGKATL TVDKSSSTAY MELRSLTSED SAVYYCARLG  
 101 YYGNYEDWYF DVWGAGTTVT VSSAKTTPPS VYPLAPGSAA QTNSMVTLGC  
 151 LVKGYFPEPV TVTWNSGSL SSGVHTFPAVL QSDLYTLSSS VTVPSSTWPS  
 201 ETVTCNVAHP ASSTKVDDKI VPRDCGCKPC ICTVPEVSSV FIFPPKPKDV  
 251 LTITLTPKVT CVVVDISKDD PEVQFSWFVD DVEVHTAQTQ PREEQFNSTF  
 301 RSVSELPIMH QDWLNGKEFK CRVNSAAFPA PIEKTISKTK GRPKAQVYT  
 351 IPPPKEQMAK DKVSLTCMIT DFFPEDITVE WQWNGQPAEN YKNTQPIMDT  
 401 DGSYFIYSKL NVQKSNWEAG NTFTCSVLHE GLHNHHTEKS LSHSPGK (SEQ ID  
 NO:201)

Secuencia de ácido nucleico que codifica la forma madura (péptido señal retirado) de la HC de Ab-12:

1 GAGGTCCAGT TGCAACAGTC TGGACCTGAA CTAATGAAGC CTGGGGCTTC  
 51 AGTGAAGATG TCCTGCAAGG CTTCTGGATA CACATTCCT GACTACAACA  
 101 TGCCTGGAT GAAGCAGAAC CAAGGAAAGA GCCTAGAGTG GATAGGAGAG  
 151 ATTAATCCTA ACAGTGGTGG TTCTGGTTAC AACCAGAAGT TCAAAGGCAA  
 201 GGCCACATTG ACTGTAGACA AGTCCTCCAG CACAGCCTAC ATGGAGCTCC  
 251 GCAGCCTGAC ATCTGAGGAC TCTGCAGTCT ATTACTGTGC AAGATTGGGC  
 301 TACTATGGTA ACTACGAGGA CTGGTATTTC GATGTCTGGG GCGCAGGGAC  
 351 CACGGTCACC GTCTCCTCTG CCAAACGAC ACCCCATCT GTCTATCCAC  
 401 TGGCCCCTGG ATCTGCTGCC CAAACTAACT CCATGGTGAC CCTGGGATGC  
 451 CTGGTCAAGG GCTATTTCCC TGAGCCAGTG ACAGTGACCT GGAACCTCTG  
 501 ATCCCTGTCC AGCGGTGTGC ACACCTTCCC AGCTGTCTG CAGTCTGACC  
 551 TCTACACTCT GAGCAGCTCA GTGACTGTCC CCTCCAGCAC CTGGCCCAGC  
 601 GAGACCGTCA CCTGCAACGT TGCCCACCCG GCCAGCAGCA CCAAGGTGGA  
 651 CAAGAAAATT GTGCCAGGG ATTGTGGTTG TAAGCCTTGC ATATGTACAG  
 701 TCCAGAAGT ATCATCTGTC TTCATCTTCC CCCCAAAGCC CAAGGATGTG  
 751 CTCACCATTA CTCTGACTCC TAAGGTACAG TGTGTTGTGG TAGACATCAG  
 801 CAAGGATGAT CCCGAGGTCC AGTTCAGCTG GTTTGTAGAT GATGTGGAGG  
 851 TGCACACAGC TCAGACGCAA CCCCGGGAGG AGCAGTTCAA CAGCACTTTC  
 901 CGCTCAGTCA GTGAACTTCC CATCATGCAC CAGGACTGGC TCAATGGCAA  
 951 GGAGTTCAA TGCAGGGTCA ACAGTGCAGC TTTCCCTGCC CCCATCGAGA  
 1001 AAACCATCTC CAAAACCAA GGCAGACCGA AGGCTCCACA GGTGTACACC  
 5 1051 ATTCCACCTC CCAAGGAGCA GATGGCCAAG GATAAAGTCA GTCTGACCTG  
 1101 CATGATAACA GACTTCTTCC CTGAAGACAT TACTGTGGAG TGGCAGTGGA  
 1151 ATGGGCAGCC AGCGGAGAAC TACAAGAACA CTCAGCCCAT CATGGACACA  
 1201 GATGGCTCTT ACTTCATCTA CAGCAAGCTC AATGTGCAGA AGAGCAACTG  
 1251 GGAGGCAGGA AATACTTCA CCTGCTCTGT GTTACATGAG GGCCTGCACA  
 1301 ACCACCATAC TGAGAAGAGC CTCTCCCACT CTCCTGGTAA ATGA (SEQ ID  
 NO:202)

Secuencia de aminoácidos de la HC de Ab-12 incluyendo el péptido señal:

1 MGWSWTFLEFL LSGTSGVLSE VQLQQSGPEL MKPGASVKMS CKASGYTFTD  
 51 YNMHWMKQONQ GKSLEWIGEI NPNSGGSGYN QKFKGKATLT VDKSSSTAYM  
 101 ELRSLTSEDS AVYYCARLGY YGNIEDWYFD VWGAGTTVTV SSAKTPPSV  
 151 YPLAPGSAAQ TNSMVTLGCL VKGYFPEPVT VTWNSGSLSS GVHTFPAVLQ  
 201 SDLYTLSSSV TVPSSTWPSE TVTCNVAHPA SSTKVDDKIV PRDCGCKPCI  
 251 CTVPEVSSVF IFPPKPKDVL TITLTPKVTC VVVDISKDDP EVQFSWFVDD  
 301 VEVHTAQTOP REEQFNSTFR SVSELPIMHQ DWLNGKEFKC RVNSAAFAP  
 351 IEKTISKTKG RPKAPQVYTI PPPKEQMAKD KVS LTCMITD FFPEDITVEW  
 401 QWNGQPAENY KNTQPIMDTD GSYFIYSKLN VQKSNWEAGN TFTCSVLHEG  
 451 LHNHTEKSL SHSPGK (SEQ ID NO:203)

Secuencia de ácido nucleico de la HC de Ab-12 incluyendo la secuencia codificante del péptido señal:

1 ATGGGATGGA GCTGGACCTT TCTCTTCCTC CTGTCAGGAA CTTCGGGTGT  
 51 CCTCTCTGAG GTCCAGTTGC AACAGTCTGG ACCTGAACTA ATGAAGCCTG  
 101 GGGCTTCAGT GAAGATGTCC TGCAAGGCTT CTGGATACAC ATTCAGTAC  
 151 TACAACATGC ACTGGATGAA GCAGAACCAA GGAAAGAGCC TAGAGTGGAT  
 201 AGGAGAGATT AATCCTAACA GTGGTGGTTC TGGTTACAAC CAGAAGTTCA  
 251 AAGGCAAGGC CACATTGACT GTAGACAAGT CCTCCAGCAC AGCCTACATG  
 301 GAGCTCCGCA GCCTGACATC TGAGGACTCT GCAGTCTATT ACTGTGCAAG  
 351 ATTGGGCTAC TATGGTAACT ACGAGGACTG GTATTTCGAT GTCTGGGGCG  
 401 CAGGGACCAC GGTCACCGTC TCCTCTGCCA AAACGACACC CCCATCTGTC  
 451 TATCCACTGG CCCCTGGATC TGCTGCCCAA ACTAACTCCA TGGTGACCCT  
 501 GGGATGCCTG GTCAAGGGCT ATTTCCCTGA GCCAGTGACA GTGACCTGGA  
 551 ACTCTGGATC CCTGTCCAGC GGTGTGCACA CCTTCCCAGC TGTCCTGCAG  
 601 TCTGACCTCT AACTCTGAG CAGCTCAGTG ACTGTCCCCT CCAGCACCTG  
 651 GCCCAGCGAG ACCGTCACCT GCAACGTTGC CCACCCGGCC AGCAGCACCA  
 701 AGGTGGACAA GAAAATTGTG CCCAGGGATT GTGGTTGTAA GCCTTGCATA  
 751 TGTACAGTCC CAGAAGTATC ATCTGTCTTC ATCTTCCCCC CAAAGCCCAA  
 801 GGATGTGCTC ACCATTACTC TACTCCTAA GGTCACGTGT GTTGTGGTAG  
 851 ACATCAGCAA GGATGATCCC GAGGTCCAGT TCAGCTGGTT TGTAGATGAT  
 901 GTGGAGGTGC ACACAGCTCA GACGCAACCC CGGGAGGAGC AGTTCAACAG  
 951 CACTTCCGC TCAGTCAGTG AACTTCCCAT CATGCACCAG GACTGGCTCA  
 1001 ATGGCAAGGA GTTCAAATGC AGGGTCAACA GTGCAGCTTT CCCTGCCCCC  
 1051 ATCGAGAAAA CCATCTCCA AACC AAAGGC AGACCGAAGG CTCCACAGGT  
 1101 GTACACCATT CCACCTCCA AGGAGCAGAT GGCCAAGGAT AAAGTCAGTC  
 1151 TGACCTGCAT GATAACAGAC TTCTTCCCTG AAGACATTAC TGTGGAGTGG  
 1201 CAGTGG AATG GGCAGCCAGC GGAGAACTAC AAGA AACTC AGCCCATCAT  
 1251 GGACACAGAT GGCTCTTACT TCATCTACAG CAAGCTCAAT GTGCAGAAGA  
 1301 GCAACTGGGA GGCAGGAAAT ACTTTCACCT GCTCTGTGTT ACATGAGGGC  
 1351 CTGCACAACC ACCATACTGA GAAGAGCCTC TCCCACTCTC CTGGTAAATG  
 1401 A (SEQ ID NO:204)

5

Ab-13

Las secuencias de las LC y HC del Anticuerpo 13 (también denominado en el presente documento Ab-13) son las siguientes:

10

Cadena Ligera de Ab-13

Secuencia de aminoácidos de la forma madura (péptido señal retirado) de la LC de Ab-13:

1 QIVLTQSPAI MSASPGEKVT MTCRASSSVT SSYLNWYQOK PGSSPKLWIY  
 51 STSNLASGVP ARFSGSGSGT SYSLTISSVE AEDAATYYCQ QYDFFPSTFG  
 101 GGTKLEIKRA DAAPT~~V~~SIFP PSSEQLTSGG ASVVCFLNNF YPKDINVKWK  
 151 IDGSERQNGV LNSWTDQDSK DSTYSMSSTL TLTKDEYERH NSYTCEATHK  
 5 201 TSTSPIVKSF NRNEC (SEQ ID NO:205)

Secuencia de ácido nucleico que codifica la forma madura (péptido señal retirado) de la LC de Ab-13:

1 CAGATTG TTC TCACCCAGTC TCCAGCAATC ATGTCTGCAT CTCCAGGGGA  
 51 GAAGGTCACC ATGACCTGCA GGGCCAGCTC AAGTGTAAC TCCAGTTACT  
 101 TGAAGTGGTA CCAGCAGAAG CCAGGATCTT CCCCCAACT CTGGATTTAT  
 151 AGCACATCCA ACCTGGCTTC AGGAGTCCCA GCTCGCTTCA GTGGCAGTGG  
 201 GTCTGGGACC TCTTACTCTC TACAATCAG CAGTGTGGAG GCTGAGGATG  
 251 CTGCCACTTA TTA CTGCCAG CAGTATGATT TTTTCCCATC GACGTTCCGT  
 301 GGAGGCACCA AGCTGGAAAT CAAGCGGGCT GATGCTGCAC CAACTGTATC  
 351 CATCTTCCA CCATCCAGTG AGCAGTTAAC ATCTGGAGGT GCCTCAGTCG  
 401 TGTGCTTCTT GAACAACCTC TACCCCAAAG ACATCAATGT CAAGTGGAAG  
 451 ATTGATGGCA GTGAACGACA AAATGGCGTC CTGAACAGTT GGACTGATCA  
 501 GGACAGCAA GACAGCACCT ACAGCATGAG CAGCACCTC ACGTTGACCA  
 551 AGGACGAGTA TGAACGACAT AACAGCTATA CCTGTGAGGC CACTCACAAG  
 601 ACATCAACTT CACCCATCGT CAAGAGCTTC AACAGGAATG AGTGT (SEQ ID  
 10 NO:206)

Secuencia de aminoácidos de la LC de Ab-13 incluyendo el péptido señal:

1 MDSQVQIFSF LLISALVKMS RGQIVLTQSP AIMSASPGEK VTMTCRASSS  
 51 VTSSYLNWYQ QKPGSSPKLW IYSTSNLASG VPARFSGSGS GTSYSLTISS  
 101 VEAEDAATYY CQQYDFFPST FGGGTKLEIK RADAAPT~~V~~SI FPPSSEQLTS  
 151 GGASVVCFLN NFYPKDINVK WKIDGSERQN GVLNSWTDQD SKDSTYSMS  
 201 TLTLTKDEYE RHNSYTCEAT HKTSTSPIVK SFNRNEC (SEQ ID NO:207)

15 Secuencia de ácido nucleico de la LC de Ab-13 incluyendo la secuencia codificante del péptido señal:

1 ATG GATTCTC AAGTGCAGAT TTT CAGCTTC CTTCTAATCA GTGCCTTAGT  
 51 CAAAATGTCC AGAGGACAGA TTGTTCTCAC CCAGTCTCCA GCAATCATGT  
 101 CTGCATCTCC AGGGGAGAAG GTCACCATGA CCTGCAGGGC CAGCTCAAGT  
 151 GTA ACTTCCA GTTACTTGAA CTGGTACCAG CAGAAGCCAG GATCTTCCCC  
 201 CAACTCTGG ATTTATAGCA CATCCAACCT GGCTTCAGGA GTCCCAGCTC  
 251 GCTTCAGTGG CAGTGGGTCT GGGACCTCTT ACTCTCTCAC AATCAGCAGT  
 301 GTGGAGGCTG AGGATGCTGC CACTTATTAC TGCCAGCAGT ATGATTTTTT  
 351 CCCATCGACG TTCGGTGGAG GCACCAAGCT GGAAATCAAG CGGGCTGATG  
 401 CTGCACCAAC TGTATCCATC TTCCACCAT CCAGTGAGCA GTTAACATCT  
 451 GGAGGTGCCT CAGTCGTGTG CTTCTTGAAC AACTTCTACC CCAAAGACAT  
 501 CAATGTCAAG TGGAAGATTG ATGGCAGTGA ACGACAAAAT GGCGTCCTGA

551 ACAGTTGGAC TGATCAGGAC AGCAAAGACA GCACCTACAG CATGAGCAGC  
601 ACCCTCACGT TGACCAAGGA CGAGTATGAA CGACATAACA GCTATACCTG  
651 TGAGGCCACT CACAAGACAT CAACTTCACC CATCGTCAAG AGCTTCAACA  
701 GGAATGAGTG T (SEQ ID NO:208)

Cadena Pesada de Ab-13

- 5 Secuencia de aminoácidos de la forma madura (péptido señal retirado) de la HC de Ab-13:

1 EVQLQQSGPE LVKPGASVKM SCKASGYTFT DYYM~~N~~WVKQS HGESLEWIGD  
51 INPYNDDTTY NHKFKGKATL TVDKSSNTAY MQLNSLTSED SAVYYCARET  
101 AVITTNAMDY WGQGTSVTVS SAKTTPPSVY PLAPGSAAQT NSMVTLGCLV  
151 KGYFPEPVTV TWNSGSLSSG VHTFPAVLQS DLYTLSSSVT VPSSTW~~P~~SET  
201 VTCNVAHPAS STKV~~D~~KKIVP RDCGCKPCIC TVPEVSSVFI FPPKPKD~~V~~LT  
251 IITLTPKVTCV VVDISKDDPE VQFSWFVDDV EVHTAQ~~T~~QPR EEQFNSTFRS  
301 VSELPIMHQD WLNGKEFKCR VNSAAFPAPI EKTISKTKGR PKAPQVYTIP  
351 PPKEQMAKDK VSLTCMITDF FPEDITVEWQ WNGQPAENYK NTQPIMDTDG  
401 SYFIYSKLVN QKSNWEAGNT FTCSVLHEGL HNHHTEKSL~~S~~ HSPGK (SEQ ID  
NO:209)

- 10 Secuencia de ácido nucleico que codifica la forma madura (péptido señal retirado) de la HC de Ab-13:

1 GAGGTCCAGC TGCAACAATC TGGACCTGAG CTGGTGAAGC CTGGGGCTTC  
 51 AGTGAAGATG TCCTGTAAGG CTTCTGGATA CACATTCCTACT GACTACTACA  
 101 TGAAGTGGGT GAAGCAGAGC CATGGAGAGA GCCTTGAGTG GATTGGAGAT  
 151 ATTAATCCTT ACAACGATGA TACTACCTAC AACCACAAGT TCAAGGGCAA  
 201 GGCCACATTG ACTGTAGACA AATCCTCCAA CACAGCCTAC ATGCAGCTCA  
 251 ACAGCCTGAC ATCTGAGGAC TCTGCAGTCT ATTACTGTGC AAGAGAGACG  
 301 GCCGTTATTA CTACGAATGC TATGGACTAC TGGGGTCAAG GAACCTCAGT  
 351 CACCGTCTCC TCAGCCAAAA CGACACCCCC ATCTGTCTAT CCACTGGCCC  
 401 CTGGATCTGC TGCCCAAACCT AACTCCATGG TGACCCTGGG ATGCCTGGTC  
 451 AAGGGCTATT TCCCTGAGCC AGTGACAGTG ACCTGGAACCT CTGGATCCCT  
 501 GTCCAGCGGT GTGCAÇACCT TCCCAGCTGT CCTGCAGTCT GACCTCTACA  
 551 CTCTGAGCAG CTCAGTGACT GTCCCCTCCA GCACCTGGCC CAGCGAGACC  
 601 GTCACCTGCA ACGTTGCCCA CCCGGCCAGC AGCACCAAGG TGGACAAGAA  
 651 AATTGTGCCC AGGGATTGTG GTTGTAAGCC TTGCATATGT ACAGTCCCAG  
 701 AAGTATCATC TGTCTTCATC TTCCCCCÇAA AGCCCAAGGA TGTGCTCACC  
 751 ATTACTCTGA CTCCTAAGGT CACGTGTGTT GTGGTAGACA TCAGCAAGGA  
 801 TGATCCCÇAG GTCCAGTTCA GCTGGTTTGT AGATGATGTG GAGGTGCACA  
 851 CAGCTCAGAC GCAACCCÇGG GAGGAGCAGT TCAACAGCAC TTTCCGCTCA  
 901 GTCAGTGAAC TTCCCATCAT GCACCAGGAC TGGCTCAATG GCAAGGAGTT  
 951 CAAATGCAGG GTCAACAGTG CAGCTTTCCC TGCCCCCATC GAGAAAACCA  
 1001 TCTCCAAAAC CAAAGGCAGA CCGAAGGCTC CACAGGTGTA CACCATTCCA  
 1051 CCTCCCAAGG AGCAGATGGC CAAGGATAAA GTCAGTCTGA CCTGCATGAT  
 1101 AACAGACTTC TTCCCTGAAG ACATTACTGT GGAGTGGCAG TGGAAATGGGC  
 1151 AGCCAGCÇGA GAACTACAAG AACACTCAGC CCATCATGGA CACAGATGGC  
 1201 TCTTACTTCA TCTACAGCAA GCTCAATGTG CAGAAGAGCA ACTGGGAGGC  
 1251 AGGAAATACT TTCACCTGCT CTGTGTTACA TGAGGGCCTG CACAACCACC  
 1301 AACTGAGAA GAGCCTCTCC CACTCTCCTG GTAAA (SEQ ID NO:210)

Secuencia de aminoácidos de la HC de Ab-13 incluyendo el péptido señal:

1 MGWNWIFLFL LSGTAGVYSE VQLQQSGPEL VKPGASVKMS CKASGYTFTD  
 51 YYMNWVKQSH GESLEWIGDI NPYNDDTTYN HKFKGKATLT VDKSSNTAYM  
 101 QLNSLTSEDS AVYYÇARETA VITTNAMDYW GQGTSVTVSS AKTTPPSVYP  
 151 LAPGSAAQTN SMVTLGCLVK GYFPEPVTVT WNSGSLSSGV HTFPAVLQSD  
 201 LYTLSSSVTV PSSTWPSETV TCNVAHPASS TKVDKKIVPR DCGCKPCICT  
 251 VPEVSSVFIF PPKPKDVLTI TLTPKVTCVVDISKDDPEV QFSWFVDDVE  
 301 VHTAQTQPRE EQFNSTFRSV SELPIMHQDW LNGKEFKCRV NSAAFPAPIE  
 351 KTISKTKGRP KAPQVYTIPP PKEQMAKDKV SLTCMITDFF PEDITVEWQW  
 401 NGQPAENYKN TQPIMDTDGS YFIYSKLNQV KSNWEAGNTF TCSVLHEGLH  
 5 451 NHHTEKSLSH SPGK (SEQ ID NO:211)

Secuencia de ácido nucleico de la HC de Ab-13 incluyendo la secuencia codificante del péptido señal:

1 ATGGGATGGA ACTGGATCTT TCTCTTCCTC TTGTCAGGAA CTGCAGGTGT  
 51 C TACTCTGAG GTCCAGCTGC AACAACTGG ACCTGAGCTG GTGAAGCCTG  
 101 GGGCTTCAGT GAAGATGTCC TGTAAGGCTT CTGGATACAC ATTCAGTAC  
 151 TACTACATGA ACTGGGTGAA GCAGAGCCAT GGAGAGAGCC TTGAGTGGAT  
 201 TGGAGATATT AATCCTTACA ACGATGATAC TACCTACAAC CACAAGTTCA  
 251 AGGGCAAGGC CACATTGACT GTAGACAAAT CCTCCAACAC AGCCTACATG  
 301 CAGCTCAACA GCCTGACATC TGAGGACTCT GCAGTCTATT ACTGTGCAAG  
 351 AGAGACGGCC GTTATTACTA CGAATGCTAT GGACTACTGG GGTCAAGGAA  
 401 CCTCAGTCAC CGTCTCCTCA GCCAAAACGA CACCCCATC TGTCTATCCA  
 451 CTGGCCCCTG GATCTGCTGC CCAAATAAC TCCATGGTGA CCCTGGGATG  
 501 CCTGGTCAAG GGCTATTTCC CTGAGCCAGT GACAGTGACC TGGAACTCTG  
 551 GATCCCTGTC CAGCGGTGTG CACACCTTC CAGCTGTCCT GCAGTCTGAC  
 601 CTCTACACTC TGAGCAGCTC AGTGACTGTC CCCTCCAGCA CCTGGCCCAG  
 651 CGAGACCGTC ACCTGCAACG TTGCCACCC GGCCAGCAGC ACCAAGGTGG  
 701 ACAAGAAAAT TGTGCCCAGG GATTGTGGTT GTAAGCCTTG CATATGTACA  
 751 GTCCCAGAAG TATCATCTGT CTTCATCTTC CCCCCAAAGC CCAAGGATGT  
 801 GCTCACCATT ACTCTGACTC CTAAGGTCAC GTGTGTTGTG GTAGACATCA  
 851 GCAAGGATGA TCCCGAGGTC CAGTTCAGCT GGTTTGTAGA TGATGTGGAG  
 901 GTGCACACAG CTCAGACGCA ACCCCGGGAG GAGCAGTTCA ACAGCACTTT  
 951 CCGCTCAGTC AGTGA ACTTC CCATCATGCA CCAGGACTGG CTCAATGGCA  
 1001 AGGAGTTCAA ATGCAGGGTC AACAGTGACG CTTTCCCTGC CCCCATCGAG  
 1051 AAAACCATCT CAAAACCAA AGGCAGACCG AAGGCTCCAC AGGTGTACAC  
 1101 CATTCCACCT CCAAGGAGC AGATGGCCAA GGATAAAGTC AGTCTGACCT  
 1151 GCATGATAAC AGACTTCTTC CCTGAAGACA T TACTGTGGA GTGGCAGTGG  
 1201 AATGGGCAGC CAGCGGAGAA CTACAAGAAC ACTCAGCCCA TCATGGACAC  
 1251 AGATGGCTCT TACTTCATCT ACAGCAAGCT CAATGTGCAG AAGAGCAACT  
 1301 GGGAGGCAGG AAATACTTTC ACCTGCTCTG TGTTACATGA GGGCCTGCAC  
 1351 AACCACCATA CTGAGAAGAG CCTCTCCAC TCTCCTGGTA AA (SEQ ID  
 NO:212)

Ab-13 se humanizó para generar Ab-14.

- 5 Las secuencias de las LC y HC del Anticuerpo 14 (también denominado en el presente documento Ab-14) son las siguientes:

Cadena Ligera de Ab-14

- 10 Secuencia de aminoácidos de la forma madura (péptido señal retirado) de la LC de Ab-14:

1 DIQLTQSPSF LSASVGDRVT ITCRASSSVT SSYLNWYQQK PGKAPKLLIY  
 51 STSNLASGVP SRFSGSGSGT EFTLTISLQ PEDFATYYCQ QYDFFPSTFG  
 101 GGTKVEIKRT VAAPSVFIFP PSDEQLKSGT ASVVCLLNNF YPREAKVQWK  
 151 VDNALQSGNS QESVTEQDSK DSTYLSSTL TLSKADYEKH KVYACEVTHQ  
 201 GLSSPVTKSF NRGEC (SEQ ID NO:213)

Secuencia de ácido nucleico que codifica la forma madura (péptido señal retirado) de la LC de Ab-14:

1 GACATCCAGC TGACCCAGAG CCCAGCTTC CTTTCCGCAT CCGTTGGTGA  
 51 CCGAGTAACA ATCACATGCC GCGCCTCATC TTCAGTTACA TCTTCTTATC  
 101 TTAATTGGTA TCAACAAAAA CCAGGAAAAG CACCTAAACT TCTTATATAC  
 151 TCTACATCTA ATCTCGCATC AGGAGTCCC TCTCGATTTT CAGGATCTGG  
 201 ATCAGGCACA GAATTTACAC TTACTIONATC ATCACTCCAA CCAGAAGACT  
 251 TCGCCACTTA TTACTIONCAA CAATACGATT TTTTCCAAG CACATTCGGA  
 301 GGAGGTACAA AAGTAGAAAT CAAGCGTACG GTGGCTGCAC CATCTGTCTT  
 351 CATCTTCCCG CCATCTGATG AGCAGTTGAA ATCTGGAACT GCCTCTGTTG  
 401 TGTGCCTGCT GAATAACTTC TATCCAGAG AGGCCAAAGT ACAGTGGAAG  
 451 GTGGATAACG CCCTCCAATC GGGTAACTCC CAGGAGAGTG TCACAGAGCA  
 501 GGACAGCAAG GACAGCACCT ACAGCCTCAG CAGCACCTG ACGCTGAGCA  
 551 AAGCAGACTA CGAGAAACAC AAAGTCTACG CCTGCGAAGT CACCCATCAG  
 601 GGCCTGAGCT CGCCCGTCAC AAAGAGCTTC AACAGGGGAG AGTGT (SEQ ID  
 NO:214)

Secuencia de aminoácidos de la LC de Ab-14 incluyendo el péptido señal:

1 MDMRVP AQLL GLLLLWLP GA RCDIQLTQSP SFLSASV GDR VTITCRASSS  
 51 VTSSYLNWYQ QKPGKAPKLL IYSTSNLASG VPSRFSGSGS GTEFTLTISS  
 101 LQPEDFATYY CQQYDFPST FGGGTKVEIK RTVAAPSVFI FPPSDEQLKS  
 151 GTASVCLLN NFYPREK VQ WKVDNALQSG NSQESVTEQD SKDSTYSLSS  
 5 201 TLTLKADYE KHKVYACEVT HQGLSSPVT K SFNRGEC (SEQ ID NO:215)

Secuencia de ácido nucleico de la LC de Ab-14 incluyendo la secuencia codificante del péptido señal:

1 ATGGACATGA GGGTCCCCGC TCAGCTCCTG GGGCTCCTGC TACTCTGGCT  
 51 CCCAGGTGCC AGATGTGACA TCCAGCTGAC CCAGAGCCCC AGCTTCCTTT  
 101 CCGCATCCGT TGGTGACCGA GTAACAATCA CATGCCGCGC CTCATCTTCA  
 151 GTTACATCTT CTTATCTTAA TTGGTATCAA CAAAACCAG GAAAAGCACC  
 201 TAAACTTCTT ATATACTCTA CATCTAATCT CGCATCAGGA GTTCCCTCTC  
 251 GATTTTCAGG ATCTGGATCA GGCACAGAAT TTACACTTAC TATATCATCA  
 301 CTCCAACCAG AAGACTTCGC CACTTATTAC TGCCAACAAT ACGATTTTTT  
 351 TCCAAGCACA TTCGGAGGAG GTACAAAAGT AGAAATCAAG CGTACGGTGG  
 401 CTGCACCATC TGTCTTCATC TTCCCGCCAT CTGATGAGCA GTTGAAATCT  
 451 GGAAGTGCCT CTGTTGTGTG CCTGCTGAAT AACTTCTATC CCAGAGAGGC  
 501 CAAAGTACAG TGGAAGGTGG ATAACGCCCT CCAATCGGGT AACTCCCAGG  
 551 AGAGTGTCAC AGAGCAGGAC AGCAAGGACA GCACCTACAG CCTCAGCAGC  
 601 ACCCTGACGC TGAGCAAAGC AACTACGAG AACACAAAG TCTACGCCTG  
 651 CGAAGTCAAC CATCAGGGCC TGAGCTCGCC CGTCACAAAG AGCTTCAACA  
 701 GGGGAGAGTG T (SEQ ID NO:216)

10

Cadena Pesada de Ab-14

Secuencia de aminoácidos de la forma madura (péptido señal retirado) de la HC de Ab-14:

1 EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT DYYMNWVRQA PGQRLEWMGD  
 51 INPYNDDTTY NHKFKGRVTI TRDTSASTAY MELSSLRSED TAVYYCARET  
 101 AVITTNAMDY WGQGTIVTVS SASTKGPSVF PLAPCSRSTS ESTAALGCLV  
 151 KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSNFGTQ  
 201 TYTCNVDHKP SNTKVDKTV RKCCVECPC PAPPVAGPSV FLFPPKPKDT  
 251 LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTF  
 301 RVVSVLTVVH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPA PIEKTISKTK GQPREPQVYT  
 351 LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQOPENN YKTPPMLDS  
 401 DGSFFLYSKL TVDKSRWQOG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPGK (SEQ ID  
 NO:217)

Secuencia de aminoácidos de la forma madura (péptido señal retirado) de la HC de Ab-14 sin lisina carboxilo-terminal:

5

1 EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT DYYMNWVRQA PGQRLEWMGD  
 51 INPYNDDTTY NHKFKGRVTI TRDTSASTAY MELSSLRSED TAVYYCARET  
 101 AVITTNAMDY WGQGTIVTVS SASTKGPSVF PLAPCSRSTS ESTAALGCLV  
 151 KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSNFGTQ  
 201 TYTCNVDHKP SNTKVDKTV RKCCVECPC PAPPVAGPSV FLFPPKPKDT  
 251 LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTF  
 301 RVVSVLTVVH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPA PIEKTISKTK GQPREPQVYT  
 351 LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQOPENN YKTPPMLDS  
 401 DGSFFLYSKL TVDKSRWQOG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPG (SEQ ID  
 NO:393)

Secuencia de ácido de nucleico que codifica la forma madura (péptido señal retirado) de la HC de Ab-14:

1 GAGGTGCAGC TGGTGCAGAG CGGCGCCGAG GTCAAGAAAC CTGGAGCAAG  
 51 CGTAAAGGTT AGTTGCAAAG CATCTGGATA CACATTTACC GACTACTACA  
 101 TGAATTGGGT ACGACAAGCC CCTGGACAAA GACTTGAATG GATGGGAGAC  
 151 ATTAACCCTT ATAACGACGA CACTACATAC AATCATAAAT TTAAAGGAAG  
 201 AGTTACAATT ACAAGAGATA CATCCGCATC AACCGCCTAT ATGGAACTTT  
 251 CCTCATTGAG ATCTGAAGAC ACTGCTGTTT ATTACTGTGC AAGAGAACT  
 301 GCCGTTATTA CTAATAACGC TATGGATTAC TGGGGTCAAG GAACCACTGT  
 351 TACCGTCTCT AGTGCCTCCA CCAAGGGCCC ATCGGTCTTC CCCCTGGCGC  
 401 CCTGCTCCAG GAGCACCTCC GAGAGCACAG CGGCCCTGGG CTGCCTGGTC  
 451 AAGGACTACT TCCCCGAACC GGTGACGGTG TCGTGGAACCT CAGGCGCTCT  
 501 GACCAGCGGC GTGCACACCT TCCAGCTGT CCTACAGTCC TCAGGACTCT  
 551 ACTCCCTCAG CAGCGTGGTG ACCGTGCCCT CCAGCAACTT CGGCACCCAG  
 601 ACCTACACCT GCAACGTAGA TCACAAGCCC AGCAACACCA AGGTGGACAA  
 651 GACAGTTGAG CGCAAATGTT GTGTCGAGTG CCCACCGTGC CCAGCACACC  
 701 CTGTGGCAGG ACCGTCAGTC TTCCTCTTCC CCCCAAACC CAAGGACACC  
 751 CTCATGATCT CCCGGACCCC TGAGGTCACG TCGGTGGTGG TGGACGTGAG  
 801 CCACGAAGAC CCCGAGGTCC AGTTCAACTG GTACGTGGAC GGCCTGGAGG  
 851 TGCATAATGC CAAGACAAAG CCACGGGAGG AGCAGTTCAA CAGCACGTTC  
 901 CGTGTGGTCA GCGTCCTCAC CGTTGTGCAC CAGGACTGGC TGAACGGCAA  
 951 GGAGTACAAG TGCAAGGTCT CCAACAAAGG CCTCCCAGCC CCCATCGAGA  
 1001 AAACCATCTC CAAAACCAA GGGCAGCCCC GAGAACCACA GGTGTACACC  
 1051 CTGCCCCCAT CCCGGGAGGA GATGACCAAG AACCAAGTCA GCCTGACCTG  
 1101 CCTGGTCAA GGCTTCTACC CCAGCGACAT CGCCGTGGAG TGGGAGAGCA  
 1151 ATGGGCAGCC GGAGAACAAC TACAAGACCA CACCTCCAT GCTGGACTCC  
 1201 GACGGCTCCT TCTTCTCTA CAGCAAGCTC ACCGTGGACA AGAGCAGGTG  
 1251 GCAGCAGGGG AACGTCTTCT CATGCTCCGT GATGCATGAG GCTCTGCACA  
 1301 ACCACTACAC GCAGAAGAGC CTCTCCCTGT CTCCGGGTAA A (SEQ ID  
 NO:218)

Secuencia de aminoácidos de la HC de Ab-14 incluyendo el péptido señal:

1 MDWTWRILFL VAAATGAHSE VQLVQSGAEV KKPGASVKVS CKASGYTFTD  
 51 YYMNWVRQAP GQRLEWMGDI NPYND DTTYN HKFKGRVTIT RDTSASTAYM  
 101 ELSSLRSEDV AVYYCARETA VITNAMDYW GQGTTVTVSS ASTKGPSVFP  
 151 LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSKV HTFPAVLQSS  
 201 GLYSLSSVVT VPSSNFGTQT YTCNVDHKPS NTKVDKTVR KCCVECPPCP  
 251 APPVAGPSVF LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVQFNWYVDG  
 301 VEVHNAKTKP REEQFNSTFR VVSVLTVVHQ DWLNGKEYKC KVS NKGLPAP  
 351 IEKTIKTKG QPREPQVYTL PPSREEMTKN QVSLTCLVKG FYP SDIAVEW  
 401 ESNGQPENNY KTT PMLDSD GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMHEA  
 451 LHNHYTQKSL SLSPGK (SEQ ID NO:219)

5

Secuencia de ácido nucleico de la HC de Ab-14 incluyendo la secuencia codificante del péptido señal:

1 ATGGA CTGGA CCTG GAGGAT CCTCTTCTTG GTGGCAGCAG CCACAGGAGC  
 51 CCACTCCGAG GTGCAGCTGG TGCAGAGCGG CGCCGAGGTC AAGAAACCTG  
 101 GAGCAAGCGT AAAGGTTAGT TGCAAAGCAT CTGGATACAC ATTTACCGAC  
 151 TACTA CATGA ATTGGGTACG ACAAGCCCCT GGACAAAGAC TTGAATGGAT  
 201 GGGAGACATT AACCCCTATA ACGACGACAC TACATACAAT CATAAATTTA  
 251 AAGGAAGAGT TACAATTACA AGAGATACAT CCGCATCAAC CGCCTATATG  
 301 GAACTTTCCT CATTGAGATC TGAAGACACT GCTGTTTATT ACTGTGCAAG  
 351 AGAAACTGCC GTTATTACTA CTAACGCTAT GGATTACTGG GGTCAAGGAA  
 401 CCACTGTTAC CGTCTCTAGT GCCTCCACCA AGGGCCCATC GGTCTTCCCC  
 451 CTGGCGCCCT GCTCCAGGAG CACCTCCGAG AGCACAGCGG CCCTGGGCTG  
 501 CCTGGTCAAG GACTACTTCC CCGAACCGGT GACGGTGTCTG TGGAACTCAG  
 551 GCGCTCTGAC CAGCGGCGTG CACACCTTCC CAGCTGTCCT ACAGTCCTCA  
 601 GGACTCTACT CCCTCAGCAG CGTGGTGACC GTGCCCTCCA GCAACTTCGG  
 651 CACCCAGACC TACACCTGCA ACGTAGATCA CAAGCCCAGC AACACCAAGG  
 701 TGGACAAGAC AGTTGAGCGC AAATGTTGTG TCGAGTGCCC ACCGTGCCCA  
 751 GCACCACCTG TGGCAGGACC GTCAGTCTTC CTCTTCCCCC CAAAACCCAA  
 801 GGACACCCTC ATGATCTCCC GGACCCCTGA GGTCACGTGC GTGGTGGTGG  
 851 ACGTGAGCCA CGAAGACCCC GAGGTCCAGT TCAACTGGTA CGTGGACGGC  
 901 GTGGAGGTGC ATAATGCCAA GACAAAGCCA CGGGAGGAGC AGTTCAACAG  
 951 CACGTTCCGT GTGGTCAGCG TCCTCACCGT TGTGCACCAG GACTGGCTGA  
 1001 ACGGCAAGGA GTACAAGTGC AAGGTCTCCA ACAAAGGCCT CCCAGCCCCC  
 1051 ATCGAGAAAA CCATCTCAA AACCAAAGGG CAGCCCCGAG AACCCACAGGT  
 1101 GTACACCCTG CCCCCATCCC GGGAGGAGAT GACCAAGAAC CAGGTCAGCC  
 1151 TGACCTGCCT GGTCAAAGGC TTCTACCCCA GCGACATCGC CGTGGAGTGG  
 1201 GAGAGCAATG GGCAGCCGGA GAACA ACTAC AAGACCACAC CTCCCATGCT  
 1251 GGACTCCGAC GGCTCCTTCT TCCTCTACAG CAAGCTCACC GTGGACAAGA  
 1301 GCAGGTGGCA GCAGGGGAAC GTCTTTCAT GCTCCGTGAT GCATGAGGCT  
 1351 CTGCACAACC ACTACACGCA GAAGAGCCTC TCCCTGTCTC CGGGTAAA  
 (SEQ ID NO:220)

Las secuencias de CDR en la región variable de la cadena pesada de Ab-14 son:

- 5 CDR-H1: DYYNIN (SEQ ID NO: 296)
- CDR-H2: DINPYNDDTTYNHKFKG (SEQ ID NO: 297)
- CDR-H3: ETAVTTINAMD (SEQ ID NO: 298)

10 Las secuencias de CDR de región variable de la cadena ligera de Ab-14 son:

- CDR-L1: RASSSVTSSYLN (SEQ ID NO: 284)
- CDR-L2: STSNLAS (SEQ ID NO: 285)
- CDR-L3: QQYDFFPST (SEQ ID NO: 286)

15 Dominios variables de Ab-14

Secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera de Ab-14 (sin secuencia señal):

1 DIQLTQSPSF LSASVGDRVT ITCRASSSVT SSYLNWYQOK PGKAPKLLIY  
 51 STSNLASGVP SRFSGSGSGT EFTLTSSLQ PEDFATYYCQ QYDFFPSTFG  
 101 GGTKVEIK (SEQ ID NO:380)

Secuencia de ADN del dominio variable de cadena ligera de Ab-14 (sin secuencia señal):

1 GACATCCAGC TGACCCAGAG CCCAGCTTC CTTTCCGCAT CCGTTGGTGA  
 51 CCGAGTAACA ATCACATGCC GCGCCTCATC TTCAGTTACA TCTTCTTATC  
 101 TTAATTGGTA TCAACAAAAA CCAGGAAAAG CACCTAAACT TCTTATATAC  
 151 TCTACATCTA ATCTCGCATC AGGAGTTCCC TCTCGATTTT CAGGATCTGG  
 201 ATCAGGCACA GAATTTACAC TTA CTATATC ATCACTCCAA CCAGAAGACT  
 251 TCGCCACTTA TTA CTGCCAA CAATACGATT TTTTCCAAG CACATTCGGA  
 301 GGAGGTACAA AAGTAGAAAT CAAG (SEQ ID NO:381)

Secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada de Ab-14 (sin secuencia señal):

1 EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT **DYYMNWVRQA** PGQRLEWMGD  
 51 **INPYNDDTTY NHKFKGRVTI TRDTSASTAY MELSSLRSED TAVYYCARET**  
 5 101 **AVITTNAMDY** WGQGTTVTVS S (SEQ ID NO:382)

Secuencia de ADN del dominio variable de cadena pesada de Ab-14 (sin secuencia señal):

1 GAGGTGCAGC TGGTGCAGAG CGGCGCCGAG GTCAAGAAAC CTGGAGCAAG  
 51 CGTAAAGGTT AGTTGCAAAG CATCTGGATA CACATTTACC GACTACTACA  
 101 TGAATTGGGT ACGACAAGCC CCTGGACAAA GACTTGAATG GATGGGAGAC  
 151 ATTAACCCTT ATAACGACGA CACTACATAC AATCATAAAT TTAAAGGAAG  
 201 AGTTACAATT ACAAGAGATA CATCCGCATC AACCGCCTAT ATGGAAC TTT  
 251 CCTCATTGAG ATCTGAAGAC ACTGCTGTTT ATTACTGTGC AAGAGAAACT  
 301 GCCGTTATTA CTA CTAACGC TATGGATTAC TGGGGTCAAG GAACCACTGT  
 10 351 TACCGTCTCT AGT (SEQ ID NO:383)

Ab-3 se humanizó para generar Ab-15.

Ab-15

15 Las secuencias de las LC y HC del Anticuerpo 15 (también denominado en el presente documento Ab-15) son las siguientes:

Cadena Ligera de Ab-15:

20 Secuencia de aminoácidos de la forma madura (péptido señal retirado) de la LC de Ab-15:

1 DIQMTQSPSS LSASVGDRVT **ITCSVSSTIS SNHLHWFQOK** PGKAPKSLIY  
 51 **GTSNLAGVP SRFSGSGSGT DFTLTISLQ PEDFATYYCQ QWSSYPLTFG**  
 101 **GGTKVEIKRT VAAPSVFIFP PSDEQLKSGT ASVVCLLNNF YPREAKVQWK**  
 151 **VDNALQSGNS QESVTEQDSK DSTYLSSTL TLSKADYEKH KVYACEVTHQ**  
 201 **GLSSPVTKSF NRGEC** (SEQ ID NO:221)

25 Secuencia de ácido nucleico que codifica la forma madura (péptido señal retirado) de la LC de Ab-15:

1 GACATCCAGA TGACCCAGTC TCCATCCTCC CTCTCAGCAT CCGTAGGGCGA  
 51 TAGAGTTACA ATAACATGCA GCGTATCATC AACTATATCA TCAAATCATC  
 101 TTCATTGGTT CCAACAGAAA CCCGGCAAAG CACCTAAATC ACTTATATAC  
 151 GGCACATCAA ATCTCGCATC AGGCGTTCCT TCAAGATTTT CAGGCTCTGG  
 201 CTCAGGCACC GACTTTACTC TTACAATATC CTCCCTCCAA CCCGAAGACT  
 251 TCGCAACCTA TTA CTGTCAA CAATGGTCCT CATATCCACT CACATTTGGC  
 301 GGCGGCACAA AAGTAGAAAT TAAACGTACG GTGGCTGCAÇ CATCTGTCTT  
 351 CATCTTCCCG CCATCTGATG AGCAGTTGAA ATCTGGA ACT GCCTCTGTTG  
 401 TGTGCCTGCT GAATAACTTC TATCCAGAG AGGCCAAAGT ACAGTGGAAG  
 451 GTGGATAACG CCCTCCAATC GGGTAACTCC CAGGAGAGTG TCACAGAGCA  
 501 GGACAGCAAG GACAGCACCT ACAGCCTCAG CAGCACCTG ACGCTGAGCA  
 551 AAGCAGACTA CGAGAAACAC AAAGTCTACG CCTGCGAAGT CACCCATÇAG  
 601 GGCCTGAGCT CGCCCGTCAC AAAGAGCTTC AACAGGGGAG AGTGT (SEQ ID  
 NO:222)

Secuencia de aminoácidos de la LC de Ab-15 incluyendo el péptido señal:

1 MDMRVPAQLL GLLLLWLRGA RCDIQMTQSP SLSASVGD R VTITCSVSST  
 51 ISSNHLHWFQ QKPGKAPKSL IYGTSNLASG VPSRFSGSGS GTDFTLTISS  
 101 LQPEDFATYY CQQWSSYPLT FGGGTKVEIK RTVAAPSVFI FPPSDEQLKS  
 151 GTASVVCLLN NFYPREKVVQ WKVDNALQSG NSQESVTEQD SKDSTYSLSS  
 201 TLTLKADYE KHKVYACEVT HQGLSSPVT K SFNRGEC (SEQ ID NO:223)

Secuencia de ácido nucleico de la LC de Ab-15 incluyendo la secuencia codificante del péptido señal:

1 ATGGACATGA GGGTCCCCGC TCAGCTCCTG GGGCTCCTGC TACTCTGGCT  
 51 CCGAGGTGCC AGATGTGACA TCCAGATGAC CCAGTCTCCA TCCTCCCTCT  
 101 CAGCATCCGT AGGCGATAGA GTTACAATAA CATGCAGCGT ATCATCAACT  
 151 ATATCATCAA ATCATCTTCA TTGGTTCCAA CAGAAACCCG GCAAAGCACC  
 201 TAAATCACTT ATATACGGCA CATCAAATCT CGCATCAGGC GTTCCTTCAA  
 251 GATTTTCAGG CTCTGGCTCA GGCACCGACT TTA CTCTTAC AATATCCTCC  
 301 CTCCAACCCG AAGACTTCGC AACCTATTAC TGTCAACAAT GGTCTCATA  
 351 TCCACTCACA TTTGGCGGCG GCACAAAAGT AGAAATTA A CGTACGGTGG  
 401 CTGCACCATC TGTCTTCATC TTCCCGCCAT CTGATGAGCA GTTGAAATCT  
 451 GGA ACTGCCT CTGTTGTGTG CCTGCTGAAT AACTTCTATC CCAGAGAGGC  
 501 CAAAGTACAG TGGAAGGTGG ATAACGCCCT CCAATCGGGT AACTCCCAGG  
 551 AGAGTGTCAC AGAGCAGGAC AGCAAGGACA GCACCTACAG CCTCAGCAGC  
 601 ACCCTGACGC TGAGCAAAGC AGACTACGAG AACACAAAG TCTACGCCTG  
 651 CGAAGTCACC CATCAGGGCC TGAGCTCGCC CGTCACAAAG AGCTTCAACA  
 701 GGGGAGAGTG T (SEQ ID NO:224)

Cadena Pesada de A-15

Secuencia de aminoácidos de la forma madura (péptido señal retirado) de la HC de Ab-15:

1 EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASDFNIK ~~DFYLHWV~~RQA PGQGLEWIGR  
 51 IDPENGDTLY DPKFQDKVTM TTDSTSTAY MELRSLRSDD TAVYYCAREA  
 101 DYFHDGTSYW YFDVWGRGTL VTVSSASTKG PSVFPLAPCS RSTSESTAAL  
 151 GCLVKDYFPE PVTVSWNSGA LTSGVHTFPA VLQSSGLYSL SSVVTVPSSN  
 201 FGTQTYTCNV DHKPSNTKVD KTVKRCCKVE CPPCPAPPVA GPSVFLFPPK  
 251 PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVQFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQF  
 301 NSTFRVSVL TVVHQDWLNG KEYKCKVSNK GLPAPIEKTI SKTKGQPREP  
 351 QVYTLPPSRE EMTKNQVSLT CLVKGFYPSD LAVEWESNGQ PENNYKTPP  
 401 MLDSDGFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG  
 451 K (SEQ ID NO:225)

Secuencia de aminoácidos de la forma madura (péptido señal retirado) de la HC de Ab-15 sin lisina carboxilo-terminal:

5  
 1 EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASDFNIK ~~DFYLHWV~~RQA PGQGLEWIGR  
 51 IDPENGDTLY DPKFQDKVTM TTDSTSTAY MELRSLRSDD TAVYYCAREA  
 101 DYFHDGTSYW YFDVWGRGTL VTVSSASTKG PSVFPLAPCS RSTSESTAAL  
 151 GCLVKDYFPE PVTVSWNSGA LTSGVHTFPA VLQSSGLYSL SSVVTVPSSN  
 201 FGTQTYTCNV DHKPSNTKVD KTVKRCCKVE CPPCPAPPVA GPSVFLFPPK  
 251 PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVQFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQF  
 301 NSTFRVSVL TVVHQDWLNG KEYKCKVSNK GLPAPIEKTI SKTKGQPREP  
 351 QVYTLPPSRE EMTKNQVSLT CLVKGFYPSD LAVEWESNGQ PENNYKTPP  
 401 MLDSDGFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG  
 451 (SEQ ID NO:394)

Secuencia de ácido nucleico que codifica la forma madura (péptido señal retirado) de la HC de Ab-15:

10 1 GAGGTGCAGC TGGTGCAGTC TGGGGCTGAG GTGAAGAAGC CTGGGGCCTC

51 AGTGAAGGTC TCCTGCAAGG CTTCTGACTT CAACATTA AAA GACTTCTATC  
 101 TACTACTGGGT GCGACAGGCC CCTGGACAAG GGCTTGAGTG GATTGGAAGG  
 151 ATTGATCCTG AGAATGGTGA TACTTTATAT GACCCGAAGT TCCAGGACAA  
 201 GGTCACCATG ACCACAGACA CGTCCACCAG CACAGCCTAC ATGGAGCTGA  
 251 GGAGCCTGAG ATCTGACGAC ACGGCCGTGT ATTACTGTGC GAGAGAGGCG  
 301 GATTATTTCC ACGATGGTAC CTCCTACTGG TACTTCGATG TCTGGGGCCG  
 351 TGGCACCTG GTCACCGTCT CTAGTGCCTC CACCAAGGGC CCATCGGTCT  
 401 TCCCCCTGGC GCCCTGCTCC AGGAGCACCT CCGAGAGCAC AGCGGCCCTG  
 451 GGCTGCCTGG TCAAGGACTA CTTCCCCGAA CCGGTGACGG TGTCGTGGAA  
 501 CTCAGGCGCT CTGACCAGCG GCGTGCACAC CTTCCAGCT GTCCTACAGT  
 551 CCTCAGGACT CTACTCCCTC AGCAGCGTGG TGACCGTGCC CTCCAGCAAC  
 601 TTCGGCACCC AGACCTACAC CTGCAACGTA GATCACAAGC CCAGCAACAC  
 651 CAAGGTGGAC AAGACAGTTG AGCGCAAATG TTGTGTCGAG TGCCCACCGT  
 701 GCCCAGCACC ACCTGTGGCA GGACCGTCAG TCTTCTCTT CCCCCAAA  
 751 CCCAAGGACA CCCTCATGAT CTCCCGGACC CCGTGGTCA CGTGCCTGGT  
 801 GGTGGACGTG AGCCACGAAG ACCCCGAGGT CCAGTTCAAC TGGTACGTGG  
 851 ACGGCGTGGA GGTGCATAAT GCCAAGACAA AGCCACGGGA GGAGCAGTTC  
 901 AACAGCACGT TCCGTGTGGT CAGCGTCTC ACCGTTGTGC ACCAGGACTG  
 951 GCTGAACGGC AAGGAGTACA AGTGCAAGGT CTCCAACAAA GGCCTCCCAG  
 1001 CCCCATCGA GAAAACCATC TCCAAAACCA AAGGGCAGCC CCGAGAACCA  
 1051 CAGGTGTACA CCCTGCCCCC ATCCCGGGAG GAGATGACCA AGAACCAGGT  
 1101 CAGCCTGACC TGCCTGGTCA AAGGCTTCTA CCCAGCGAC ATCGCCGTGG  
 1151 AGTGGGAGAG CAATGGGCAG CCGGAGAACA ACTACAAGAC CACACCTCCC  
 1201 ATGCTGGACT CCGACGGCTC CTTCTTCTC TACAGCAAGC TCACCGTGGA  
 1251 CAAGAGCAGG TGGCAGCAGG GGAACGTCTT CTCATGCTCC GTGATGCTG  
 1301 AGGCTCTGCA CAACCACTAC ACGCAGAAGA GCCTCTCCCT GTCTCCGGGT  
 1351 AAA (SEQ ID NO:226)

Secuencia de aminoácidos de la HC de Ab-15 incluyendo el péptido señal:

1 MDWTWRILFL VAAATGAHSE VQLVQSGAEV KKPGASVKVS CKASDFNIKD  
 51 FYLHWVRQAP GQGLEWIGRI DPENGD TLYD PKFQDKVTMT TDTSTSTAYM  
 101 ELRSLRSDDT AVYYCAREAD YFHDGTSYWY FDVWGRGTLV TVSSASTKGP  
 151 SVFPLAPCSR STSESTAALG CLVKDYFPEP VTVSWNSGAL TSGVHTFPAV  
 201 LQSSGLYSLS SVVTVPSNF GTQTYTCNVD HKPSNTKVDK TVERKCCVEC  
 251 PPCPAPPVAG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVQFNW  
 301 YVDGVEVHNA KTKPREEQFN STFRVVS VLT VVHQDWLNGK EYKCKVSNKG  
 351 LPAPIEKTIS KTKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI  
 401 AVEWESNGQP ENNYKTTTPM LDSDSGFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFCSSV  
 5 451 MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO:227)

Secuencia de ácido nucleico de la HC de Ab-15 incluyendo la secuencia codificante del péptido señal:

1 ATGGACTGGA CCTGGAGGAT CCTCTTCTTG GTGGCAGCAG CCACAGGAGC  
 51 CCACTCCGAG GTGCAGCTGG TGCAGTCTGG GGCTGAGGTG AAGAAGCCTG  
 101 GGGCCTCAGT GAAGGTCTCC TGCAAGGCTT CTGACTTCAA CATTAAAGAC  
 151 TTCTATCTAC ACTGGGTGCG ACAGGCCCTT GGACAAGGGC TTGAGTGGAT  
 201 TGGAAAGGATT GATCCTGAGA ATGGTGATAC TTTATATGAC CCGAAGTTCC  
 251 AGGACAAGGT CACCATGACC ACAGACACGT CCACCAGCAC AGCCTACATG  
 301 GAGCTGAGGA GCCTGAGATC TGACGACACG GCCGTGTATT ACTGTGCGAG  
 351 AGAGGCGGAT TATTTCCACG ATGGTACCTC CTACTGGTAC TTCGATGTCT  
 401 GGGGCCGTGG CACCCTGGTC ACCGTCTCTA GTGCCTCCAC CAAGGGCCCA  
 451 TCGGTCTTCC CCCTGGCGCC CTGCTCCAGG AGCACCTCCG AGAGCACAGC  
 501 GGCCCTGGGC TGCCTGGTCA AGGACTACTT CCCCGAACCG GTGACGGTGT  
 551 CGTGGAAGTC AGGCGCTCTG ACCAGCGGCG TGCACACCTT CCCAGCTGTC  
 601 CTACAGTCTT CAGGACTCTA CTCCCTCAGC AGCGTGGTGA CCGTGCCCTC  
 651 CAGCAACTTC GGCACCCAGA CCTACACCTG CAACGTAGAT CACAAGCCCA  
 701 GCAACACCAA GGTGGACAAG ACAGTTGAGC GCAAATGTTG TGTCGAGTGC  
 751 CCACCGTGCC CAGCACACC TGTGGCAGGA CCGTCAGTCT TCCTCTTCCC  
 801 CCCAAAACCC AAGGACACCC TCATGATCTC CCGGACCCCT GAGGTCAQGT  
 851 GCGTGGTGGT GGACGTGAGC CACGAAGACC CCGAGGTCCA GTTCAACTGG  
 901 TACGTGGACG GCGTGGAGGT GCATAATGCC AAGACAAAGC CACGGGAGGA  
 951 GCAGTTCAAC AGCACGTTCC GTGTGGTCAG CGTCCTCACC GTTGTGCACC  
 1001 AGGACTGGCT GAACGGCAAG GAGTACAAGT GCAAGGTCTC CAACAAAGGC  
 1051 CTCCCAGCCC CCATCGAGAA AACCATCTCC AAAACCAAAG GGCAGCCCCG  
 1101 AGAACCACAG GTGTACACCC TGCCCCATC CCGGGAGGAG ATGACCAAGA  
 1151 ACCAGGTCAG CCTGACCTGC CTGGTCAAAG GCTTCTACCC CAGCGACATC  
 1201 GCCGTGGAGT GGGAGAGCAA TGGGCAGCCG GAGAACAAC ACAAGACCAC  
 1251 ACCTCCCATG CTGGACTCCG ACGGCTCCTT CTTCTCTAC AGCAAGCTCA  
 1301 CCGTGGACAA GAGCAGGTGG CAGCAGGGGA ACGTCTTCTC ATGCTCCGTG  
 1351 ATGCATGAGG CTCTGCACAA CCACTACACG CAGAAGAGCC TCTCCCTGTC  
 1401 TCCGGGTA AAA (SEQ ID NO:228)

Las secuencias de CDR en la región variable de la cadena pesada de Ab-15 son:

- 5 CDR-H1: DFYLH (SEQ ID NO: 290)
- CDR-H2: RIDPENGDTLYDPKFQD (SEQ ID NO: 291)
- CDR-H3: EADYEHDGTSYWYPDV (SEQ ID NO: 292)

10 Las secuencias de CDR de región variable de la cadena ligera de Ab-15 son:

- CDR-L1: SVSSTTSSNHLH (SEQ ID NO: 278)
- CDR-L2: GTSNLAS (SEQ ID NO: 279)
- CDR-L3: QWSSYPLT (SEQ ID NO: 280)

15 Dominios variables de Ab-15

Secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera de Ab-15 (sin secuencia señal):

1 DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITC~~SVSSTIS~~ SN~~HE~~HWFQOK PGKAPKSLIY  
 51 ~~GTSNLAS~~GVPSRFSGSGSGT DFTLTISSLQ PEDFATYYCQ ~~QWSSYPLT~~TFG  
 20 101 GGTKVEIK (SEQ ID NO:384)

Secuencia de ADN de dominio variable de cadena ligera de Ab-15 (sin secuencia señal):

1 GACATCCAGA TGACCCAGTC TCCATCCTCC CTCTCAGCAT CCGTAGGCCGA  
 51 TAGAGTTACA ATAACATGCA GCGTATCATC AACTATATCA TCAAATCATC  
 101 TTCATTGGTT CCAACAGAAA CCGGCAAAG CACCTAAATC ACTTATATAC  
 151 GGCACATCAA ATCTCGCATC AGGCGTTCCT TCAAGATTTT CAGGCTCTGG  
 201 CTCAGGCACC GACTTTACTC TTACAATATC CTCCCTCCAA CCCGAAGACT  
 251 TCGCAACCTA TTA CTGTCAA CAATGGTCCT CATATCCACT CACATTTGGC  
 301 GCGGCACAA AAGTAGAAAT TAAA (SEQ ID NO:385)

5

Secuencia de aminoácidos de dominio variable de cadena pesada de Ab-15 (sin secuencia señal):

1 EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASDFNIK DFYLHWV RQA PGQGLEWIGR  
 51 DPENGDTLY DPKFQDKVTM TTD TSTSTAY MELRSLRSDD TAVYYCAREA  
 101 DYFHDGTSYW YFDVWGRGTL VTVSS (SEQ ID NO:386)

10 Secuencia de ADN de dominio variable de cadena pesada de Ab-15 (sin secuencia señal):

1 GAGGTGCAGC TGGTGCAGTC TGGGGCTGAG GTGAAGAAGC CTGGGGCCTC  
 51 AGTGAAGGTC TCCTGCAAGG CTTCTGACTT CAACATTAAA GACTTCTATC  
 101 TACTACTGGGT GCGACAGGCC CCTGGACAAG GGCTTGAGTG GATTGGAAGG  
 151 ATTGATCCTG AGAATGGTGA TACTTTATAT GACCCGAAGT TCCAGGACAA  
 201 GGTCACCATG ACCACAGACA CGTCCACCAG CACAGCCTAC ATGGAGCTGA  
 251 GGAGCCTGAG ATCTGACGAC ACGGCCGTGT ATTACTGTGC GAGAGAGGCG  
 301 GATTATTTCC ACGATGGTAC CTCTACTGG TACTTCGATG TCTGGGGCCG  
 351 TGGCACCTG GTCACCGTCT CTAGT (SEQ ID NO:387)

Ab-11 se humanizó para generar Ab-16.

15

Ab-16

Las secuencias de las LC y HC del Anticuerpo 16 (también denominado en el presente documento Ab-16) son las siguientes:

20

Cadena Ligera de Ab-16

Secuencia de aminoácidos de la forma madura (péptido señal retirado) de la LC de Ab-16:

1 DIQLTQSPSF LSASVGD RVT ITCRASSSIS YIHWYQQKPG KAPKLLIYAT  
 51 SNLASGVPSR FSGSGSGTEF TLTISSLQPE DFATYYCQQW SSDELTFGGG  
 101 TKVEIKRTVA APSVFIFPPS DEQLKSGTAS VVCLLNNFYP REAKVQWKVD  
 151 NALQSGNSQE SVTEQDSKDS TYSLSSTLTL SKADYEKHKV YACEVTHQGL  
 201 SSPVTKSFNR GEC (SEQ ID NO:229)

25

Secuencia de ácido nucleico que codifica la forma madura (péptido señal retirado) de la LC de Ab-16:

1 GACATCCAGT TGACCCAGTC TCCATCCTTC CTGTCTGCAT CTGTAGGAGA  
 51 CAGAGTCACC ATCACTTGCA GGGCCAGCTC AAGTATAAGT TACATACACT  
 101 GGTATCAGCA AAAACCAGGG AAAGCCCCTA AGCTCCTGAT CTATGCCACA  
 151 TCCAACCTGG CTTCTGGGGT CCCATCAAGG TTCAGCGGCA GTGGATCTGG  
 201 GACAGAATTC ACTCTCACAA TCAGCAGCCT GCAGCCTGAA GATTTTGCAA  
 251 CTTATTACTG TCAGCAGTGG AGTAGTGACC CACTCACGTT CGGCGGAGGG  
 301 ACCAAGGTGG AGATCAAACG TACGGTGGCT GCACCATCTG TCTTCATCTT  
 351 CCCGCCATCT GATGAGCAGT TGAAATCTGG AACTGCCTCT GTTGTGTGCC  
 401 TGCTGAATAA CTTCTATCCC AGAGAGGCCA AAGTACAGTG GAAGGTGGAT  
 451 AACGCCCTCC AATCGGGTAA CTCCCAGGAG AGTGTCACAG AGCAGGACAG  
 501 CAAGGACAGC ACCTACAGCC TCAGCAGCAC CCTGACGCTG AGCAAAGCAG  
 551 ACTACGAGAA ACACAAAGTC TACGCCTGCG AAGTCACCCA TCAGGGCCTG  
 601 AGCTCGCCCG TCACAAAGAG CTTCAACAGG GGAGAGTGT (SEQ ID NO:230)

Secuencia de aminoácidos de la LC de Ab-16 incluyendo el péptido señal:

5 1 MDMRVPAQLL GLLLLWLPGA RCDIQLTQSP SFLSASVGDR VTITCRASSS  
 51 ISYIHWYQQK PGKAPKLLIY ATSNLASGVP SRFSGSGSGT EFTLTISLQ  
 101 PEDFATYYCQ QWSSDPLTFG GGTKVEIKRT VAAPSVFIFP PSDEQLKSGT  
 151 ASVVCLLNNF YPREAKVQWK VDNALQSGNS QESVTEQDSK DSTYLSSTL  
 201 TLSKADYEKH KVYACEVTHQ GLSSPVTKSF NRGEC (SEQ ID NO:231)

Secuencia de ácido nucleico de la LC de Ab-16 incluyendo la secuencia codificante del péptido señal:

1 ATGGACATGA GGGTCCCCGC TCAGCTCCTG GGGCTCCTGC TGCTCTGGCT  
 51 CCCAGGTGCC AGATGTGACA TCCAGTTGAC CCAGTCTCCA TCCTTCCTGT  
 101 CTGCATCTGT AGGAGACA GA GTCACCATCA CTTGCAGGGC CAGCTCAAGT  
 151 ATAAGTTACA TACTACTGGTA TCAGCAAAAA CCAGGGAAAG CCCCTAAGCT  
 201 CCTGATCTAT GCCACATCCA ACCTGGCTTC TGGGGTCCA TCAAGGTTC A  
 251 GCGGCAGTGG ATCTGGGACA GAATTCAC TCACAATCAG CAGCCTGCAG  
 301 CCTGAAGATT TTGCAACTTA TTA CTGTCAG CAGTGGAGTA GTGACCCACT  
 351 CACGTTTCGGC GGAGGGACCA AAGTGGAGAT CAAACGTACG GTGGCTGCAC  
 401 CATCTGTCTT CATCTTCCCG CCATCTGATG AGCAGTTGAA ATCTGGAAC T  
 451 GCCTCTGTTG TGTGCCTGCT GAATAACTTC TATCCCAGAG AGGCCAAAGT  
 501 ACAGTGGAAG GTGGATAACG CCCTCCAATC GGGTAACTCC CAGGAGAGTG  
 551 TCACAGAGCA GGACAGCAAG GACAGCACCT ACAGCCTCAG CAGCACCCCTG  
 601 ACGCTGAGCA AAGCAGACTA CGAGAAACAC AAAGTCTACG CCTGCGAAGT  
 651 CACCCATCAG GGCCTGAGCT CGCCCGTCAC AAAGAGCTTC AACAGGGGAG  
 10 701 AGTGT (SEQ ID NO:232)

Cadena Pesada de Ab-16

Secuencia de aminoácidos de la forma madura (péptido señal retirado) de la HC de Ab-16:

15

1 EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGFDIKDY~~YH~~WVRQA PGQGLEWIGR  
 51 VDPDNGETEF APKFPGKVTM TTDTSISTAY MELSRLRSDD TAVYYCARED  
 101 YDGT~~Y~~TWFPY WGQGLTVTVS SASTKGPSVF PLAPCSRSTS ESTAALGCLV  
 151 KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSNFGTQ  
 201 TYTCNVDHKP SNTKVDK~~T~~VE RKCCVEC~~P~~PPC PAPPVAGPSV FLFPPKPKDT  
 251 LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTF  
 301 RVVSVLTVVH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPA PIEKTISKTK GQPREPQVYT  
 351 LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTPPMLDS  
 401 DGSFFLYSKL TVDKSRWQOG NVFSCSV~~M~~H~~E~~ ALHNHYTQKS LSLSPGK (SEQ ID  
 NO:233)

5 Secuencia de aminoácidos de la forma madura (péptido señal retirado) de la HC de Ab-16 sin lisina carboxilo-terminal:

1 EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGFDIKDY~~YH~~WVRQA PGQGLEWIGR  
 51 VDPDNGETEF APKFPGKVTM TTDTSISTAY MELSRLRSDD TAVYYCARED  
 101 YDGT~~Y~~TWFPY WGQGLTVTVS SASTKGPSVF PLAPCSRSTS ESTAALGCLV  
 151 KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSNFGTQ  
 201 TYTCNVDHKP SNTKVDK~~T~~VE RKCCVEC~~P~~PPC PAPPVAGPSV FLFPPKPKDT  
 251 LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTF  
 301 RVVSVLTVVH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPA PIEKTISKTK GQPREPQVYT  
 351 LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTPPMLDS  
 401 DGSFFLYSKL TVDKSRWQOG NVFSCSV~~M~~H~~E~~ ALHNHYTQKS LSLSPG (SEQ ID  
 NO:395)

10 Secuencia de ácido nucleico que codifica la forma madura (péptido señal retirado) de la HC de Ab-16:

1 GAGGTGCAGC TGGTGCAGTC TGGGGCTGAG GTGAAGAAGC CTGGGGCCTC  
 51 AGTGAAGGTC TCCTGCAAGG CTTCTGGATT CGACATTAAG GACTACTATA  
 101 TACTACTGGGT GCGACAGGCC CCTGGACAAG GGCTTGAGTG GATCGGAAGG  
 151 GTTGATCCTG ACAATGGTGA GACTGAATTT GCCCCGAAGT TCCCGGGCAA  
 201 GGTCACCATG ACCACAGACA CGTCCATCAG CACAGCCTAC ATGGAGCTGA  
 251 GCAGGCTGAG ATCTGACGAC ACGGCCGTGT ATTAETGTGC GAGAGAAGAC  
 301 TACGATGGTA CCTACACCTG GTTTCCTTAT TGGGGCCAAG GGACTCTGGT  
 351 CACCGTCTCT AGTGCCTCCA CCAAGGGCCC ATCGGTCTTC CCCCTGGCGC  
 401 CCTGCTCCAG GAGCACCTCC GAGAGCACAG CGGCCCTGGG CTGCCTGGTC  
 451 AAGGACTACT TCCCGAACC GGTGACGGTG TCGTGGAAC T CAGGCGCTCT  
 501 GACCAGCGGC GTGCACACCT TCCAGCTGT CCTACAGTCC TCAGGACTCT  
 551 ACTCCCTCAG CAGCGTGGTG ACCGTGCCCT CCAGCAACTT CGGCACCCAG  
 601 ACCTACACCT GCAACGTAGA TCACAAGCCC AGCAACACCA AGGTGGACAA  
 651 GACAGTTGAG CGCAAATGTT GTGTGAGTG CCCACCGTGC CCAGCACAC  
 701 CTGTGGCAGG ACCGTCAGTC TTCCTCTTCC CCCAAAAC CAAGGACACC  
 751 CTCATGATCT CCCGGACCCC TGAGGTCACG TCGGTGGTGG TGGACGTGAG  
 801 CCACGAAGAC CCCGAGGTCC AGTTCAACTG GTACGTGGAC GGCCTGGAGG  
 851 TGCATAATGC CAAGACAAAG CCACGGGAGG AGCAGTCAA CAGCACGTTT  
 901 CGTGTGGTCA GCGTCCTCAC CGTTGTGCAC CAGGACTGGC TGAACGGCAA  
 951 GGAGTACAAG TGCAAGGTCT CCAACAAAGG CCTCCCAGCC CCCATCGAGA  
 1001 AAACCATCTC CAAAACCAA GGGCAGCCCC GAGAACCACA GGTGTACACC  
 1051 CTGCCCCCAT CCCGGGAGGA GATGACCAAG AACCAGGTCA GCCTGACCTG  
 1101 CCTGGTCAAA GGCTTCTACC CCAGCGACAT CGCCGTGGAG TGGGAGAGCA  
 1151 ATGGGCAGCC GGAGAACAAC TACAAGACCA CACCTCCCAT GCTGGACTCC  
 1201 GACGGCTCCT TCTTCTCTA CAGCAAGCTC ACCGTGGACA AGAGCAGGTG  
 1251 GCAGCAGGGG AACGTCTTCT CATGCTCCGT GATGCATGAG GCTCTGCACA  
 1301 ACCACTACAC GCAGAAGAGC CTCTCCCTGT CTCCGGGTAA A (SEQ ID  
 NO:234)

Secuencia de aminoácidos de la HC de Ab-16 incluyendo el péptido señal:

1 MDWTWRILFL VAAATGAHSE VQLVQSGAEV KKPGASVKVS CKASGFDIKD  
 51 YYIHWVRQAP GQGLEWIGRV DPDNGETEF A PKFPGKVTMT TDTSISTAYM  
 101 ELSRLRSDDT AVYYCAREDY DGTYTWFYVW GQGLVTVSS ASTKGPSVFP  
 151 LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSQV HTPAVLQSS  
 201 GLYSLSSVVT VPSSNFGTQT YTCNVDHKPS NTKVDKTVR KCCVECPPCP  
 251 APPVAGPSVF LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVQFNWYVDG  
 301 VEVHNAKTKP REEQFNSTFR VVSVLTVVHQ DWLNGKEYKC KVS NKGLPAP  
 351 IEKTISKTKG QPREPQVYTL PPSREEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW  
 401 ESNGQPENNY KTTTPMLDSD GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMHEA  
 451 LHNHYTQKSL SLSPGK (SEQ ID NO:235)

5

Secuencia de ácido nucleico de la HC de Ab-16 incluyendo la secuencia codificante del péptido señal:

1 ATGGACTGGA CCTGGAGGAT CCTCTTCTTG GTGGCAGCAG CCACAGGAGC  
 51 CCACTCCGAG GTGCAGCTGG TGCAGTCTGG GGCTGAGGTG AAGAAGCCTG  
 101 GGGCCTCAGT GAAGGTCTCC TGCAAGGCTT CTGGATTCTGA CATTAAAGGAC  
 151 TACTATATAC ACTGGGTGCG ACAGGCCCTT GGACAAGGGC TTGAGTGGAT  
 201 CGGAAGGGTT GATCCTGACA ATGGTGAGAC TGAATTTGCC CCGAAGTTCC  
 251 CGGGCAAGGT CACCATGACC ACAGACACGT CCATCAGCAC AGCCTACATG  
 301 GAGCTGAGCA GGCTGAGATC TGACGACACG GCCGTGTATT ACTGTGCGAG  
 351 AGAAGACTAC GATGGTACCT ACACCTGGTT TCCTTATTGG GGCCAAGGGA  
 401 CTCTGGTCAC CGTCTCTAGT GCCTCCACCA AGGGCCCATC GGTCTTCCCC  
 451 CTGGCGCCCT GCTCCAGGAG CACCTCCGAG AGCACAGCGG CCCTGGGCTG  
 501 CCTGGTCAAG GACTACTTCC CCGAACCGGT GACGGTGTCT TGGAAGTCTAG  
 551 GCGCTCTGAC CAGCGGCGTG CACACCTTCC CAGCTGTCTT ACAGTCTCTA  
 601 GGAAGTCTACT CCCTCAGCAG CGTGGTGACC GTGCCCTCCA GCAACTTCTGG  
 651 CACCCAGACC TACACCTGCA ACGTAGATCA CAAGCCCAGC AACACCAAGG  
 701 TGGACAAGAC AGTTGAGCGC AAATGTTGTG TCGAGTGCCC ACCGTGCCCA  
 751 GCACCACCTG TGGCAGGACC GTCAGTCTTC CTCTTCCCCC CAAAACCCAA  
 801 GGACACCCTC ATGATCTCCC GGACCCCTGA GGTCACGTGC GTGGTGGTGG  
 851 ACGTGAGCCA CGAAGACCCC GAGGTCCAGT TCAACTGGTA CGTGGACGGC  
 901 GTGGAGGTGC ATAATGCCAA GACAAAGCCA CGGGAGGAGC AGTTCAACAG  
 951 CACGTTCCGT GTGGTCAGCG TCCTCACCGT TGTGCACCAG GACTGGCTGA  
 1001 ACGGCAAGGA GTACAAGTGC AAGGTCTCCA ACAAAGGCCT CCCAGCCCCC  
 1051 ATCGAGAAAA CCATCTCCAA AACCAAAGGG CAGCCCCGAG AACACAGGT  
 1101 GTACACCCTG CCCCATCCC GGGAGGAGAT GACCAAGAAC CAGGTACGCC  
 1151 TGACCTGCCT GGTCAAAGGC TTCTACCCCA GCGACATCGC CGTGGAGTGG  
 1201 GAGAGCAATG GGCAGCCGGA GAACAACACTAC AAGACCACAC CTCCCATGCT  
 1251 GGAAGTCCGAC GGCTCCTTCT TCCTCTACAG CAAGCTCACC GTGGACAAGA  
 1301 GCAGGTGGCA GCAGGGGAAC GTCTTCTCAT GCTCCGTGAT GCATGAGGCT  
 1351 CTGCACAACC ACTACACGCA GAAGAGCCTC TCCCTGTCTC CGGGTAAA (SEQ  
 ID NO:236)

Las secuencias de CDR en la región variable de la cadena pesada de Ab-16 son:

- 5 CDR-H1: DYYMH (SEQ ID NO: 293)  
 CDR-H2: RVDPDNGETEFAPKFPK (SEQ ID NO: 294)  
 CDR-H3: EDYDGYTWFPY (SEQ ID NO: 295)

Las secuencias de CDR de región variable de la cadena ligera de Ab-16 son:

- 10 CDR-L1: RASSSISYIH (SEQ ID NO: 281)  
 CDR-L2: ATSNLAS (SEQ ID NO: 282)  
 CDR-L3: QQWSSDPLT (SEQ ID NO: 283)

15 Dominios variables de Ab-16

Secuencia de aminoácidos de dominio variable de cadena ligera de Ab-16 (sin secuencia señal):

1 DIQLTQSPSF LSASVGDRVT ITCRASSSIS YIHWYQQKPG KAPKLLIYAT  
 51 SNLASGVPSR FSGSGSGTEF TLTISLQPE DFATYYCQQW SSDPLTFGGG  
 101 TKVEIK (SEQ ID NO:388)

- 20 Secuencia de ADN de dominio variable de cadena ligera de Ab-16 (sin secuencia señal):

1 GACATCCAGT TGACCCAGTC TCCATCCTTC CTGTCTGCAT CTGTAGGAGA  
 51 CAGAGTCACC ATCACTTGCA GGGCCAGCTC AAGTATAAGT TACATACACT  
 101 GGTATCAGCA AAAACCAGGG AAAGCCCCTA AGCTCCTGAT CTATGCCACA  
 151 TCCAACCTGG CTTCTGGGGT CCCATCAAGG TTCAGCGGCA GTGGATCTGG  
 201 GACAGAATTC ACTCTCACAA TCAGCAGCCT GCAGCCTGAA GATTTTGCAA  
 251 CTTATTACTG TCAGCAGTGG AGTAGTGACC CACTCACGTT CGGCGGAGGG  
 301 ACCAAGGTGG AGATCAAA (SEQ ID NO:389)

Secuencia de aminoácidos de dominio variable de cadena pesada de Ab-16 (sin secuencia señal):

1 EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGFDIKDYH WVRQA PGQGLEWIGR  
 51 VDRDNGETEF APKFPGKVTM TTDTSISTAY MELSR LRSDD TAVVYCARED  
 101 YDGT YTWEPY WGQGLVTVS S (SEQ ID NO:390)

Secuencia de ADN de dominio variable de cadena pesada de Ab-16 (sin secuencia señal):

1 GAGGTGCAGC TGGTGCAGTC TGGGGCTGAG GTGAAGAAGC CTGGGGCCTC  
 51 AGTGAAGGC TCCTGCAAGG CTTCTGGATT CGACATTAAG GACTACTATA  
 101 TACTACTGGGT GCGACAGGCC CCTGGACAAG GGCTTGAGTG GATCGGAAGG  
 151 GTTGATCCTG ACAATGGTGA GACTGAATTT GCCCCGAAGT TCCCGGGCAA  
 201 GGTCACCATG ACCACAGACA CGTCCATCAG CACAGCCTAC ATGGAGCTGA  
 251 GCAGGCTGAG ATCTGACGAC ACGGCCGTGT ATTACTGTGC GAGAGAAGAC  
 301 TACGATGGTA CCTACACCTG GTTTCCTTAT TGGGGCCAAG GGA CTCTGGT  
 351 CACCGTCTCT AGT (SEQ ID NO:391)

Los anticuerpos adicionales se denominan en el presente documento Anticuerpos 17-22 (también denominados en el presente documento Ab-17, Ab-18, Ab-19, Ab-20, Ab-21 y Ab-22). La región constante Kappa para todas las regiones VK de Ab-17, Ab-19 y Ab-21 es la siguiente:

1 TDAAPT VSIFFPSSEQLTSGGASVVCFLN NFYPKDINVKWKIDG SERQNGVLNSWTDQD  
 15 SKDSTYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC (SEQ ID NO:323)

La Región Constante Pesada para todas las regiones VH de los anticuerpos, 17, 19 y 21 es la siguiente:

1 AKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVT LGCLVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQS  
 DLYTLSSSVTVPSSTWPSETVTCNVAHPASSTKVDK KIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFIF  
 PPKPKDVLITLTPKVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRS  
 VSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKD  
 KVS LTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVYSKLN VQKSNWEA  
 20 GNTFTCSVLHEGLHNHHT EKSLSHSPGK (SEQ ID NO:324)

En las siguientes secuencias de aminoácidos de anticuerpos, los aminoácidos sombreados en cajas representan regiones determinantes de complementariedad (CDR) y los aminoácidos subrayados representan péptidos señal.

Ab-17

Secuencia de aminoácidos de la LC de Ab-17 incluyendo el péptido señal:

1 MDFQVOIFSFMLISVT VILSSGEIVLTQSPALMAASPGEKVTITCSVSSSISSSNLHWSQK  
 SGTSPKLWYIGT SNLA SGVPVRFSGSGTSYSLTISSMEAE DAATYYCQQWTFYTFG  
 SGTKLELKR (SEQ ID NO:299)

Secuencia de ácido nucleico de la LC de Ab-17 incluyendo el péptido señal:

ATGGATTTTCAGGTGCAGATTTTCAGCTTCATGCTAATCAGTGTCACAGTCATATTG  
TCCAGTGGAGAAATTGTGCTCACCCAGTCTCCAGCACTCATGGCTGCATCTCCAGGG  
GAGAAGGTCACCATCACCTGCAGTGTGAGCTCGAGTATAAGTTCCAGCAACTTACA  
CTGGTCCCAGCAGAAGTCAGGAACCTCCCCAAACTCTGGATTTATGGCACATCCA  
ACCTTGCTTCTGGAGTCCCTGTTTCGCTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACCTCTTATTC  
TCTACAATCAGCAGCATGGAGGCTGAAGATGCTGCCACTTATTACTGTCAACAGT  
GGACTACTACGTATACGTTTCGGATCGGGGACCAAGCTGGAGCTGAAACGT (SEQ ID  
NO:300)

5 Secuencia de aminoácidos de la HC de Ab-17 incluyendo el péptido señal:

MGWNWIIFFLMAVVTGVNSEVQLRQSGADLVKPGASVKLSCTASGFNIKDYIHWVK  
QRPEQGLEWIGRIDPDNGESTYVPKFOGKATITADTSSNTAYLQLRSLTSEDTAIYYCGR  
EGLDYGDYYAVDYWGQGTSVTVSS (SEQ ID NO:301)

10 Secuencia de ácido nucleico de la HC de Ab-17 incluyendo el péptido señal:

ATGGGATGGAACCTGGATCATCTTCTTCTGATGGCAGTGGTTACAGGGGTCAATTCA  
GAGGTGCAGTTGCGGCAGTCTGGGGCAGACCTTGTGAAGCCAGGGGCCTCAGTCAA  
GTTGTCCTGCACAGCTTCTGGCTTCAACATTAAAGACTACTATATACTGGGTGAA  
GCAGAGGCCTGAACAGGGCCTGGAGTGGATTGGAAGGATTGATCCTGATAATGGTG  
AAAGTACATATGTCCCGAAGTTCAGGGCAAGGCCACTATAACAGCAGACACATCA  
TCCAACACAGCCTACCTACAACCTCAGAAGCCTGACATCTGAGGACACTGCCATCTA  
TTATTGTGGGAGAGAGGGGCTCGACTATGGTGACTACTATGCTGTGGACTACTGGG  
GTCAAGGAACCTCGGTACAGTCTCGAGC (SEQ ID NO:302)

Ab-17 se humanizó para generar Ab-18.

15 Ab-18

Secuencia de aminoácidos de la LC de Ab-18 incluyendo el péptido señal:

MDMRVPAQLLGLLLLWLPGARCDIQLTQSPSFLSASVGDRTTITCSVSSSISSSNLHWYQ  
QKPGKAPKLLIYGTSLASGVPSRFRSGSGSGTEFTLTISSLPEDFATYYCQQWTTTYTF  
GQGTKLEIKR (SEQ ID NO:303)

20

Secuencia de ácido nucleico de la LC de Ab-18 incluyendo el péptido señal:

ATGGATATGCGCGTGCCGGCGCAGCTGCTGGGCCTGCTGCTGCTGTGGCTGCCGGG  
CGCGCGCTGCGATATTCAGCTGACCCAGAGCCGAGCTTTCTGAGCGCGAGCGTGG  
GCGATCGCGTGACCATTACCTGCAGCGTGAGCAGCAGCATTAGCAGCAGCAACCTG  
CATTGGTATCAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAACTGCTGATTTATGGCACCA  
CAACCTGGCGAGCGGCGTGCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGAAT  
TTACCCTGACCATTAGCAGCCTGCAGCCGGAAGATTTTGCAGCTATTATTGCCAGC  
AGTGGACCACCACTATACTTTGGCCAGGGCACCAAACTGGAAATTAACGT (SEQ  
ID NO:304)

25

Secuencia de aminoácidos de la HC de Ab-18 incluyendo el péptido señal:

MDWTWSILFLVAAPTGAHSEVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGFNIKDYIHWVR  
QAPGQGLEWMGRIDPDNGESTYVPKFQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYY  
CAREGLDYGDYYAVDYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:305)

Secuencia de ácido nucleico de la HC de Ab-18 incluyendo el péptido señal:

5 ATGGATTGGACCTGGAGCATTCTGTTTCTGGTGGCGGCGCCGACCGGCGCGCATAG  
CGAAGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAACCGGGCGCGAGCGTG  
AAAGTGAGCTGCAAAGCGAGCGGCTTTAACATTAAAGATTATTATATTCATTGGGT  
GCGCCAGGCGCCGGGCCAGGGCCTGGAATGGATGGGCGCATTGATCCGGATAACG  
GCGAAAGCACCTATGTGCCGAAATTCAGGGCCGCGTGACCATGACCACCGATAACC  
AGCACCAGCACCGCGTATATGGAAC TGC GCAGCCTGCGCAGCGATGATACCGCGGT  
GTATTATTGCGCGCGCGAAGGCCTGGATTATGGCGATTATTATGCGGTGGATTATTG  
GGGCCAGGGCACCCCTGGTGACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO:306)

Secuencia de aminoácidos de dominio variable de cadena ligera de Ab-18 (sin secuencia señal):

10 DIQLTQSPSFLSASVGDRTITCSVSSSISSNLHWYQQKPKAPKLLIYGTSNLSGVPS  
RFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQWTTTYIFGQGTKLEIKR (SEQ ID NO:368)

Secuencia de ADN de dominio variable de cadena ligera de Ab-18 (sin secuencia señal):

15 GATATTCAGCTGACCCAGAGCCCGAGCTTTCTGAGCGCGAGCGTGGGCGATCGCGT  
GACCATTACCTGCAGCGTGAGCAGCAGCATTAGCAGCAGCAACCTGCATTGGTATC  
AGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAACTGCTGATTTATGGCACCAGCAACCTGGCG  
AGCGGCGTGCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGAATTTACCCTGAC  
CATTAGCAGCCTGCAGCCGGAAGATTTGCGACCTATTATTGCCAGCAGTGGACCA  
CCACCTATACCTTTGGCCAGGGCACCAACTGGAAATTAACGT (SEQ ID NO:369)

Secuencia de aminoácidos de dominio variable de cadena pesada de Ab-18 (sin secuencia señal):

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGFNIKDYIHWVRQAPGQGLEWMGRIDPDNGE  
STYVPKFQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCAREGLDYGDYYAVDYWG  
QGLVTVSS (SEQ ID NO:370)

Secuencia de ADN de dominio variable de cadena pesada de Ab-18 (sin secuencia señal):

20 GAAGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAACCGGGCGCGAGCGTGA  
AAGTGAGCTGCAAAGCGAGCGGCTTTAACATTAAAGATTATTATATTCATTGGGTG  
CGCCAGGCGCCGGGCCAGGGCCTGGAATGGATGGGCGCATTGATCCGGATAACGG  
CGAAAGCACCTATGTGCCGAAATTCAGGGCCGCGTGACCATGACCACCGATAACCA  
GCACCAGCACCGCGTATATGGAAC TGC GCAGCCTGCGCAGCGATGATACCGCGGTG  
TATTATTGCGCGCGCGAAGGCCTGGATTATGGCGATTATTATGCGGTGGATTATTG  
GGCCAGGGCACCCCTGGTGACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO:371)

Ab-19

25 Secuencia de aminoácidos de la LC de Ab-19 incluyendo el péptido señal:

MMSSAQFLGLLLLCFQGTRCDIQMTQTTSSLASLGDRVNISCRA~~SQ~~DISSYLNWYQQK  
PDGTVKLLIYSTSR~~LN~~SGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLAQEDIATYFCQ~~QD~~KHPTFGGG  
TKLELKR (SEQ ID NO:307)

Secuencia de ácido nucleico de la LC de Ab-19 incluyendo el péptido señal:

ATGATGTCCTCTGCTCAGTTCCTTGGTCTCCTGTTGCTCTGTTTTCAAGGTACCAGAT  
GTGATATCCAGATGACACAGACTACATCCTCCCTGTCTGCCTCTCTGGGAGACAGAG  
TCAACATCAGCTGCAGGGCAAGTCAGGACATTAGCAGTTATTTAAACTGGTATCAG  
CAGAAACCAGATGGA~~ACT~~GTTAAACTCCTGATCTACTCCACATCAAGATTAAACTC  
AGGAGTCCCATCAAGGTTCAAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGATTATTCTCTCACTAT  
TAGCAACCTGGCACAAGAAGATATTGCCACTTACTTTTGCCAACAGGATATTAAGC  
ATCCGACGTTCCGGTGGAGGCACCAAGTTGGAGCTGAAACGT (SEQ ID NO:308)

5

Secuencia de aminoácidos de la HC de Ab-19 incluyendo el péptido señal:

MEWIWIFLFLLSGTAGVHSEVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGFTFTDYIMHWVKQ  
KPGQGLEWIGYINPYNDDTEYNEKFKGKATLTSDKSSSTAYMDLSSLTSEGSVYYCA  
RSIYYDAPFAYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:309)

10

Secuencia de ácido nucleico de la HC de Ab-19 incluyendo el péptido señal:

ATGGAATGGATCTGGATATTTCTCTTCCTCCTGTCAGGAACTGCAGGTGTCCACTCT  
GAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGACCTGAGCTGGTAAAGCCTGGGGCTTCAGTGAA  
GATGTCCTGCAAGGCTTCTGGGTTACATTCAGTACTACATTATGCACTGGGTGAA  
GCAGAAGCCTGGGCAGGGCCTTGAGTGGATTGGATATATTAATCCTTACAATGATG  
ATACTGAATACAATGAGAAGTTCAAAGGCAAGGCCACACTGACTTCAGACAAATCC  
TCCAGCACAGCCTACATGGATCTCAGCAGTCTGACCTCTGAGGGCTCTGCGGTCTAT  
TACTGTGCAAGATCGATTTACTACTACGATGCCCGTTTGCTTACTGGGGCCAAGGG  
ACTCTGGTCACAGTCTCGAGC (SEQ ID NO:310)

15 Ab-19 se humanizó para generar el Anticuerpo 20 (también denominado en el presente documento Ab-20) y el Anticuerpo 23 (también denominado en el presente documento Ab-23).

Ab-20

20 Versión de IgG4

Secuencia de aminoácidos de la LC de Ab-20 incluyendo el péptido señal:

MMSSAQFLGLLLLCFQGTRCDIQMTQSPSSLASVGD~~RVTIT~~CRA~~SQ~~DISSYLNWYQQK  
PGKAPKLLIYSTSR~~LN~~SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ~~QD~~KHPTFGQG  
TKVEIKR (SEQ ID NO:311)

25

Secuencia de ácido nucleico de la LC de Ab-20 incluyendo el péptido señal:

ATGATGTCCTCTGCTCAGTTCCTTGGTCTCCTGTTGCTCTGTTTTCAAGGTACCAGAT  
 GTGATATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGTGACCGTG  
 TCACCATCACTTGCCGCGCAAGTCAGGATATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGC  
 AGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTCTACTTCCCGTTTGAATAGTG  
 GGGTCCCATCACGCTTCAGTGGCAGTGGCTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCA  
 GCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAACAGGATATTAACACC  
 CTACGTTTCGGTCAAGGCACCAAGGTGGAGATCAAACGT (SEQ ID NO:312)

Secuencia de aminoácidos de la HC de Ab-20 incluyendo el péptido señal:

MEWIWIFLFLLSGTAGVHSEVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGFTFTDYMHWVRQ  
APQGLEWMGYINPYNDDTEYNEKFKGRVITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCA  
RSIYYDAPFAYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:313)

5

Secuencia de ácido nucleico de la HC de Ab-20 incluyendo el péptido señal:

ATGGAATGGATCTGGATATTTCTCTCCTCCTGTCAGGAAGTGCAGGTGTCCACTCT  
 GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCTCGGTGAA  
 GGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTTTACCTTCACCGACTATATTATGCACTGGGTGCG  
 TCAGGCCCTGGTCAAGGGCTTGAGTGGATGGGCTATATCAACCCTTATAATGATG  
 ACACCGAATAACAACGAGAAGTTCAAGGGCCGTGTCACGATTACCGCGGACAAATCC  
 ACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGCGCTCTGAGGACACGGCCGTGTA  
 TTAAGTGTGCGCGTTTCGATTTACTACTACGATGCCCGTTTGCTTACTGGGGCCAAGG  
 GACTCTGGTTCACAGTCTCGAGC (SEQ ID NO:349)

10

Ab-23

Versión de IgG2

15

Cadena Ligera:

Secuencia de aminoácidos de la forma madura (péptido señal retirado) de la LC de Ab-23:

**1 DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQDIS SYLNWYQQKP GKAPKLLIYS**  
**51 TSRLNSGVPS RFGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ DIKHPTFGQG**  
**101 TKVEIKRTVA APSVFIFPPS DEQLKSGTAS VVCLLNNFYP REAKVQWKVD**  
**151 NALQSGNSQE SVTEQDSKDS TYLSSTLTL SKADYEKHKV YACEVTHQGL**  
**201 SSPVTKSFNR GEC** (SEQ ID NO:341)

20

Secuencia de ácido nucleico que codifica la forma madura (péptido señal retirado) de la LC de Ab-23:

1 GACATCCAGA TGACCCAGTC TCCATCCTCC CTGTCTGCAT CTGTAGGTGA  
 51 CCGTGTACACC ATCACTTGCC GCGCAAGTCA GGATATTAGC AGCTATTTAA  
 101 ATTGGTATCA GCAGAAACCA GGGAAAGCCC CTAAGCTCCT GATCTATTCT  
 151 ACTTCCCGTT TGAATAGTGG GGTCCCATCA CGCTTCAGTG GCAGTGGCTC  
 201 TGGGACAGAT TTCACTCTCA CCATCAGCAG TCTGCAACCT GAAGATTTTG  
 251 CAACTTACTA CTGTCAACAG GATATTA AAC ACCCTACGTT CGGTCAAGGC  
 301 ACCAAGGTGG AGATCAAACG TACGGTGGCT GCACCATCTG TCTTCATCTT  
 351 CCCGCCATCT GATGAGCAGT TGAAATCTGG AACTGCCTCT GTTGTGTGCC  
 401 TGCTGAATAA CTTCTATCCC AGAGAGGCCA AAGTACAGTG GAAGGTGGAT  
 451 AACGCCCTCC AATCGGGTAA CTCCAGGAG AGTGTACAG AGCAGGACAG  
 501 CAAGGACAGC ACCTACAGCC TCAGCAGCAC CCTGACGCTG AGCAAAGCAG  
 551 ACTACGAGAA ACACAAAGTC TACGCCTGCG AAGTCACCCA TCAGGGCCTG  
 601 AGCTCGCCCG TCACAAAGAG CTTCAACAGG GGAGAGTGT (SEQ ID NO:342)

Secuencia de aminoácidos de la LC de Ab-23 incluyendo el péptido señal:

1 MDMRVP AQLL GLLLWLRGA RCDIQMTQSP SLSASVGDR VTITCRASQD  
 51 ISSYLNWYQQ KPGKAPKLLI YSTRLNSGV PSRFSGSGSG TDFTLTISSL  
 101 QPEDFATYYC QQDIKHPFTG QGTKVEIKRT VAAPSVFIFP PSDEQLKSGT  
 151 ASVVCLLNNF YPREAKVQWK VDNALQSGNS QESVTEQDSK DSTYSLSSTL  
 201 TLSKADYEKH KVYACEVTHQ GLSSPVTKSF NRGEC (SEQ ID NO:343)

Secuencia de ácido nucleico de la LC de Ab-23 incluyendo la secuencia codificante del péptido señal:

1 ATGGACATGA GGGTGCCCGC TCAGCTCCTG GGGCTCCTGC TGCTGTGGCT  
 51 GAGAGGTGCC AGATGTGACA TCCAGATGAC CCAGTCTCCA TCCTCCCTGT  
 101 CTGCATCTGT AGGTGACCGT GTCACCATCA CTTGCCGCGC AAGTCAGGAT  
 151 ATTAGCAGCT ATTTAAATTG GTATCAGCAG AAACCAGGGA AAGCCCCTAA  
 201 GCTCCTGATC TATTCTACTT CCCGTTTGAA TAGTGGGGTC CCATCACGCT  
 251 TCAGTGGCAG TGGCTCTGGG ACAGATTTCA CTCTCACCAT CAGCAGTCTG  
 301 CAACCTGAAG ATTTTGCAAC TTA CTACTGT CAACAGGATA TTA AACACCC  
 351 TACGTTCCGGT CAAGGCACCA AGGTGGAGAT CAAACGTACG GTGGCTGCAC  
 401 CATCTGTCTT CATCTTCCCG CCATCTGATG AGCAGTTGAA ATCTGGA ACT  
 451 GCCTCTGTTG TGTGCCTGCT GAATAACTTC TATCCCAGAG AGGCCAAAGT  
 501 ACAGTGGAAG GTGGATAACG CCCTCCAATC GGGTAACTCC CAGGAGAGTG  
 551 TCACAGAGCA GGACAGCAAG GACAGCACCT ACAGCCTCAG CAGCACCTG  
 601 ACGCTGAGCA AAGCAGACTA CGAGAAACAC AAAGTCTACG CCTGCGAAGT  
 651 CACCCATCAG GGCCTGAGCT CGCCCGTCAC AAAGAGCTTC AACAGGGGAG  
 701 AGTGT (SEQ ID NO:344)

Cadena Pesada:

Secuencia de aminoácidos de la forma madura (péptido señal retirado) de la HC de Ab-23:

1 EVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGFTFT ~~DYIMHWVRQA~~ PGQGLEWMGY  
 51 INPYNDDTEY NEKFKGRVTI TADKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARSI  
 101 ~~YYYDAPFAYW~~ GQGTLVTVSS ~~ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK~~  
 151 ~~DYFPEPVTVS WNSGALTSKV HTPFAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSNFGTQT~~  
 201 ~~YTCNVDHKPS NTKVDKTVR KCCVECPPCP APPVAGPSVF LFPPKPKDTL~~  
 251 ~~MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVQFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQFNSTFR~~  
 301 ~~VVSVLTVVHQ DWLNGKEYKC KVS NKGLPAP IEKTISKTKG QPREPQVYTL~~  
 351 ~~PPSREEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDLAVEW ESNGQPENNY KTTPLMLDSD~~  
 401 ~~GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSV MHEA LHNHYTQKSL SLSPGK~~ (SEQ ID  
 NO:345)

Secuencia de aminoácidos de forma madura (péptido señal retirado) de la HC de Ab-23 sin lisina carboxilo-terminal:

1 EVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGFTFT ~~DYIMHWVRQA~~ PGQGLEWMGY  
 51 ~~INPYNDDTEY NEKFKGRVTI TADKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARSI~~  
 101 ~~YYYDAPFAYW GQGTLVTVSS ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK~~  
 151 ~~DYFPEPVTVS WNSGALTSKV HTPFAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSNFGTQT~~  
 201 ~~YTCNVDHKPS NTKVDKTVR KCCVECPPCP APPVAGPSVF LFPPKPKDTL~~  
 251 ~~MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVQFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQFNSTFR~~  
 301 ~~VVSVLTVVHQ DWLNGKEYKC KVS NKGLPAP IEKTISKTKG QPREPQVYTL~~  
 351 ~~PPSREEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDLAVEW ESNGQPENNY KTTPLMLDSD~~  
 401 ~~GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSV MHEA LHNHYTQKSL SLSPG~~ (SEQ ID  
 NO:396)

5

Secuencia de ácido nucleico que codifica la forma madura (péptido señal retirado) de la HC de Ab-23:

1 GAGGTGCAGC TGGTGCAGTC TGGGGCTGAG GTGAAGAAGC CTGGGTCCTC  
 51 GGTGAAGGTC TCCTGCAAGG CTTCTGGTTT TACCTTCACC GACTATATTA  
 101 TGCACTGGGT GCGTCAGGCC CCTGGTCAAG GGCTTGAGTG GATGGGCTAT  
 151 ATCAACCCTT ATAATGATGA CACCGAATAC AACGAGAAGT TCAAGGGCCG

201 TGTCACGATT ACCGCGGACA AATCCACGAG CACAGCCTAC ATGGAGCTGA  
 251 GCAGCCTGCG CTCTGAGGAC ACGGCCGTGT ATTACTGTGC GCGTTCGATT  
 301 TATTACTACG ATGCCCCGTT TGCTTACTGG GGCCAAGGGA CTCTGGTCAC  
 351 CGTCTCTAGT GCCTCCACCA AGGGCCCATC GGTCTTCCCC CTGGCGCCCT  
 401 GCTCCAGGAG CACCTCCGAG AGCACAGCGG CCCTGGGCTG CCTGGTCAAG  
 451 GACTACTTCC CCGAACCGGT GACGGTGTCTG TGGAACCTCAG GCGCTCTGAC  
 501 CAGCGGCGTG CACACCTTCC CAGCTGTCTT ACAGTCCTCA GGACTCTACT  
 551 CCCTCAGCAG CGTGGTGACC GTGCCCTCCA GCAACTTCGG CACCCAGACC  
 601 TACACCTGCA ACGTAGATCA CAAGCCCAGC AACACCAAGG TGGACAAGAC  
 651 AGTTGAGCGC AAATGTTGTG TCGAGTGCCC ACCGTGCCCA GCACCACCTG  
 701 TGGCAGGACC GTCAGTCTTC CTCTTCCCCC CAAAACCCAA GGACACCCTC  
 751 ATGATCTCCC GGACCCCTGA GGTCACGTGC GTGGTGGTGG ACGTGAGCCA  
 801 CGAAGACCCC GAGGTCCAGT TCAACTGGTA CGTGGACGGC GTGGAGGTGC  
 851 ATAATGCCAA GACAAAGCCA CGGGAGGAGC AGTTCAACAG CACGTTCCGT  
 901 GTGGTCAGCG TCCTCACCGT TGTGCACCAG GACTGGCTGA ACGGCAAGGA  
 951 GTACAAGTGC AAGGTCTCCA ACAAAGGCCT CCCAGCCCCC ATCGAGAAAA  
 1001 CCATCTCCAA AACCAAAGGG CAGCCCCGAG AACCACAGGT GTACACCCTG  
 1051 CCCCCATCCC GGGAGGAGAT GACCAAGAAC CAGGTCAGCC TGACCTGCCT  
 1101 GGTCAAAGGC TTCTACCCCA GCGACATCGC CGTGGAGTGG GAGAGCAATG  
 1151 GGCAGCCGGA GAACAACACTAC AAGACCACAC CTCCCATGCT GGACTCCGAC  
 1201 GGCTCCTTCT TCCTCTACAG CAAGCTCACC GTGGACAAGA GCAGGTGGCA  
 1251 GCAGGGGAAC GTCTTCTCAT GCTCCGTGAT GCATGAGGCT CTGCACAACC  
 1301 ACTACACGCA GAAGAGCCTC TCCCTGTCTC CGGGTAAA (SEQ ID NO:346)

Secuencia de aminoácidos de la HC de Ab-23 incluyendo el péptido señal:

1 MDWTWRILFL VAAATGAHSE VQLVQSGAEV KKPGSSVKVS CKASGFTFTD  
 51 YIMHWVRQAP GGGLEWMGYI NPYNDDTEYN EKFKGRVTIT ADKSTSTAYM  
 101 ELSSLRSEDV AVYYCARSIY YYDAPFAYWG QGTLVTVSSA STKGPSVFPL  
 151 APCSRSTSES TAALGCLVKD YFPEPVTVSW NSGALTSVH TFPVQLQSSG  
 201 LYSLSVVTV PSSNFGTQTY TCNVDHKPSN TKVDKTVRK CCVECPCPA  
 251 PPVAGPSVFL FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE VQFNWYVDGV  
 301 EVHNAKTKPR EEQFNSTFRV VSVLTVVHQD WLVNGKEYKCK VSNKGLPAPI  
 351 EKTISKTKGQ PREPQVYTLF PSREEMTKNQ VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE  
 401 SNGQPENNYK TTPPMLDSDG SFFLYSKLTV DKSRWQQGNV FSCSVMHEAL  
 5 451 HNHYTQKSLV LSPGK (SEQ ID NO:347)

Secuencia de ácido nucleico de la HC de Ab-23 incluyendo la secuencia codificante del péptido señal:

1 ATGGA CTGGA CCTGAGGAT CCTCTTCTTG GTGGCAGCAG CCACAGGAGC  
 51 CCACTCCGAG GTGCAGCTGG TGCAGTCTGG GGCTGAGGTG AAGAAGCCTG  
 101 GGTCCTCGGT GAAGGTCTCC TGCAAGGCTT CTGGTTTTAC CTTCACCGAC  
 151 TATATTATGC ACTGGGTGCG TCAGGCCCTT GTCAAGGGC TTGAGTGGAT  
 201 GGGCTATATC AACCTTATA ATGATGACAC CGAATACAAC GAGAAGTTCA  
 251 AGGGCCGTGT CACGATTACC GCGGACAAAT CCACGAGCAC AGCCTACATG  
 301 GAGCTGAGCA GCCTGCGCTC TGAGGACACG GCCGTGTATT ACTGTGCGCG  
 351 TTCGATTTAT TACTACGATG CCCCCTTTGC TTA CTGGGGC CAAGGGACTC  
 401 TGGTCACCGT CTCTAGTGCC TCCACCAAGG GCCATCGGT CTCCCCCTG  
 451 GCGCCCTGCT CCAGGAGCAC CTCCGAGAGC ACAGCGGCC TGGGCTGCCT  
 501 GGTCAAGGAC TACTTCCCG AACCGGTGAC GGTGTCGTGG AACTCAGGCG  
 551 CTCTGACCAG CGGCGTGAC ACCTTCCCAG CTGTCCTACA GTCCTCAGGA  
 601 CTCTACTCCC TCAGCAGCGT GGTGACCGTG CCCTCCAGCA ACTTCGGCAC  
 651 CCAGACCTAC ACCTGCAACG TAGATCACAA GCCCAGCAAC ACCAAGGTGG  
 701 ACAAGACAGT TGAGCGCAA TGTTGTGTCG AGTGCCACC GTGCCAGCA  
 751 CCACCTGTGG CAGGACCGTC AGTCTTCTC TTCCCCCAA AACCCAAGGA  
 801 CACCCTCATG ATCTCCCGGA CCCCTGAGGT CACGTGCGTG GTGGTGGACG  
 851 TGAGCCACGA AGACCCCGAG GTCCAGTTCA ACTGGTACGT GGACGGCGTG  
 901 GAGGTGCATA ATGCCAAGAC AAAGCCACGG GAGGAGCAGT TCAACAGCAC  
 951 GTTCCGTGTG GTCAGCGTCC TCACCGTTGT GCACCAGGAC TGGCTGAACG  
 1001 GCAAGGAGTA CAAGTGCAAG GTCTCCAACA AAGGCCTCCC AGCCCCATC  
 1051 GAGAAAACCA TCTCCAAAAC CAAAGGGCAG CCCCAGAAAC CACAGGTGTA  
 1101 CACCCTGCCC CCATCCCGGG AGGAGATGAC CAAGAACCAG GTCAGCCTGA  
 1151 CCTGCCTGGT CAAAGGCTTC TACCCAGCG ACATCGCCGT GGAGTGGGAG  
 1201 AGCAATGGGC AGCCGGAGAA CAACTACAAG ACCACACCTC CCATGCTGGA  
 1251 CTCCGACGGC TCCTTCTTCC TCTACAGCAA GCTCACCGTG GACAAGAGCA  
 1301 GGTGGCAGCA GGGGAACGTC TTCTCATGCT CCGTGATGCA TGAGGCTCTG  
 1351 CACAACCACT ACACGCAGAA GAGCCTCTCC CTGTCTCCGG GTAAA (SEQ ID  
 NO:348)

5 Las secuencias de CDR (región determinante de complementariedad) en la región variable de la cadena pesada de Ab-23 son las siguientes:

CDR-H1: DYIMH (SEQ ID NO: 269)  
 CDR-H2: YINPYNDTEYNEKFKG (SEQ ID NO: 270)  
 CDR-H3: SIYYDAPFAY (SEQ ID NO: 271)

10

Las secuencias de CDR de región variable de la cadena ligera de Ab-23 son:

CDR-L1: RASQDISSYLN (SEQ ID NO: 239)  
 CDR-L2: STSRLNS (SEQ ID NO: 240)  
 CDR-L3: QQDIKHPT (SEQ ID NO: 241)

15

Dominios variables de Ab-23:

Secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera de Ab-23 (sin secuencia señal):

20

DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQDIS SYLNWYQQKP GKAPKLLIYS  
 TSRLNSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ DIKHPTFGQG  
 TKVEIK (SEQ ID NO:364)

Secuencia de ADN de dominio variable de cadena ligera de Ab-23 (sin secuencia señal):

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGTGACCGTGTC  
 ACC ATCACTTGCC GCGCAAGTCA GGATATTAGC AGCTATTTAAATTGGTATCA  
 GCAGAAACCA GGGAAAGCCC CTAAGCTCCT GATCTATTCTACTTCCCGTT  
 TGAATAGTGG GGTCCCATCA CGCTTCAGTG GCAGTGGCTCTGGGACAGAT  
 TTCACTCTCA CCATCAGCAG TCTGCAACCT GAAGATTTTGCAACTTACTA  
 CTGTCAACAG GATATTAAC ACCCTACGTT CGGTCAAGGCACCAAGGTGG  
 AGATCAA (SEQ ID NO:365)

5 Secuencia de aminoácidos de dominio variable de cadena pesada de Ab-23 (sin secuencia señal):

EVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGFTFT DYIMHWVRQA  
 PGQGLEWMGYINPYNDDEY NEKFKGRVTI TADKSTSTAY MELSSLRSED  
 TAVYYCARSIIYYDAPFAYW GQGTLVTVSS (SEQ ID NO:366)

Secuencia de ADN de dominio variable de cadena pesada de Ab-23 (sin secuencia señal):

GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCTCGGTGAA  
 GGTC TCCTGCAAGG CTTCTGGTTT TACCTTCACC GACTATATTATGCACTGGGT  
 GCGTCAGGCC CCTGGTCAAG GGCTTGAGTG GATGGGCTATATCAACCCTT  
 ATAATGATGA CACCGAATAC AACGAGAAGT TCAAGGGCCGTGTCACGATT  
 ACCGCGGACA AATCCACGAG CACAGCCTAC ATGGAGCTGAGCAGCCTGCG  
 CTCTGAGGAC ACGGCCGTGT ATTACTGTGC GCGTTCGATTTATTACTACG  
 ATGCCCGTT TGCTTACTGG GGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCTAGT (SEQ ID  
 NO:367)

10

Ab-21

Secuencia de aminoácidos de la LC de Ab-21 incluyendo el péptido señal:

15

MKSQTOVFVYMLLWLSGVEGDIVMTQSHKFMSTSVGDRVTITCKASODVFTAVAWYQ  
QKPGQSPKLLIYWASTRIIGVPDRFTGSGSGTDFLTISNVQSEDLADYFCQOYSSYPLT  
 FGAGTKLELKR (SEQ ID NO:315)

Secuencia de ácido nucleico de la LC de Ab-21 incluyendo el péptido señal:

ATGAAGTCACAGACCCAGGTCTTTGTATACATGTTGCTGTGGTTGTCTGGTGTTGAA  
 GGAGACATTGTGATGACCCAGTCTCACAAATTCATGTCCACGTCAGTAGGAGACAG  
 GGTACCATCACCTGCAAGGCCAGTCAGGATGTCTTTACTGCTGTAGCCTGGTATCA  
 ACAGAAACCAGGACAATCTCCTAAACTACTGATTTACTGGGCATCCACCCGGCACA  
 CTGGAGTCCCTGATCGCTTCACAGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTACCA  
 TTAGCAATGTGCAGTCTGAAGACTTGGCAGATTATTTCTGTCAACAATATAGCAGCT  
 ATCCTCTCACGTTCCGGTGCTGGGACCAAGTTGGAGCTGAAACGT (SEQ ID NO:316)

20

Secuencia de aminoácidos de la HC de Ab-21 incluyendo el péptido señal:

MGWNWIFFLMAVVTGVNSEVLOQQSGAELVRPGALVKLSCKASGFNIKDYIMHWV  
KORPEOGLEWIGRIDPENGDIIYDPKEQKASITTDSSNTAYLQLSSLTSEDTAVYYCA  
YDAGDPAWETYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:317)

25

Secuencia de ácido nucleico de la HC de Ab-21 incluyendo el péptido señal:

ATGGGATGGAAGTGGATCATCTTCTTCTGATGGCAGTGGTTACAGGGGTCAATTCA  
GAGGTTGAGCTGCAGCAGTCTGGGGCTGAGCTTGTGAGGCCAGGGGCCTTAGTCAA  
GTTGTCCTGCAAAGCTTCTGGCTTCAATATTAAGACTACTATATGCACTGGGTGAA  
GCAGAGGCCTGAACAGGGCCTGGAGTGGATTGGAAGGATTGATCCTGAGAATGGTG  
ATATTATATATGACCCGAAGTTCCAGGGCAAGGCCAGTATAACAACAGACACATCC  
TCCAACACAGCCTACCTGCAGCTCAGCAGCCTGACGTCTGAGGACACTGCCGTCTAT  
TACTGTGCTTACGATGCTGGTGACCCCGCCTGGTTTACTTACTGGGGCCAAGGGACT  
CTGGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO:318)

5 Ab-21 se humanizó para producir Ab-22.

Ab-22

Secuencia de aminoácidos de la LC de Ab-22 incluyendo el péptido señal:

10 MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCIDIQMTQSPSSLSASVGDRTTTCASQDVFTAVAW  
YQKPKGKAPKLLIYWASTRHIGVPSRFSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQYSSYP  
LTFGGGTKVEIKR (SEQ ID NO:319)

Secuencia de ácido nucleico de la LC de Ab-22 incluyendo el péptido señal:

ATGGATATGCGCGTGCCGGCGCAGCTGCTGGGCCTGCTGCTGCTGTGGCTGCGCGG  
CGCGCGCTGCGATATCCAGATGACCCAGAGCCGAGCAGCCTGAGCGCGAGCGTGG  
GCGATCGCGTGACCATTACCTGCAAAGCGAGCCAGGATGTGTTTACCGCGGTGGCG  
TGGTATCAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAACTGCTGATTTATTGGGCGAGCAC  
CCGCCATACCGGCGTGCCGAGTCGCTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGATTTTA  
CCCTGACCATTAGCAGCCTGCAGCCGGAAGATTTTGCACCTATTATTGCCAGCAGT  
ATAGCAGCTATCCGCTGACCTTTGGCGGCGGCACCAAAGTGGAAATTAACGT (SEQ  
15 ID NO:320)

Secuencia de aminoácidos de la HC de Ab-22 incluyendo el péptido señal:

MDWTWSILFLVAAPTGAHSEVOLVOSGAEVKKPGASVKVSKASGFNIKDYIMHWV  
RQAPGQGLEWIGRIDPENGDIIYDPKEQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYC  
AYDAGDPAWETIYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:321)

20 Secuencia de ácido nucleico de la HC de Ab-22 incluyendo el péptido señal:

ATGGATTGGACCTGGAGCATTCTGTTTCTGGTGGCGGCGCCGACCGGCGCGCATAG  
CGAAGTGAGCTGGTGCAGAGCGGCGCGAAGTGAAAAACCGGGCGCGAGCGTG  
AAAGTGAGCTGCAAAGCGAGCGGCTTTAACATTAAGATTATTATATGCATTGGGT  
GCGCCAGGCGCCGGGCCAGGGCCTGGAATGGATCGGCCGCATTGATCCGAAAAC  
GGCGATATTATTATGATCCGAAATTCAGGGCCGCGTGACCATGACCACCGATAACC  
AGCACCAGCACCAGCGTATATGAACTGCGCAGCCTGCGCAGCGATGATACCGCGGT  
GTATTATTGCGCGTATGATGCGGGCGATCCGGCGTGGTTTACCTATTGGGGCCAGGG  
CACCTGGTGACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO:322)

25 Secuencia de aminoácidos de dominio variable de cadena ligera de Ab-22 (sin secuencia señal):

**DIQMTQSPSS LSASVGDRVITCKASQDVF TAVAWYQQKP GKAPKLLIYW  
 ASTRHTGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ YSSYPLTFGG  
 GTKVEIKR (SEQ ID NO:336)**

Secuencia de ADN de dominio variable de cadena ligera de Ab-22 (sin secuencia señal):

5 **GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCCTGAGCGCGAGCGTGGGCGATCGCGT  
 GACCATTACCTGCAAAGCGAGCCAGGATGTGTTTACCGCGGTGGCGTGGTATCAGC  
 AGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAACTGCTGATTTATTGGGCGAGCACCCGCCATACC  
 GCGGTGCCGAGTCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGATTTTACCCTGACCAT  
 TAGCAGCCTGCAGCCGGAAGATTTTGCAGCCTATTATTGCCAGCAGTATAGCAGCT  
 ATCCGCTGACCTTTGGCGGGCGGCACCAAAGTGGAAATTAACGT (SEQ ID NO:337)**

Secuencia de aminoácidos de dominio variable de cadena pesada de Ab-22 (sin secuencia señal):

10 **EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGFNIK DYMHVWRQA  
 PGQGLEWIGRIDPENGDIIY DPKFQGRVTM TTDSTSTAY MELRSLRSD  
 TAVYYCAYDAGDPAWFTYWG QGTLVTVSS (SEQ ID NO:338)**

Secuencia de ADN de dominio variable de cadena pesada de Ab-22 (sin secuencia señal):

15 **GAAGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAACCGGGCGCGAGCGTGA  
 AAGTGAGCTGCAAAGCGAGCGGCTTAAACATTAAGATTATTATATGCATTGGGTG  
 CGCCAGGCGCCGGGCCAGGGCCTGGAATGGATCGGCCGATTGATCCGGAAAACG  
 GCGATATTATTTATGATCCGAAATTTAGGGCCGCGTGACCATGACCACCGATAACCA  
 GCACCAGCACCGCGTATATGGAAGTGCAGCCTGCGCAGCGATGATACCGCGGTG  
 TATTATTGCGGTATGATGCGGGCGATCCGGCGTGGTTTACCTATTGGGGCCAGGGC  
 ACCCTGGTGACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO:339).**

Para Ab-18, Ab-20 y Ab-22, la región constante kappa humana de cadena ligera es la siguiente:

**TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD  
 SKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC\* (SEQ ID NO:325)**

20 y la región constante gamma-4 humana de cadena pesada es la siguiente:

**ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS  
 GLYSLSSVVTVPSSSLGTQKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV  
 FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS  
 TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEE  
 MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSR  
 WQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLK\* (SEQ ID NO:326)**

25 La región bisagra contiene la mutación Ser-241-Pro para mejorar la estabilidad de la bisagra (Angal S *et al.*, (1993),  
 Mol Immunol, 30 (1), 105-108).

Ab-24

30 Las secuencias de las LC y HC del Anticuerpo 24 (también denominado en el presente documento Ab-24) son las  
 siguientes:

Cadena Ligera:

Secuencia de aminoácidos de la forma madura (péptido señal retirado) de la LC de Ab-24:

5 1 DIVLTQSPAS LAVSLGQRAT IACKASQSVD YDGTSYMNWY QOKPGQPPKL  
 51 LIYAASNLES EIPARFSGTG SGTDFLNIH PVEEEDITTY YCQOSNEDPF  
 101 TFGGGTKLEI KRADAAPT~~VS~~ IFPPSSEQLT SGGASVVCFL NNFYPKDINV  
 151 ~~KWKIDGSERQ~~ NGVLNSWTDQ DSKDSTYSMS STLTLTKDEY ERHNSYTCEA  
 201 ~~THKTSTSPIV~~ KSFNRNEC (SEQ ID NO:350)

Secuencia de ácido nucleico que codifica la forma madura (péptido señal retirado) de la LC de Ab-24:

1 GACATTGTGT TGACCCAGTC TCCAGCTTCT TTGGCTGTGT CTCTAGGGCA  
 51 GAGGGCCACC ATCGCCTGCA AGGCCAGCCA AAGTGTTGAT TATGATGGTA  
 101 CTAGTTATAT GAATTGGTAC CAACAGAAAC CAGGACAGCC ACCCAAATC  
 151 CTCATCTATG CTGCATCCA TCTAGAATCT GAGATCCCAG CCAGGTTTAG  
 201 TGGCACTGGG TCTGGGACAG ACTTCACCCT CAACATCCAT CCTGTGGAGG  
 251 AGGAGGATAT CACAACCTAT TACTGTCAGC AAAGTAATGA GGATCCGTTT  
 301 ACGTTCGGAG GGGGGACCAA GTTGGAATA AACGGGCTG ATGCTGCACC  
 351 AACTGTATCC ATCTTCCAC CATCCAGTGA GCAGTTAACA TCTGGAGGTG  
 401 CCTCAGTCGT GTGCTTCTTG AACAACTTCT ACCCCAAAGA CATCAATGTC  
 451 AAGTGGAAGA TTGATGGCAG TGAACGACAA AATGGCGTCC TGAACAGTTG  
 501 GACTGATCAG GACAGCAAAG ACAGCACCTA CAGCATGAGC AGCACCTCA  
 551 CGTTGACCAA GGACGAGTAT GAACGACATA ACAGCTATAC CTGTGAGGCC  
 601 ACTCACAAGA CATCAACTTC ACCCATTGTC AAGAGCTTCA ACAGGAATGA  
 10 651 GTGTTAG (SEQ ID NO:354)

Secuencia de aminoácidos de la LC de Ab-24 incluyendo el péptido señal:

1 METDTILLWV LLLWVPGSTG DIVLTQSPAS LAVSLGQRAT IACKASQSVD  
 51 YDGTSYMNWY QOKPGQPPKL LIYAASNLES EIPARFSGTG SGTDFLNIH  
 101 PVEEEDITTY YCQOSNEDPF TFGGGTKLEI KRADAAPT~~VS~~ IFPPSSEQLT  
 151 SGGASVVCFL NNFYPKDINV ~~KWKIDGSERQ~~ NGVLNSWTDQ DSKDSTYSMS  
 201 STLTLTKDEY ERHNSYTCEA ~~THKTSTSPIV~~ KSFNRNEC (SEQ ID NO:355)

15 Secuencia de ácido nucleico de la LC de Ab-24 incluyendo la secuencia codificante del péptido señal:

1 ATGGAGACAG ACACAATCCT GCTATGGGTG CTGCTGCTCT GGGTTCAGG  
 51 CTCCACTGGT GACATTGTGT TGACCCAGTC TCCAGCTTCT TTGGCTGTGT  
 101 CTCTAGGGCA GAGGGCCACC ATCGCCTGCA AGGCCAGCCA AAGTGTTGAT  
 151 TATGATGGTA CTAGTTATAT GAATTGGTAC CAACAGAAAC CAGGACAGCC  
 201 ACCCAAETC CTCATCTATG CTGCATCCAA TCTAGAATCT GAGATCCCAG  
 251 CCAGGTTTAG TGGCACTGGG TCTGGGACAG ACTTCACCCT CAACATCCAT  
 301 CCTGTGGAGG AGGAGGATAT CACAACCTAT TACTGTCAGC AAAGTAATGA  
 351 GGATCCGTTT ACGTTCGGAG GGGGGACCAA GTTGGAAATA AAACGGGCTG  
 401 ATGCTGCACC AACTGTATCC ATCTTCCCAC CATCCAGTGA GCAGTTAACA  
 451 TCTGGAGGTG CCTCAGTCGT GTGCTTCTTG AACAACTTCT ACCCAAAGA  
 501 CATCAATGTC AAGTGGAAGA TTGATGGCAG TGAACGACAA AATGGCGTCC  
 551 TGAACAGTTG GACTGATCAG GACAGCAAAG ACAGCACCTA CAGCATGAGC  
 601 AGCACCTCA CGTTGACCAA GGACGAGTAT GAAÇGACATA AÇAGCTATAC  
 651 CTGTGAGGCC ACTCACAAGA CATCAACTTC ACCCATTGTC AAGAGCTTCA  
 701 ACAGGAATGA GTGTTAG (SEQ ID NO:356)

Cadena Pesada de Ab-24:

5 Secuencia de aminoácidos de la forma madura (péptido señal retirado) de la HC de Ab-24:

1 QVQLQQPGTE LVRPGTSVKL SCKASGYIFT **TYWMN**WVKQR PGQGLEWIGM  
 51 **I**HPSASEIRL **DQKFKDK**ATL TLDKSSSTAY MHL**SG**PTSVD SAVYYCAR**SG**  
 101 **EW**GSMDYWGQ GTSVTVSSAK **TPPSVYPLA** **PGSAAQTNSM** **VTLGCLVKGY**  
 151 **FPEPVTVTWN** **SGSLSSGVHT** **FPAVLQSDLY** **TLSSSVTVPS** **STWPSETVTC**  
 201 **NVAHPASSTK** **VDKKIVPRDC** **GCKPCICTVP** **EVSSVFIFPP** **KPKDVLITL**  
 251 **TPKVTCVVVD** **ISKDDPEVQF** **SWFVDDVEVH** **TAQTQPREEQ** **FNSTFRSVSE**  
 301 **LPIMHQDWLN** **GKEFKCRVNS** **AAFPAPIEKT** **ISKTKGRPKA** **PQVYTIPPPK**  
 351 **EQMAKDKVSL** **TCMITDFFPE** **DITVEWQWNG** **QPAENYKNTQ** **PIMDTDGSYF**  
 401 **IYSKLVQKS** **NWEAGNTFTC** **SVLHEGLHNH** **HTEKSLSHSP** **GK** (SEQ ID NO:357)

10 Secuencia de ácido nucleico que codifica la forma madura (péptido señal retirado) de la HC de Ab-24:

1 CAGGTCCAAC TACAGCAGCC TGGGACTGAG CTGGTGAGGC CTGGAECTTC  
 51 AGTGAAGTTG TCCTGTAAGG CTTCTGGCTA CATCTTCACC ACCTACTGGA  
 101 TGAAGTGGGT GAAACAGAGG CCTGGACAAG GCCTTGAGTG GATTGGCATG  
 151 ATTCATCCTT CCGCAAGTGA AATTAGGTTG GATCAGAAAT TCAAGGACAA  
 201 GGCCACATTG ACTCTTGACA AATCCTCCAG CACAGCCTAT ATGCACCTCA  
 251 GCGGCCCGAC ATCTGTGGAT TCTGCGGTCT ATTACTGTGC AAGATCAGGG  
 301 GAATGGGGGT CTATGGACTA CTGGGGTCAA GGAACCTCAG TCACCGTCTC  
 351 CTCAGCCAAA ACGACACCCC CATCTGTCTA TCCACTGGCC CCTGGATCTG  
 401 CTGCCCAAAC TAACTCCATG GTGACCCTGG GATGCCTGGT CAAGGGCTAT  
 451 TTCCCTGAGC CAGTGACAGT GACCTGGAAC TCTGGATCCC TGTCCAGCGG  
 501 TGTGCAÇACC TTCCAGCTG TCCTGCAGTC TGACCTCTAC ACTCTGAGCA  
 551 ÇCTCAGTGAC TGTCCCCTCC AGCACCTGGC CCAGCÇAGAC ÇGTCACCTGC  
 601 AACGTTGCC ACCCGGCCAG CAGCACCAAG GTGGACAAGA AAATTGTGCC  
 651 CAGGGATTGT ÇGTTGTAAGC CTTGCATATG TACAGTCCCA GAAGTATCAT  
 701 CTGTCTTCAT CTTCCCCCA AAGCCCAAGG ATGTGCTÇAC CATTACTCTG  
 751 ACTCCTAAGG TCACGTGTGT TGTÇGTAGAC ATCAGÇAAGG ATGATCCCGA  
 801 GGTCCAGTTC AGCTGGTTTG TAGATGATGT GGAGGTGCAC ACAGCTCAGA  
 851 ÇÇAACCCCG GGAGGAGCAG TTÇAACAGÇA CTTTCCÇCTC AGTCAGTGAA  
 901 CTTCCCATCA TGCACCAGGA ÇTGGCTCAAT GGCAAGGAGT TCAAATGÇAG  
 951 GGTCAACAGT ÇCAGCTTTCC CTGCCCCCAT ÇGAGAAAACC ATÇTCCAAAA  
 1001 CCAAAGGÇAG ACCGAAGGCT CCACAGGTGT ACACCATTCC ACCTCCCAAG  
 1051 GAGCAGATGG CCAAGGATAA AGTCAGTCTÇ ACCTGCATGA TAACAGACTT  
 1101 CTTCCCTGAA GACATTACTG TGGAGTGGCA GTGGAATGGG CAGCCAGCGG  
 1151 AGAACTACAA GAACACTCAG CCCATCATGG ACACAGATGG CTCTTACTTC  
 1201 ATCTACAGCA AGCTCAATGT GCAGAAGAGC AACTGGGAGG CAGGAAATAC  
 1251 TTTACCTGC TCTGTGTTAC ATGAGGGCCT GCACAACCAC ÇATACTGAGA  
 1301 AGAGCCTCTC CCACTCTCCT GTTAAATGA (SEQ ID NO:361)

Secuencia de aminoácidos de la HC de Ab-24 incluyendo el péptido señal:

1 MGWSSILFL VATATGVHSQ VQLQQPGTEL VRPGTSVKLS CKASGYIFTT  
 51 YWMNWVKQRP GQGLEWIGMI HPSASEIRLD QKFKDKATLT LDKSSSTAYM  
 5 101 HLSGPTSVDS AVYYCARSGE WGSMDYWGQG TSVTVSSAKT TPPSVYPLAP  
 151 GSAAQTNSMV TLGCLVKGYF PEPVTVTWNLS GSLSSGVHTF PAVLQSDLYT  
 201 LSSSVTVPPS TWPSETVTCN VAHPASSTKV DKKIVPRDCG CKPCICTVPE  
 251 VSSVFIFPPK PKDVLITLT PKVTCVVVDI SKDDPEVQFS WFVDDVEVHT  
 301 AQTQPREEQF NSTFRSVSEL PIMHQDWLNG KEFKCRVNSA AFPAPIEKTI  
 351 SKTKGRPKAP QVYTIPTPKQ QMAKDKVSLT CMITDFPED ITVEWQWNGQ  
 401 PAENYKNTQP IMDTDGSYFI YSKLNVQKSN WEAGNTFTCS VLHEGLHNHH  
 451 TEKSLSHSPG K (SEQ ID NO:362)

Secuencia de ácido nucleico de la HC de Ab-24 incluyendo la secuencia codificante del péptido señal:

1 ATGGGATGGA GCTCTATCAT CCTCTTCTTG GTAGCAACAG CTACAGGTGT  
 51 CCACTCCCAG GTCCAACACTAC AGCAGCCTGG GACTGAGCTG GTGAGGCCTG  
 101 GAACTTCAGT GAAGTTGTCC TGTAAGGCTT CTGGCTACAT CTTCACCACC  
 151 TACTGGATGA ACTGGGTGAA ACAGAGGCCT GGACAAGGCC TTGAGTGGAT  
 201 TGGCATGATT CATCCTTCCG CAAGTGAAAT TAGGTTGGAT CAGAAATTCA  
 251 AGGAÇAAGGC CACATTGACT CTTGACAAAT CCTCCAGCAC AGCCTATATG  
 301 CACCTCAGCG GCCCGAÇATÇ TGTGGATTCT GCGGTCTATT ACTGTGCAAG  
 351 ATCAGGGGAA TGGGGGTCTA TGGACTACTG GGGTCAAGGA ACCTCAGTCA  
 401 CCGTCTCCTC AGCCAAAACG ACACCCCAT CTGTCTATCC ACTGGCCCCT  
 451 GGATCTGCTG CCCAAACTAA CTCCATGGTG ACCCTGGGAT GCCTGGTCAA  
 501 GGGCTATTTT CCTGAGCCAG TGACAGTGAC CTGGAACTCT GGATCCCTGT  
 551 CCAGCGGTGT GCACACCTTC CCAGCTGTCC TGCAGTCTGA CCTCTACACT  
 601 CTGAGCAGCT CAGTGACTGT CCCCTCCAGC ACCTGGCCCA GCGAGACCGT  
 651 CACCTGCAAC GTTGCCCACC CGGCCAGCAG CACCAAGGTG GACAAGAAAA  
 701 TTGTGCCCAG GGATTGTGGT TGTAAGCCTT GCATATGTAC AGTCCCAGAA  
 751 GTATCATCTG TCTTCATCTT CCCCCAAAG CCAAGGATG TGCTCACCAT  
 801 TACTCTGACT ÇCTAAGGTCA CGTGTGTTGT GGTAGACATC AGCAAGGATG  
 851 ATCCCGAGGT CCAGTTCAGC TGGTTTGTAG ATGATGTGGA GGTGCACACA  
 901 GCTCAGACGC AACCCCGGGA GGAGCAGTTC AACAGCACTT TCCGCTCAGT  
 951 CAGTGAACTT CCCATCATGC ACCAGGACTG GCTCAATGGC AAGGAGTTCA  
 1001 AATGCAGGGT CAACAGTGCA GCTTTCCTG CCCCATCGA GAAAACÇATC  
 1051 TCCAAAACCA AAGGCAGAÇ GAAGGCTCÇA ÇAGGTGTACA CCATTCCACC  
 1101 TCCCAAGGAG CAGATGGCCA AGGATAAAGT CAGTCTGACC TGCATGATAA  
 1151 ÇAGACTTÇTT CCCTGAAGAC ATTACTGTGG AGTGÇCAGTG GAATGGÇCAG  
 1201 CCAGCGGAGA AÇTACAAGAA CACTCAGCCC ATÇATGGACA CAGATGGCTÇ  
 1251 TTACTTCATC TACAGÇAAGÇ TCAATGTGCA GAAGAGÇAAC TGGGAGGÇAG  
 1301 GAAATACTTT CACCTGCTCT GTGTTACATG AGGGCCTGÇA CAACCACCAT  
 1351 ACTGAGAAGA GÇCTCTCÇCA CTCTCCTGÇT AAATGA (SEQ ID NO:363)

Las secuencias de CDR en la región variable de la cadena ligera de Ab-24 son las siguientes:

5 CDR-L1: KASQSVDDYDGTSYMN (SEQ ID NO: 351)  
 CDR-L2: AASNLES (SEQ ID NO: 352)  
 CDR-L3: QQSNEPFT (SEQ ID NO: 353)

Las secuencias de CDR en la región variable de la cadena pesada de Ab-24 son las siguientes:

10 CDR-H1: TYWMN (SEQ ID NO: 358)  
 CDR-H2: MIHPSASEIRLDQKFKD (SEQ ID NO: 359)  
 CDR-H3: SGEWGSMDY (SEQ ID NO: 360)

15 La Tabla 1 a continuación proporciona la SEQ ID NO y secuencias de aminoácidos de las CDR de Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-1, Ab-2, Ab-3, Ab-4, Ab-5, Ab-6, Ab-7, Ab-8, Ab-9, Ab-10, Ab-11, Ab-12, Ab-13, Ab-14, Ab-15, Ab-16, Ab-17, Ab-18, Ab-19, Ab-20, Ab-21, Ab-22, Ab-23 y Ab-24. L1, L2 y L3 se refieren a las CDR de cadena ligera 1, 2 y 3 y H1, H2 y H3 se refieren a las CDR de cadena pesada 1, 2 y 3 de acuerdo con el sistema de numeración Kabat (Kabat *et al.*, 1987 en *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, U.S. Department of Health and Human Services, NIH, Estados Unidos).

20

Tabla 1		
SEQ ID NO	DESCRIPCIÓN	SECUENCIA DE AMINOÁCIDOS
54	CDR-L1 de Ab-A y Ab-1	QSSQSVYDNNWLA
55	CDR-L2 de Ab-A y Ab-1	DASDLAS

Tabla 1		
SEQ ID NO	DESCRIPCIÓN	SECUENCIA DE AMINOÁCIDOS
56	CDR-L3 de Ab-A y Ab-1	QGAYNDVIYA
51	CDR-H1 de Ab-A y Ab-1	SYWMN
52	CDR-H2 de Ab-A y Ab-1	TEDSGGRTDYASWAKG
53	CDR-H3 de Ab-A y Ab-1	NWNL
60	CDR-L1 de Ab-B	SASSSVSFVD
61	CDR-L2 de Ab-B	RTSNLGF
62	CDR-L3 de Ab-B	QQRSTYPPT
57	CDR-H1 de Ab-B	TSGMGVG
58	CDR-H2 de Ab-B	HIWWDDVKRYNPVLKS
59	CDR-H3 de Ab-B	EDFDYDEEYYAMDY
48	CDR-L1 de Ab-C	KASQSVDYDGD SYMN
49	CDR-L2 de Ab-C	AASNLES
50	CDR-L3 de Ab-C	QQSNEDPWT
45	CDR-H1 de Ab-C	DCYMN
46	CDR-H2 de Ab-C	DINPFNGGTTYNQKFKG
47	CDR-H3 de Ab-C	SHYYFDGRVPWDAMDY
42	CDR-L1 de Ab-D	QASQGTSINLN
43	CDR-L2 de Ab-D	GSSNLED
44	CDR-L3 de Ab-D	LQHSYLPYT
39	CDR-H1 de Ab-D	DHYMS
40	CDR-H2 de Ab-D	DINPYSGETTYNQKFKG
41	CDR-H3 de Ab-D	DDYDASPFA Y
275	CDR-L1 de Ab-2	RASSSVYYMH
276	CDR-L2 de Ab-2	ATSNLAS
277	CDR-L3 de Ab-2	QQWSSDPLT
287	CDR-H1 de Ab-2	DYFIH
288	CDR-H2 de Ab-2	RLDPEDGESDYAPKFQD
289	CDR-H3 de Ab-2	EDYDGYTFFPY
278	CDR-L1 de Ab-3 y Ab-15	SVSSTISSNHLH
279	CDR-L2 de Ab-3 y Ab-15	GTSNLAS
280	CDR-L3 de Ab-3 y Ab-15	QQWSSYPLT
290	CDR-H1 de Ab-3 y Ab-15	DFYLH
291	CDR-H2 de Ab-3 y Ab-15	RIDPENGDTLYDPKFQD
292	CDR-H3 de Ab-3 y Ab-15	EADYFHDGTSYWYFDV
78	CDR-L1 de Ab-4 y Ab-5	RASQDISNYLN
79	CDR-L2 de Ab-4 y Ab-5	YTSRLLS
80	CDR-L3 de Ab-4 y Ab-5	QQGDTLPYT
245	CDR-H1 de Ab-4 y Ab-5	DYNMH
246	CDR-H2 de Ab-4 y Ab-5	EINPNSGGAGYNQKFKG
247	CDR-H3 de Ab-4 y Ab-5	LGYDDIYDDWYFDV
81	CDR-L1 de Ab-6	RASQDISNYLN
99	CDR-L2 de Ab-6	YTSRLHS
100	CDR-L3 de Ab-6	QQGDTLPYT
248	CDR-H1 de Ab-6	DYNMH
249	CDR-H2 de Ab-6	EINPNSGGSGYNQKFKG
250	CDR-H3 de Ab-6	LVDYDGSYEDWYFDV
101	CDR-L1 de Ab-7	RASQVITNYLY
102	CDR-L2 de Ab-7	YTSRLHS
103	CDR-L3 de Ab-7	QQGDTLPYT
251	CDR-H1 de Ab-7	DYNMH
252	CDR-H2 de Ab-7	EINPNSGGAGYNQQFKG
253	CDR-H3 de Ab-7	LGYVGN YEDWYFDV

Tabla 1		
SEQ ID NO	DESCRIPCIÓN	SECUENCIA DE AMINOÁCIDOS
104	CDR-L1 de Ab-8	RASQDISNYLN
105	CDR-L2 de Ab-8	YTSRLLS
106	CDR-L3 de Ab-8	QQGDTLPYT
254	CDR-H1 de Ab-8	DYNNMH
255	CDR-H2 de Ab-8	EINPNSGGAGYNQKFKG
256	CDR-H3 de Ab-8	LGYYDIYDDWYFDV
107	CDR-L1 de Ab-9	RASQDISNYLN
108	CDR-L2 de Ab-9	YTSRLFS
109	CDR-L3 de Ab-9	QQGDTLPYT
257	CDR-H1 de Ab-9	DYNNMH
258	CDR-H2 de Ab-9	EINPNSGGAGYNQKFKG
259	CDR-H3 de Ab-9	LGYYDIYDDWYFDV
110	CDR-L1 de Ab-10	RASQDISNYLN
111	CDR-L2 de Ab-10	YTSRLLS
112	CDR-L3 de Ab-10	QQGDTLPYT
260	CDR-H1 de Ab-10	DYNNMH
261	CDR-H2 de Ab-10	EINPNSGGAGYNQKFKG
262	CDR-H3 de Ab-10	LGYYDIYDDWYFDV
281	CDR-L1 de Ab-11 y Ab-16	RASSSISYIH
282	CDR-L2 de Ab-11 y Ab-16	ATSNLAS
283	CDR-L3 de Ab-11 y Ab-16	QQWSSDPLT
293	CDR-H1 de Ab-11 y Ab-16	DYYIH
294	CDR-H2 de Ab-11 y Ab-16	RVDPDNGETEFAPKFPG
295	CDR-H3 de Ab-11 y Ab-16	EDYDGTWTFPY
113	CDR-L1 de Ab-12	RASQDISNYLN
114	CDR-L2 de Ab-12	YTSTLQS
115	CDR-L3 de Ab-12	QQGDTLPYT
263	CDR-H1 de Ab-12	DYNNMH
264	CDR-H2 de Ab-12	EINPNSGGSGYNQKFKG
265	CDR-H3 de Ab-12	LGYYGNYEDWYFDV
284	CDR-L1 de Ab-13 y Ab-14	RASSSVTSSYLN
285	CDR-L2 de Ab-13 y Ab-14	QQYDFPST
286	CDR-L3 de Ab-13 y Ab-14	DYYMN
296	CDR-H1 de Ab-13 y Ab-14	DYYMN
297	CDR-H2 de Ab-13 y Ab-14	DINPYNDDTTYNHKFKG
298	CDR-H3 de Ab-13 y Ab-14	ETAVITTNAMD
116	CDR-L1 de Ab-17 y Ab-18	SVSSSISSNLH
237	CDR-L2 de Ab-17 y Ab-18	GTSNLAS
238	CDR-L3 de Ab-17 y Ab-18	QQWTTTYT
266	CDR-H1 de Ab-17 y Ab-18	CDR-H1 DYYIH
267	CDR-H2 de Ab-17 y Ab-18	RIDPDNGESTYVPKFG
268	CDR-H3 de Ab-17 y Ab-18	EGLDYGDYYAVDY
239	CDR-L1 de Ab-19, Ab-20 y Ab-23	RASQDISSYLN
240	CDR-L2 de Ab-19, Ab-20 y Ab-23	STSRLNS
241	CDR-L3 de Ab-19, Ab-20 y Ab-23	QQDIKHPT
269	CDR-H1 de Ab-19, Ab-20 y Ab-23	DYIMH
270	CDR-H2 de Ab-19, Ab-20 y Ab-23	YINPYNDDTEYNEKFKG
271	CDR-H3 de Ab-19, Ab-20 y Ab-23	SIYYDAPFAY
242	CDR-L1 de Ab-21 y Ab-22	KASQDVFTAVA
243	CDR-L2 de Ab-21 y Ab-22	WASTRHT
244	CDR-L3 de Ab-21 y Ab-22	QQYSSYPLT
272	CDR-H1 de Ab-21 y Ab-22	DYYMH

Tabla 1		
SEQ ID NO	DESCRIPCIÓN	SECUENCIA DE AMINOÁCIDOS
273	CDR-H2 de Ab-21 y Ab-22	RIDPENGDIYDPKFQG
274	CDR-H3 de Ab-21 y Ab-22	DAGDPAWFY
351	CDR-L1 de Ab-24	KASQSVDYDGTSMN
352	CDR-L2 de Ab-24	AASNLES
353	CDR-L3 de Ab-24	QQSNEDPFT
358	CDR-H1 de Ab-24	TYWMN
359	CDR-H2 de Ab-24	MIHPSASEIRLDQKFKD
360	CDR-H3 de Ab-24	SGEWGSMDY

Un oligopéptido o polipéptido puede tener una secuencia de aminoácidos que es al menos 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% idéntica a al menos una de las CDR de la Tabla 1 anterior; y/o a una CDR de un agente de unión a esclerostina que bloquea de forma cruzada la unión de al menos uno de los anticuerpos Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-1, Ab-2, Ab-3, Ab-4, Ab-5, Ab-6, Ab-7, Ab-8, Ab-9, Ab-10, Ab-11, Ab-12, Ab-13, Ab-14, Ab-15, Ab-16, Ab-17, Ab-18, Ab-19, Ab-20, Ab-21, Ab-22, Ab-23, y Ab-24 con esclerostina, y/o está bloqueada de forma cruzada de la unión con esclerostina por al menos uno de los anticuerpos Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-1, Ab-2, Ab-3, Ab-4, Ab-5, Ab-6, Ab-7, Ab-8, Ab-9, Ab-10, Ab-11, Ab-12, Ab-13, Ab-14, Ab-15, Ab-16, Ab-17, Ab-18, Ab-19, Ab-20, Ab-21, Ab-22, Ab-23, y Ab-24; y/o con una CDR de un agente de unión a esclerostina donde el agente de unión puede bloquear el efecto inhibidor de esclerostina en un ensayo de mineralización basado en células (es decir, un agente de unión neutralizante de esclerostina); y/o a una CDR de un agente de unión a esclerostina que se une a un epítipo de Bucle 2; y/o a una CDR de un agente de unión a esclerostina que se une a un epítipo T20,6; y/o a una CDR de un agente de unión a esclerostina que se une a un epítipo "derivado de T20,6 (nudo de cistina + 4 ramas)".

Los polipéptidos y anticuerpos del agente de unión a esclerostina están dentro del alcance de la divulgación si tienen secuencias de aminoácidos que son al menos 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% idénticas a una región variable de al menos uno de los anticuerpos Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-1, Ab-2, Ab-3, Ab-4, Ab-5, Ab-6, Ab-7, Ab-8, Ab-9, Ab-10, Ab-11, Ab-12, Ab-13, Ab-14, Ab-15, Ab-16, Ab-17, Ab-18, Ab-19, Ab-20, Ab-21, Ab-22, Ab-23 y Ab-24, y bloquean de forma cruzada la unión de al menos uno de los anticuerpos Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-1, Ab-2, Ab-3, Ab-4, Ab-5, Ab-6, Ab-7, Ab-8, Ab-9, Ab-10, Ab-11, Ab-12, Ab-13, Ab-14, Ab-15, Ab-16, Ab-17, Ab-18, Ab-19, Ab-20, Ab-21, Ab-22, Ab-23 y Ab-24 con esclerostina, y/o están bloqueados de forma cruzada de la unión con esclerostina por al menos uno de los anticuerpos Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-1, Ab-2, Ab-3, Ab-4, Ab-5, Ab-6, Ab-7, Ab-8, Ab-9, Ab-10, Ab-11, Ab-12, Ab-13, Ab-14, Ab-15, Ab-16, Ab-17, Ab-18, Ab-19, Ab-20, Ab-21, Ab-22, Ab-23 y Ab-24; y/o pueden bloquear el efecto inhibidor de esclerostina en un ensayo de mineralización basado en células (es decir, un agente de unión neutralizante de esclerostina); y/o unirse a un epítipo de bucle 2; y/o unirse a un epítipo T20,6; y/o unirse a un epítipo "derivado de T20,6 (nudo de cistina + 4 ramas)".

Los polinucleótidos que codifican agentes de unión a esclerostina están dentro del alcance de la divulgación si tienen secuencias polinucleotídicas que son al menos 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% idénticas a un polinucleótido que codifica una región variable de al menos uno de los anticuerpos Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-1, Ab-2, Ab-3, Ab-4, Ab-5, Ab-6, Ab-7, Ab-8, Ab-9, Ab-10, Ab-11, Ab-12, Ab-13, Ab-14, Ab-15, Ab-16, Ab-17, Ab-18, Ab-19, Ab-20, Ab-21; Ab-22, Ab-23 y Ab-24 y donde los agentes de unión a esclerostina codificados bloquean de forma cruzada la unión de al menos uno de los anticuerpos Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-1, Ab-2, Ab-3, Ab-4, Ab-5, Ab-6, Ab-7, Ab-8, Ab-9, Ab-10, Ab-11, Ab-12, Ab-13, Ab-14, Ab-15, Ab-16, Ab-17, Ab-18, Ab-19, Ab-20, Ab-21, Ab-22, Ab-23, y Ab-24 con esclerostina, y/o están bloqueados de forma cruzada de la unión con esclerostina por al menos uno de los anticuerpos Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-1, Ab-2, Ab-3, Ab-4, Ab-5, Ab-6, Ab-7, Ab-8, Ab-9, Ab-10, Ab-11, Ab-12, Ab-13, Ab-14, Ab-15, Ab-16, Ab-17, Ab-18, Ab-19, Ab-20, Ab-21, Ab-22, Ab-23 y Ab-24; y/o pueden bloquear el efecto de esclerostina en un ensayo de mineralización basado en células (es decir, un agente de unión neutralizante de esclerostina); y/o se unen a un epítipo de bucle 2; y/o se unen a un epítipo T20,6; y/o se unen a un epítipo "derivado de T20,6 (nudo de cistina + 4 ramas)".

Los anticuerpos de acuerdo con la invención pueden tener una afinidad de unión por esclerostina humana de menos de o igual a  $1 \times 10^{-7}$  M, menos de o igual a  $1 \times 10^{-8}$  M, menos de o igual a  $1 \times 10^{-9}$  M, menos de o igual a  $1 \times 10^{-10}$  M, menos de o igual a  $1 \times 10^{-11}$  M o menos de o igual a  $1 \times 10^{-12}$  M.

La afinidad de un agente de unión tal como un anticuerpo o compañero de unión, así como el grado en el que un agente de unión (tal como un anticuerpo) inhibe la unión, puede determinarse por un experto habitual en la materia usando técnicas convencionales, por ejemplo las descritas en Scatchard *et al.* (Ann. N.Y. Acad. Sci. 51: 660-672 (1949)) o por resonancia de plasmón superficial (SPR; BIAcore, Biosensor, Piscataway, NJ). Para resonancia de plasmón superficial, las moléculas diana se inmovilizan en una fase sólida y se exponen a ligandos en una fase móvil que se desplaza a lo largo de una celda de flujo. Si se produce unión de ligando con la diana inmovilizada, el índice refractivo local cambia, lo que conduce a un cambio en el ángulo de SPR, que puede supervisarse en tiempo

real detectando cambios en la intensidad de la luz reflejada. Las tasas de cambio de la señal de SPR pueden analizarse para producir constantes de velocidad aparente para las fases de asociación y disociación de la reacción de unión. La relación de estos valores proporciona la constante en equilibrio aparente (afinidad) (véase, por ejemplo, Wolff *et al.*, Cancer Res. 53: 2560-65 (1993)).

5 Un anticuerpo de acuerdo con la presente invención puede pertenecer a cualquier clase de inmunoglobulina, por ejemplo, IgG, IgE, IgM, IgD o IgA. Puede obtenerse o derivar de un animal, por ejemplo, ave de corral (por ejemplo, pollo) y mamíferos, que incluye pero sin limitación un ratón, rata, hámster, conejo u otro roedor, vaca, caballo, oveja, cabra, camello, ser humano u otro primate. El anticuerpo puede ser un anticuerpo de internalización. La producción de anticuerpos se divulga en general en la Publicación de Patente de Estados Unidos N° 2004/0146888 A1.

#### Ensayos de caracterización

15 En los métodos descritos anteriormente para generar anticuerpos, incluyendo la manipulación de las CDR de Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D y Anticuerpo 1-24 (Ab-1 a Ab-24) específicas en nuevas regiones marco conservadas y/o constantes, están disponibles ensayos apropiados para seleccionar los anticuerpos deseados (es decir, ensayos para determinar la afinidad de unión con esclerostina; ensayos de bloqueo cruzado; "ensayo de unión competitiva de epítopos peptídicos de esclerostina humana" basado en Biacore; ensayo basado en células MC3T3-E1; ensayos *in vivo*).

#### Ensayos de unión de epítopos

20 La esclerostina humana de forma madura es una glicoproteína de 190 aminoácidos con una estructura de nudo de cistina (Figuras 8 y 9). Además de la estructura en nudo de cistina, la proteína se caracteriza porque tiene tres bucles designados como Bucle 1, Bucle 2 y Bucle 3. La esclerostina humana se sometió a digestión proteolítica para producir fragmentos. Brevemente, usando diferentes proteasas, incluyendo tripsina, aspN y lysC, se generaron fragmentos con diversos sitios de escisión y tamaños. Se determinaron las secuencias y la masa para diversos péptidos de esclerostina humana. Se evaluó la protección de anticuerpos para determinar el efecto sobre la accesibilidad para proteólisis, incluyendo el enmascaramiento de sitio cortado y desplazamiento peptídico. Finalmente, se realizó un "ensayo de competición de epítopos peptídicos de esclerostina humana" basado en BiAcCore.

25 La exposición de esclerostina a escisión por tripsina dio como resultado un patrón de fragmentos peptídicos como se resumen en la Figura 13. Los fragmentos se denominan T19,2, T20, T20,6 y T21-22. Como se muestra de forma esquemática en la Figura 19B, el epítipo T20,6 es un complejo de cuatro secuencias peptídicas separadas que se unen por los tres enlaces disulfuro de la región del nudo de cistina. Dos de los péptidos están unidos por dos enlaces disulfuro. Los otros dos péptidos están unidos por un enlace disulfuro que, esquemáticamente, divide en dos los primeros dos polipéptidos.

30 El epítipo T20,6 que se generó por digestión con tripsina conserva la estructura de nudo de cistina del polipéptido nativo y está reconocido por los anticuerpos Ab-C y Ab-D. Un derivado del epítipo T20,6 consiste en la región del nudo de cistina y los aminoácidos 58-64, 73-81, 112-117 y 138-141 en posición de secuencia con referencia a SEQ ID NO: 1. Este epítipo derivado se muestra en la Figura 21. Un epítipo que comprende la región de nudo de cistina puede tener uno o más aminoácidos que están presentes en el epítipo T20,6 (Figura 19B) pero no presentes en el epítipo derivado de T20,6 (Figura 21).

35 Otra región que contiene epítopos se identificó en la región de Bucle 2 de esclerostina humana (Figura 19A) y se reconoce por los anticuerpos Ab-A y Ab-B. Un epítipo de Bucle 2 comprende los aminoácidos 86-111 de SEQ ID NO: 1 (C4GPARLLPNAIGRGKWWRPSGPDFRC5, SEQ ID NO: 6). De forma estérica, con referencia a esclerostina de longitud completa de SEQ ID NO: 1, la estructura que contiene el Bucle 2 se define en un extremo por un enlace disulfuro entre cisteína en la posición 86 (C4) y cisteína en la posición 144 (C8) y en el otro extremo por un enlace disulfuro entre cisteína en la posición 111 (C5) y cisteína en la posición 57 (C1).

40 Los péptidos generados por escisión de aspN de esclerostina humana se muestran en la Figura 12. En la Figura, estos péptidos se designan AspN14,6, AspN18,6 y AspN22,7-23,5 y también se denominan en el presente documento N14,6, N18,6 y N22,7-23,5, respectivamente.

45 Un grupo de anticuerpos muestra un patrón específico de unión con ciertos epítopos como se demuestra por un "ensayo de unión competitiva de epítopos peptídicos de esclerostina humana" basado en Biacore. Brevemente, el anticuerpo se preincuba con el epítipo para ensayar, a concentraciones que saturarán los sitios de unión a epítipo en el anticuerpo. El anticuerpo se expone después a esclerostina unida a una superficie de microplaca. Después de los procedimientos de incubación y lavado apropiados, se establece un patrón de unión competitiva. Como se muestra en la Figura 18, el anticuerpo ejemplar Ab-D se unió a moléculas de esclerostina unidas a la superficie de la microplaca. La preincubación del anticuerpo Ab-D con esclerostina redujo la unión del anticuerpo con la esclerostina en la microplaca hasta casi cero. La preincubación con un péptido que consistía en el epítipo T19,2 mostró que T19,2 no competía con la esclerostina por la unión con el anticuerpo. Sin embargo, la preincubación con uno

cualquiera de los epítomos designados T20, T20,6, T21-22 o N22,7-23,5 suprimió una gran proporción de la unión del anticuerpo con la esclerostina en la microplaca. Por el contrario, la preincubación del anticuerpo con uno cualquiera de los epítomos designados T19,2, N14,6 o N18,6 no suprimió la capacidad del anticuerpo para unirse a esclerostina. Un segundo anticuerpo ejemplar con este perfil de unión (Fig. 17) es Ab-C.

El anticuerpo Ab-D es por lo tanto ejemplar y representativo de un grupo de anticuerpos que se unen a los epítomos T20, T20,6, T21-22 y N22,7-23,5 y tienen unión detectable mínima con los epítomos T19,2, N14,6 y N18,6, como se mide por la capacidad para bloquear la unión del anticuerpo con esclerostina. Los anticuerpos que tienen este patrón de unión característico pueden compartir o no secuencia de aminoácidos en una o más regiones de la molécula de anticuerpo. La similitud del anticuerpo se determina funcionalmente tal como mediante la capacidad para unirse con esclerostina después de la preincubación con cada uno de los epítomos descritos anteriormente. Por "similar a" se entiende, por ejemplo, que el anticuerpo mostrará unión con cada uno de los polipéptidos T20, T20,6, T21-22 y N22,7-23,5 por lo que esta unión superará en competición al menos el 50% de la unión del anticuerpo con esclerostina que se produciría de otro modo en ausencia de preincubación con esclerostina o un péptido de esclerostina. El anticuerpo también mostrará poca o ninguna unión detectable con los polipéptidos T19,2, N14,6 y N18,6, dando como resultado una reducción del 30% o menos de la unión que se produciría en ausencia de preincubación con esclerostina o un péptido de esclerostina.

Por ejemplo, sin quedar ligado a un mecanismo particular, el patrón de unión del anticuerpo de la Figura 18 sugiere que el espacio epitópico con el que el anticuerpo Ab-D y otros anticuerpos que tienen el patrón de unión a epítomos de Ab-D se unen consiste en un polipéptido que comprende la región de nudo de cistina de esclerostina.

Por lo tanto, como se divulga en el presente documento y con referencia a la Figura 19B, un epítomo T20,6 ejemplar comprende cuatro cadenas peptídicas unidas mediante tres enlaces disulfuro separados. La cadena peptídica SAKPVELVC3SGQC4GPAR (SEQ ID NO: 3) está unida a la cadena peptídica LVASC7KC8KRLTR (SEQ ID NO: 5) por enlaces disulfuro de C3 a C7 y de C4 a C8. La cadena peptídica DVSEYSCIRELHFTR (SEQ ID NO: 2) está unida a la cadena peptídica WWRPSGPDFRC5IPDRYR (SEQ ID NO: 4) por un enlace disulfuro de C1 a C5. Los polipéptidos de SEQ ID NO: 3 y 5 permanecen asociados con los polipéptidos de SEQ ID NO: 2 a 4 mediante una construcción estérica por la que el enlace C1-C5 cruza el plano de los enlaces C4-C8 y C3-C7 y se localiza entre ellos, como se ilustra en la Figura 19B.

Como se desvela en el presente documento y con referencia a la Figura 21, un epítomo derivado ejemplar de T20,6 comprende cuatro cadenas peptídicas unidas mediante tres enlaces disulfuro separados. La cadena peptídica SAKPVELVC3 SGQC4 (SEQ ID NO: 70) está unida a la cadena peptídica LVASC7KC8 (SEQ ID NO: 71) por enlaces disulfuro de C3 a C7 y de C4 a C8. La cadena peptídica C1RELHFTR (SEQ ID NO: 72) está unida a la cadena peptídica C5IPDRYR (SEQ ID NO: 73) por un enlace disulfuro de C1 a C5. Los polipéptidos de SEQ ID NO: 70 y 71 permanecen asociados con los polipéptidos de SEQ ID NO: 72 y 73 mediante una construcción estérica por la que el enlace C1-C5 cruza el plano de los enlaces C4-C8 y C3-C7 y se localiza entre ellos, como se ilustra en la Figura 21.

El anticuerpo Ab-A es ejemplar y representativo de un segundo grupo de anticuerpos que tienen un patrón de unión característico con péptidos de esclerostina humana que es distinto del obtenido para los anticuerpos Ab-C y Ab-D. Ab-A y el grupo de anticuerpos que representa se unen al epítomo N22,7-23,5 y tienen unión detectable mínima con los epítomos T19,2, T20, T20,6, T21-22, N14,6 o N18,6, como se mide mediante la capacidad para bloquear la unión de anticuerpo con esclerostina (Fig. 15). Un segundo anticuerpo ejemplar con este perfil de unión (Fig. 16) es Ab-B. Los anticuerpos que tienen este patrón de unión característico pueden compartir o no secuencias de aminoácidos en una o más regiones de la molécula de anticuerpo. La similitud de anticuerpo se determina funcionalmente tal como por la capacidad de unirse con esclerostina después de preincubación con cada uno de los epítomos descritos anteriormente. Por "similar a" se entiende, por ejemplo, que el anticuerpo mostrará unión con el polipéptido N22,7-23,5 por la que esta unión superará por competición al menos el 50% de la unión del anticuerpo con esclerostina que se produciría de otro modo en ausencia de preincubación con esclerostina o un péptido de esclerostina. El anticuerpo también mostrará poca o ninguna unión detectable con los polipéptidos T19,2, T20, T20,6, T21-22, N14,6 y N18,6 dando como resultado una reducción del 30% o menos de la unión que se produciría en la ausencia de preincubación con esclerostina o un péptido de esclerostina.

Por ejemplo, sin quedar ligado a un mecanismo particular, el patrón de unión de anticuerpo de la Figura 15 sugiere que el espacio epitópico con el que el anticuerpo Ab-A y otros anticuerpos que tienen el patrón de unión de epítomo de Ab-A se unen consiste en un polipéptido que comprende la región de Bucle 2 de la esclerostina. Por lo tanto, como se divulga en el presente documento y con referencia a la Figura 19A, la región de Bucle 2 puede describirse como un péptido lineal, pero adquiere una estructura terciaria cuando está presente en una esclerostina nativa o una parte que contiene nudo de cistina de esclerostina en la que la estructura de enlace disulfuro nativo se mantiene. La estructura lineal o terciaria del epítomo de Bucle 2 puede afectar a la unión del anticuerpo con el mismo, como se analiza en los Ejemplos. Una región de Bucle 2 puede comprender la siguiente secuencia de aminoácidos: C4GPARLLPNAIGRGKWWRPSGPDFRC5 (SEQ ID NO: 6). "C4" se refiere a un resto de cisteína localizado en la posición 86 con referencia a SEQ ID NO: 1. "C5" se refiere a un resto de cisteína localizado en la posición 111 con referencia a SEQ ID NO: 1. En la proteína de esclerostina nativa, C4 está unido a una cisteína en la posición 144

(C8) por un enlace disulfuro y C5 está ligado a una cisteína en la posición 57 (C1) por un enlace disulfuro. Los epítopos derivados de la región de Bucle 2 incluyen CGPARLLPNAIGRGKWWRPS (SEQ ID NO: 63); GPARLLPNAIGRG KWWRPSG (SEQ ID NO: 64); PARLLPNAIGRGKWWRPSGP (SEQ ID NO: 65); ARLLPNAIGRGKWWRPSGPD (SEQ ID NO: 66); RLLPNAIGRGKWWRPSGPDF (SEQ ID NO: 67); 5 LLPNAIGRGKWWRPSGPDFR (SEQ ID NO: 68); y LP NAIGRGKWWRPSGPDFRC (SEQ ID NO: 69).

#### ENSAYOS DE BLOQUEO CRUZADO

10 Las expresiones “bloqueo cruzado”, “bloqueado de forma cruzada” y “bloquear de forma cruzada” se usan de forma intercambiable en el presente documento para indicar la capacidad de un anticuerpo para interferir con la unión de otros anticuerpos con esclerostina.

15 El alcance en el que un anticuerpo es capaz de interferir con la unión de otro con esclerostina y por lo tanto si puede decirse que bloquea de forma cruzada, puede determinarse usando ensayos de unión competitiva. Un ensayo cuantitativo particularmente adecuado usa una máquina de Biacore que puede medir el alcance de las interacciones usando tecnología de resonancia de plasmón superficial. Otro ensayo de bloqueo cruzado cuantitativo adecuado usa un enfoque basado en ELISA para medir la competición entre anticuerpos con respecto a su unión con esclerostina.

#### ENSAYO DE BLOQUEO CRUZADO DE BIACORE

20 A continuación se describe en general un ensayo de Biacore adecuado para determinar si un anticuerpo bloquea de forma cruzada o es capaz de bloquear de forma cruzada. La máquina de Biacore (por ejemplo el Biacore 3000) se maneja en línea con las recomendaciones del fabricante.

25 Por lo tanto en un ensayo de bloqueo cruzado, la esclerostina se acopla a una microplaca CM5 Biacore usando química de acoplamiento de aminos convencional para generar una superficie recubierta con esclerostina. Típicamente se acoplarían 200-800 unidades de resonancia de esclerostina a la microplaca (una cantidad que proporciona niveles fácilmente medibles de unión pero que puede saturarse fácilmente por las concentraciones de reactivo de ensayo usadas).

30 Los anticuerpos (denominados A\* y B\*) para ensayar con respecto a su capacidad para bloquearse de forma cruzada entre sí se mezclan a una relación molar de uno a uno de sitios de unión en un tampón adecuado para crear la mezcla de ensayo. Cuando se calculan las concentraciones basándose en el sitio de unión, se asume que el peso molecular de un anticuerpo es el peso molecular total del anticuerpo dividido por el número de sitios de unión de 35 esclerostina en ese anticuerpo.

La concentración de cada anticuerpo en la mezcla de ensayo debería ser suficientemente alta para saturar fácilmente los sitios de unión para ese anticuerpo en las moléculas de esclerostina capturadas en la microplaca de Biacore. Los anticuerpos en la mezcla están a la misma concentración molar (basándose en la unión) y esa 40 concentración típicamente sería entre 1,00 y 1,5 micromolar (basándose en un sitio de unión).

También se preparan soluciones separadas que contienen anticuerpo A\* solamente y anticuerpo B\* solamente. El anticuerpo A\* y anticuerpo B\* en estas soluciones deberían estar en el mismo tampón y a la misma concentración que en la mezcla de ensayo. 45

La mezcla de ensayo se pasa sobre la microplaca de Biacore recubierta de esclerostina y se registra la cantidad total de unión. La microplaca se trata después de tal modo que se retiren los anticuerpos unidos sin dañar a la esclerostina unida a la microplaca. Típicamente esto se realiza tratando a la microplaca con HCl 30 mM durante 60 50 segundos.

La solución de anticuerpo A\* solamente se pasa después sobre la superficie recubierta con esclerostina y se registra la cantidad de unión. La microplaca se trata de nuevo para retirar todo el anticuerpo unido sin dañar a la esclerostina unida a la microplaca.

55 La solución de anticuerpo B\* solamente se pasa después sobre la superficie recubierta con esclerostina y se registra la cantidad de unión.

A continuación se calcula la unión teórica máxima de la mezcla de anticuerpo A\* y anticuerpo B\*, y es la suma de la unión de cada anticuerpo sobre la superficie de esclerostina solo. Si la unión registrada real de la mezcla es menor que este máximo teórico entonces los dos anticuerpos están bloqueándose de forma cruzada entre sí. 60

Por lo tanto, en general, un anticuerpo de bloqueo cruzado es uno que se unirá a esclerostina en el ensayo de bloqueo cruzado de Biacore anterior de modo que durante el ensayo y en presencia de un segundo anticuerpo la unión registrada sea entre 80% y 0,1% (por ejemplo, 80% a 4%) de la unión teórica máxima, específicamente entre 75% y 0,1% (por ejemplo, 75% a 4%) de la unión teórica máxima y más específicamente entre el 70% y 0,1% (por ejemplo 70% a 4%) de la unión teórica máxima (como se acaba de definir anteriormente) de los dos anticuerpos o 65

agentes de unión en combinación.

El ensayo de Biacore descrito anteriormente es un ensayo primario usado para determinar si los anticuerpos se bloquean de forma cruzada entre sí. En pocas ocasiones los anticuerpos particulares pueden no unirse con esclerostina acoplada mediante química de amina a una microplaca de Biacore CM5 (esto sucede habitualmente cuando el sitio de unión relevante en la esclerostina se enmascara o se destruye por el acoplamiento a la microplaca). En dichos casos el bloqueo cruzado puede determinarse usando una versión marcada de Esclerostina, por ejemplo Esclerostina marcada con His N terminal (R & D Systems, Minneapolis, MN, Estados Unidos; 2005 cat. nº 1406-ST-025). En este formato particular, un anticuerpo anti-His se acoplaría a la microplaca de Biacore y después la Esclerostina marcada con His se pasaría sobre la superficie de la microplaca y se capturaría por el anticuerpo anti-His. El análisis de bloqueo cruzado se llevaría a cabo esencialmente como se ha descrito anteriormente, excepto que después de cada ciclo de regeneración de microplaca, se cargaría nueva esclerostina marcada con His de nuevo en la superficie recubierta con anticuerpo anti-His. Además del ejemplo proporcionado usando Esclerostina marcada con His N terminal, podría usarse como alternativa Esclerostina marcada con His C terminal. Además, podrían usarse diversos otros marcadores y combinaciones de proteínas de unión a marcador que se conocen en la técnica para dicho análisis de bloqueo cruzado (por ejemplo marcador HA con anticuerpos anti-HA; marcador FLAG con anticuerpos anti-FLAG; marcador de biotina con estreptavidina).

#### ENSAYO DE BLOQUEO CRUZADO BASADO EN ELISA

Lo siguiente describe en general un ensayo de ELISA para determinar si un anticuerpo anti-esclerostina bloquea de forma cruzada o es capaz de bloquear de formar cruzada. Por conveniencia, se hace referencia a dos anticuerpos (Ab-X y Ab-Y).

El principio general de del ensayo es tener un anticuerpo anti-esclerostina recubriendo los pocillos de una placa de ELISA. Se añade una cantidad en exceso de un segundo anticuerpo anti-esclerostina que potencialmente bloquea de forma cruzada en la solución (es decir, no unido a la placa de ELISA). Se añade después una cantidad limitada de esclerostina a los pocillos. El anticuerpo recubierto y el anticuerpo en solución compiten por la unión del número limitado de moléculas de esclerostina. La placa se lava para retirar esclerostina que no se haya unido al anticuerpo de recubrimiento y también para retirar el segundo anticuerpo en fase de solución así como cualquier complejo formado entre el segundo anticuerpo en fase de solución y la esclerostina. La cantidad de esclerostina unida se mide después usando un reactivo de detección de esclerostina apropiado. Un anticuerpo en solución que sea capaz de bloquear de forma cruzada el anticuerpo de recubrimiento será capaz de provocar una reducción del número de moléculas de esclerostina a las que se puede unir el anticuerpo de recubrimiento en relación con el número de moléculas de esclerostina con las que se puede unir el anticuerpo de recubrimiento en ausencia del segundo anticuerpo en fase de solución.

Este ensayo se describe en más detalle adicionalmente posteriormente con respecto a Ab-X y Ab-Y. En el caso en el que Ab-X se selecciona para ser el anticuerpo inmovilizado, este se usa para recubrir los pocillos de la placa de ELISA, después de lo cual las placas se bloquean con una solución de bloqueo adecuada para minimizar la unión no específica de reactivos que es añaden posteriormente. Se añade después una cantidad en exceso de Ab-Y a la placa de ELISA de modo que los moles de sitios de unión de esclerostina Ab-Y por pocillo sean al menos 10 veces mayores que los moles de sitios de unión de esclerostina Ab-X que se usaron, por pocillo, durante el recubrimiento de la placa de ELISA. Después se añade esclerostina de modo que los moles de esclerostina añadidos por pocillo sean al menos 25 veces menores que los moles de sitios de unión de esclerostina de Ab-X que se usaron para recubrir cada pocillo. Después de un periodo de incubación adecuado la placa de ELISA se lava y se añade un reactivo de detección de esclerostina para medir la cantidad de esclerostina unida específicamente por el anticuerpo anti-esclerostina de recubrimiento (en este caso Ab-X). La señal de fondo para el ensayo se define como la señal obtenida en pocillos con el anticuerpo de recubrimiento (en este caso Ab-X), segundo anticuerpo en fase de solución (en este caso Ab-Y), solamente tampón de esclerostina (es decir, sin esclerostina) y reactivos de detección de esclerostina. El ensayo de control positivo para el ensayo se define como la señal obtenida en pocillos con el anticuerpo de recubrimiento (en este caso Ab-X), solamente tampón del segundo anticuerpo en fase de solución (es decir, sin segundo anticuerpo en fase de solución), esclerostina y reactivos de detección de esclerostina. Es necesario procesar el ensayo de ELISA de tal manera que la señal de control positivo sea al menos 6 veces la señal de fondo.

Para evitar cualquier artefacto (por ejemplo, afinidades significativamente diferentes entre Ab-X y Ab-Y para esclerostina) resultante de la elección de qué anticuerpo usar como el anticuerpo de recubrimiento y cuál usar como el segundo anticuerpo (competidor), es necesario que el ensayo de bloqueo cruzado se procese en dos formatos:

- 1) formato 1 es donde Ab-X es el anticuerpo que se usa para recubrir la placa de ELISA y Ab-Y es el anticuerpo competidor que está en solución
- y
- 2) el formato 2 es donde Ab-Y es el anticuerpo que se usa para recubrir la placa de ELISA y Ab-X es el anticuerpo competidor que está en solución.

Ab-X y Ab-Y se definen como bloqueadores cruzados si, en el formato 1 o en el formato 2, el anticuerpo anti-esclerostina en fase de solución es capaz de provocar una reducción de entre el 60% y el 100%, específicamente entre el 70% y el 100% y más específicamente entre el 80% y el 100%, de la señal de detección de esclerostina (es decir, la cantidad de esclerostina unida por el anticuerpo de recubrimiento) en comparación con la señal de detección de esclerostina obtenida en ausencia del anticuerpo anti-esclerostina en fase de solución (es decir, los pocillos de control de positivo).

Un ejemplo de dicho ensayo de bloqueo cruzado basado en ELISA puede hallarse en el Ejemplo 7 ("ensayo de bloqueo cruzado basado en ELISA").

#### ENSAYO DE NEUTRALIZACIÓN BASADO EN CÉLULAS

Se usa mineralización por células de linaje de osteoblastos en cultivo, bien células primarias o bien líneas celulares, como un modelo *in vitro* de formación de hueso. La mineralización tarda de aproximadamente una a seis semanas en producirse comenzando con la inducción de diferenciación de células de linaje de osteoblastos por uno o más agentes de diferenciación. La secuencia global de acontecimientos implica proliferación celular, diferenciación, producción de matriz extracelular, maduración de la matriz y finalmente deposición de mineral, que se refiere a cristalización y/o deposición de fosfato cálcico. Esta secuencia de acontecimientos que comienza con la proliferación y diferenciación celular, y que termina con la deposición mineral se denomina en el presente documento mineralización. La medición de calcio (mineral) es el resultado del ensayo.

Las células MC3T3-E1 (Sudo H, Kodama H-A, Amagai Y, Yamamoto S, Kasai S. 1983. *In vitro* differentiation and calcification in a new clonal osteogenic cell line derived from newborn mouse calvaria. J. Cell Biol. 96:191-198) y subclones de la línea celular original pueden formar mineral en cultivo tras el crecimiento en presencia de agentes de diferenciación. Dichos subclones incluyen MC3T3-E1-BF (Smith E, Redman R, Logg C, Coetzee G, Kasahara N, Frenkel B. 2000. Glucocorticoids inhibit developmental stage-specific osteoblast cell cycle. J. Biol. Chem. 275: 19992-20001). Tanto para el subclon MC3T3-E1-BF así como para las células originales MC3T3-E1, la esclerostina puede inhibir uno o más de la secuencia de acontecimientos que conducen a e incluyendo la deposición mineral (es decir, la esclerostina inhibe la mineralización). Los anticuerpos anti-esclerostina que son capaces de neutralizar la actividad inhibitoria de esclerostina posibilitan la mineralización del cultivo en presencia de esclerostina de modo que hay un aumento estadísticamente significativo de la deposición de fosfato cálcico (medido como calcio) en comparación con la cantidad de calcio medido en el grupo de tratamiento solamente con esclerostina (es decir sin anticuerpo). Los anticuerpos usados en los experimentos de ensayo de mineralización basado en células mostrados en las Figuras 22, 23 y 24 tienen pesos moleculares de aproximadamente 145 Kd y tienen 2 sitios de unión a esclerostina por molécula de anticuerpo.

Cuando se ejecuta el ensayo con el objetivo de determinar si un anticuerpo anti-esclerostina particular puede neutralizar la esclerostina, es necesario que la cantidad de esclerostina usada en el ensayo sea la cantidad mínima de esclerostina que provoca al menos una reducción del 70%, estadísticamente significativa, en la deposición de fosfato cálcico (medida como calcio) en el grupo de solamente esclerostina, en comparación con la cantidad de calcio medido en el grupo sin esclerostina. Un anticuerpo neutralizante anti-esclerostina se define como uno que provoca un aumento estadísticamente significativo de la deposición de fosfato cálcico (medido como calcio) en comparación con la cantidad de calcio medido en el grupo de tratamiento solamente con esclerostina (es decir sin anticuerpo). Para determinar si un anticuerpo anti-esclerostina es neutralizante o no, la cantidad de anticuerpo anti-esclerostina usado en el ensayo debe ser tal que haya un exceso de moles de sitios de unión de esclerostina por pocillo en comparación con el número de moles de esclerostina por pocillo. Dependiendo de la potencia del anticuerpo, el exceso en veces que puede requerirse puede ser de 24, 18, 12, 6, 3 o 1,5, y un experto en la materia está familiarizado con la práctica rutinaria de ensayos de más de una concentración de agente de unión. Por ejemplo, un anticuerpo neutralizante anti-esclerostina muy potente será capaz de neutralizar la esclerostina incluso cuando haya un exceso menor de 6 veces de moles de sitios de unión de esclerostina por pocillo en comparación con el número de moles de esclerostina por pocillo. Un anticuerpo neutralizante anti-esclerostina o agente de unión neutralizante anti-esclerostina menos potente será capaz de neutralizar la esclerostina solamente en un exceso de 12, 18 o 24 veces. Los anticuerpos de esclerostina con este intervalo completo de potencias son adecuados como anticuerpos de esclerostina neutralizantes. Se describen en detalle en el Ejemplo 8 ensayos de mineralización basados en células ejemplares.

Los anticuerpos anti-esclerostina que pueden neutralizar esclerostina humana pueden ser útiles en el tratamiento de afecciones/trastornos humanos que están provocados por, asociados con, o dan como resultado al menos uno de formación de hueso baja, densidad mineral ósea baja, contenido mineral óseo bajo, masa ósea baja, calidad ósea baja y fuerza ósea baja.

#### ENSAYO DE NEUTRALIZACIÓN *IN VIVO*

Pueden medirse los aumentos de diversos parámetros asociados con, o que resultan de, la estimulación de nueva formación de hueso como un resultado de ensayos *in vivo* de anticuerpos de esclerostina para identificar los anticuerpos que son capaces de neutralizar esclerostina y por lo tanto son capaces de provocar estimulación de

nueva formación de hueso. Dichos parámetros incluyen diversos marcadores anabólicos del suero [por ejemplo osteocalcina, P1NP (pro péptido n-terminal de procolágeno de tipo 1)], marcadores histomorfométricos de formación del hueso (por ejemplo, superficie de osteoblasto/superficie de hueso; tasa de formación de hueso/superficie de hueso; grosor trabecular), densidad mineral ósea, contenido mineral óseo, masa ósea, calidad ósea y fuerza ósea.

5 Un anticuerpo neutralizante de esclerostina se define como uno capaz de provocar un aumento estadísticamente significativo en comparación con animales tratados con vehículo, en cualquier parámetro asociado con, o que resulta de, la estimulación de nueva formación de hueso. Dicho ensayo *in vivo* puede realizarse en cualquier mamífero adecuado (por ejemplo ratón, rata, mono). Un ejemplo de dichos ensayos *in vivo* puede encontrarse en el Ejemplo 5 (“ensayos *in vivo* de anticuerpos monoclonales anti-esclerostina”).

10 Aunque la secuencia de aminoácidos de esclerostina no es 100% idéntica en todas las especies de mamífero (por ejemplo la esclerostina de ratón no es 100% idéntica a esclerostina humana), se apreciará por un experto en la materia que un anticuerpo de esclerostina que puede neutralizar, *in vivo*, la esclerostina de una cierta especie (por ejemplo, ratón) y que también puede unirse a esclerostina humana *in vitro* es muy probable que sea capaz de neutralizar la esclerostina humana *in vivo*. Por lo tanto, dicho anticuerpo anti-esclerostina humana puede ser útil en el tratamiento de afecciones/trastornos humanos que están provocados por, asociados con, o dan como resultado al menos uno de formación de hueso baja, densidad mineral ósea baja, contenido mineral óseo bajo, masa ósea baja, calidad ósea baja y fuerza ósea baja. Los ratones en los que se ha usado recombinación homóloga para suprimir el gen de esclerostina de ratón e insertar el gen de esclerostina humana en su lugar (es decir, ratones knock-in para el gen de esclerostina humana o ratones knock-in para SOST humana) serían un ejemplo de un sistema *in vivo* adicional.

25 Se proporcionan composiciones farmacéuticas, que comprenden uno de los anticuerpos descritos anteriormente tales como al menos uno de los anticuerpos Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D y Ab-1 a Ab-24 para esclerostina humana, junto con un vehículo, excipiente o diluyente farmacéutica o fisiológicamente aceptable. Se divulgan composiciones farmacéuticas y métodos de tratamiento en la Solicitud relacionada N° Serie N° 10/868.497, presentada el 16 de junio de 2004, que reivindica el beneficio de prioridad de N° de Serie 60/478.977.

30 Se conoce bien en la técnica, el desarrollo de regímenes de dosificación y tratamiento adecuados para usar las composiciones particulares descritas en el presente documento en una diversidad de regímenes de tratamiento, incluyendo, por ejemplo, administración subcutánea, oral, parenteral, intravenosa, intranasal e intramuscular y formulación, algunos de los cuales se analizan brevemente posteriormente para fines generales de ilustración.

35 En ciertas aplicaciones, las composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento pueden suministrarse mediante administración oral a un animal. Como tales, estas composiciones pueden formularse con un diluyente inerte o con un vehículo comestible asimilable, o pueden incluirse en cápsulas de cubierta dura o blanda, o pueden comprimirse en comprimidos, o pueden incorporarse directamente con el alimento de la dieta.

40 En ciertas circunstancias será deseable suministrar las composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento por vía subcutánea, por vía parenteral, por vía intravenosa, por vía intramuscular o incluso por vía intraperitoneal. Dichos enfoques se conocen bien por los expertos en la materia, algunos de los cuales se describen adicionalmente, por ejemplo, en la Patente de Estados Unidos N° 5.543.158; Patente de Estados Unidos N° 5.641.515 y Patente de Estados Unidos N° 5.399.363. En ciertas realizaciones, pueden prepararse soluciones de los compuestos activos como sales farmacológicamente aceptables o de base libre en agua mezclada adecuadamente con un tensioactivo, tal como hidroxipropilcelulosa. Las dispersiones también pueden prepararse en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de los mismos y en aceites. En condiciones habituales de almacenamiento y uso, estas preparaciones generalmente contendrán un conservante para evitar el crecimiento de microorganismos.

50 Las formas farmacéuticas ilustrativas adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles (por ejemplo, véase Patente de Estados Unidos N° 5.466.468). En todos los casos la forma debe ser estéril y debe ser fluida hasta el grado en que exista fácil inyectabilidad. Debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y debe conservarse contra la acción contaminante de microorganismos, tales como bacterias y hongos. El vehículo puede ser un disolvente o medio de dispersión que contenga, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido y similares), mezclas adecuadas de los mismos y/o aceites vegetales. Puede mantenerse fluidez apropiada, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento, tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersión y/o mediante el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de microorganismos puede facilitarse por diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal y similares. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares o cloruro sódico. La absorción prolongada de las composiciones inyectables puede proporcionarse mediante el uso en las composiciones de agentes que retarden la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

65 Para administración parenteral en una solución acuosa, la solución debe tamponarse de forma adecuada si es necesario y el diluyente líquido en primer lugar se hace isotónico con suficiente solución salina o glucosa. Estas soluciones acuosas particulares son especialmente adecuadas para administración intravenosa, intramuscular,

- subcutánea e intraperitoneal. A este respecto, los expertos en la materia conocerán un medio acuoso estéril que puede emplearse a la luz de la presente divulgación. Por ejemplo, una dosificación puede disolverse en 1 ml de solución de NaCl isotónica y añadirse a 1000 ml de fluido de hipodermoclinis o inyectarse en el sitio propuesto de infusión, (véase por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 15ª ed., págs. 1035-1038 y 1570-1580). Se producirá cierta variación en la dosificación necesariamente dependiendo de la afección del sujeto que se trate. Además, para administración humana, las preparaciones por supuesto preferentemente cumplirán los patrones de esterilidad, pirogenicidad y seguridad y pureza generales como se requiere por la Oficina de Patrones Biológicos de la FDA.
- 10 Las composiciones divulgadas en el presente documento pueden formularse en una forma neutra o salina. Las sales farmacéuticamente aceptables ilustrativas incluyen las sales de adición de ácidos (formadas con los grupos amino libres de la proteína) y que se forman con ácidos inorgánicos tales como, por ejemplo, ácidos clorhídrico o fosfórico, o ácidos orgánicos tales como acético, oxálico, tartárico, mandélico y similares. También pueden derivarse sales formadas por los grupos carboxilo libres de bases inorgánicas tales como, por ejemplo, sodio, potasio, amonio, calcio o hidróxidos férricos, y bases orgánicas tales como isopropilamina, trimetilamina, histidina, procaína y similares. Tras la formulación, las soluciones se administrarán de una manera compatible con la formulación de dosificación y en la cantidad que sea terapéuticamente eficaz.
- 15 Los vehículos pueden comprender además todos y cada uno de los disolventes, medios de dispersión, vehículos, recubrimientos, diluyentes, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes retardantes de la absorción e isotónicos, tampones, soluciones transportadoras, suspensiones, coloides y similares. El uso de dichos medios y agentes para sustancias farmacéuticas activas se conocen bien en la técnica. Excepto en la medida en que cualquier medio o agente convencional es incompatible con el principio activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas. También pueden incorporarse principios activos complementarios en las composiciones. La frase "farmacéuticamente aceptable" se refiere a entidades moleculares y composiciones que no producen una reacción alérgica o desafortunada similar cuando se administra a un ser humano.
- 20 En determinadas realizaciones, se usan liposomas, nanocápsulas, micropartículas, partículas lipídicas, vesículas y similares para la introducción de las composiciones de la presente invención en células/organismos hospedadores adecuados. En particular, las composiciones de la presente invención pueden formularse para el suministro encapsulado en una partícula lipídica, un liposoma, una vesícula, una nanoesfera o una nanopartícula o similar. Como alternativa, las composiciones de la presente invención pueden unirse, covalente o no covalentemente, con la superficie de dichos vehículos transportadores.
- 25 La formación y uso de liposoma y preparaciones de tipo liposomal como vehículos farmacéuticos potenciales generalmente se conoce por los expertos en la materia (véase por ejemplo, Lasic, Trends Biotechnol. 16(7): 307-21, 1998; Takakura, Nippon Rinsho 56 (3):691-95, 1998; Chandran *et al.*, Indian J. Exp. Biol. 35(8): 801-09, 1997; Margalit, Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst. 12(23): 233-61, 1995; Patente de Estados Unidos Nº 5.567.434; Patente de Estados Unidos Nº 5.552.157; Patente de Estados Unidos Nº 5.565.213; Patente de Estados Unidos Nº 5.738.868 y Patente de Estados Unidos Nº 5.795.587. El uso de liposomas no parece estar asociado con respuestas autoinmunes o toxicidad inaceptable después del suministro sistémico. En ciertas realizaciones, se forman liposomas a partir de fosfolípidos que se dispersan en un medio acuoso y forman espontáneamente vesículas de bicapas concéntricas multilamelares (también denominadas vesículas multilamelares (MLV)).
- 30 Como alternativa, la divulgación proporciona formulaciones de nanocápsulas farmacéuticamente aceptables de las composiciones de la presente invención. Las nanocápsulas pueden generalmente atrapar compuestos de un modo estable y reproducible (véase por ejemplo, Quintanar-Guerrero *et al.*, Drug Dev. Ind. Pharm. 24(12): 1113-28, 1998). Para evitar efectos secundarios debido a la sobrecarga polimérica intracelular, dichas partículas ultrafinas (de tamaños de aproximadamente 0,1 µm) pueden diseñarse usando polímeros capaces de degradarse *in vivo*. Dichas partículas pueden prepararse como se describe, por ejemplo, por Couvreur *et al.*, Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst. 5(1): 1-20, 1988; zur Muhlen *et al.*, Eur. J. Pharm. Biopharm. 45(2): 149-55, 1998; Zambaux *et al.*, J. Controlled Release 50(1-3): 31-40, 1998; y Patente de Estados Unidos Nº 5.145.684.
- 35 Además, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden situarse dentro de recipientes, junto con material de envasado que proporciona instrucciones con respecto al uso de dichas composiciones farmacéuticas. Generalmente, dichas instrucciones incluirán una expresión tangible que describe la concentración de reactivo, así como dentro de ciertas realizaciones, cantidades relativas de ingredientes excipientes o diluyentes (por ejemplo, agua, solución salina o PBS) que pueden ser necesarios para reconstituir la composición farmacéutica.
- 40 La dosis administrada puede variar de 0,01 mg/kg a 100 mg/kg de peso corporal. Como resultará evidente para un experto en la materia, la cantidad y frecuencia de administración dependerá, por supuesto, de factores tales como la naturaleza y gravedad de la indicación que se trate, la respuesta deseada, la afección del paciente y así sucesivamente. Típicamente, las composiciones pueden administrarse por una diversidad de técnicas, como se ha observado anteriormente.
- 45 Los aumentos del contenido mineral óseo y/o densidad mineral ósea pueden determinarse directamente mediante el

uso de rayos X (por ejemplo, Absorciometría de rayos X de Energía Dual o "DEXA") o por interferencia mediante la medición de 1) marcadores de formación de hueso y/o actividad de osteoblastos, tales como, pero sin limitación, fosfatasa alcalina específica de osteoblastos, osteocalcina, propéptido C' de procolágeno de tipo 1 (PICP), fosfatasa alcalina total (véase Comier, Curr. Opin. in Rheu. 7: 243(1995)) y propéptido N terminal de procolágeno 1 de suero (P1NP) y/o 2) marcadores de reabsorción de hueso y/o actividad de osteoclastos incluyendo, pero sin limitación, piridinolina, desoxipiridinolina, N-telopéptido, hidroxiprolina urinaria, fosfatasas ácidas resistentes a tartrato de plasma y galactosil hidroxilisina; (véase Comier, misma referencia), TRAP 5b de suero (fosfatasa ácida resistente a tartrato isoforma 5b) y telopéptido C reticulado en suero (sCTXI). La cantidad de masa ósea también puede calcularse a partir de los pesos corporales o mediante el uso de otros métodos (véase Guinness-Hey, Metab. Bone Dis. Relat. Res. 5: 177-181, 1984). Se usan animales y modelos animales particulares en la técnica para ensayar el efecto de las composiciones de la invención en, por ejemplo, parámetros de pérdida de hueso, reabsorción del hueso, formación de hueso, fuerza ósea o mineralización del hueso que imitan las condiciones de enfermedad humana tales como osteoporosis y osteopenias. Los ejemplos de dichos modelos incluyen el modelo de rata ovariectomizada (Kalu, D.N., The ovariectomized rat model of postmenopausal bone loss. Bone and Mineral 15: 175-192 (1991); Frost, H.M. y Jee, W.S.S. On the rat model of human osteopenias and osteoporosis. Bone and Mineral 18: 227-236 (1992); y Jee, W.S.S. y Yao, W., Overview: animal models of osteopenia and osteoporosis. J. Musculoskel. Neuron. Interact. 1: 193-207 (2001)).

Las afecciones particulares que pueden tratarse por las composiciones de la presente invención incluyen una amplia diversidad de causas de osteopenia, osteoporosis y pérdida de hueso. Los ejemplos representativos de dichas afecciones incluyen acondroplasia, disostosis cleidocraneal, encondromatosis, displasia fibrosa, Enfermedad de Gaucher, raquitismo hipofosfatémico, síndrome de Marfan, exostosis hereditarias múltiples, neurofibromatosis, osteogénesis imperfecta, osteopetrosis, osteopoiquiosis, lesiones escleróticas, pseudoartrosis y osteomielitis piógena, enfermedad periodontal, pérdida de hueso inducida por fármaco anti-epiléptico, hiperparatiroidismo primario y secundario, síndromes de hiperparatiroidismo familiar, pérdida de peso inducida por ingravidez, osteoporosis en hombres, pérdida de hueso posmenopáusica, osteoartritis, osteodistrofia renal, trastornos infiltrantes del hueso, pérdida ósea oral, osteonecrosis de la mandíbula, enfermedad de Paget juvenil, melorreostosis, enfermedades ósea metabólicas, mastocitosis, enfermedad/anemia falciforme, pérdida de hueso relacionada con trasplante de órganos, pérdida de hueso relacionada con trasplante de riñón, lupus eritematoso sistémico, espondilitis anquilosante, epilepsia, artritis juvenil, talasemia, mucopolisacaridosis, enfermedad de Fabry, síndrome de Turner, Síndrome de Down, Síndrome de Klinefelter, lepra, Enfermedad de Perthes, escoliosis idiopática adolescente, enfermedad inflamatoria multisistémica de aparición infantil, Síndrome de Winchester, Enfermedad de Menkes, Enfermedad de Wilson, enfermedad de hueso isquémico (tal como enfermedad de Legg-Calve-Perthes, osteoporosis migratoria regional), estados anémicos, afecciones provocadas por esteroides, pérdida de hueso inducida por glucocorticoides, pérdida de hueso inducida por heparina, trastornos de la médula ósea, escorbuto, malnutrición, deficiencia de calcio, osteopenia u osteoporosis idiopática, osteopenia u osteoporosis congénita, alcoholismo, enfermedad hepática crónica, estado posmenopáusico, afecciones inflamatorias crónicas, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, colitis inflamatoria, enfermedad de Crohn, oligomenorrea, amenorrea, embarazo, diabetes mellitus, hipertiroidismo, trastornos tiroideos, trastornos paratiroideos, enfermedad de Cushing, acromegalia, hipogonadismo, inmovilización o inactividad, síndrome de distrofia simpática refleja, osteoporosis regional, osteomalacia, pérdida de hueso asociada con reemplazo de articulaciones, pérdida de hueso asociada con VIH, pérdida de hueso asociada con pérdida de hormona del crecimiento, pérdida de hueso asociada con fibrosis quística, displasia fibrosa, pérdida de hueso asociada con quimioterapia, pérdida de hueso inducida por tumor, pérdida de hueso relacionada con cáncer, pérdida de hueso ablativa hormonal, mieloma múltiple, pérdida de hueso inducida por fármaco, anorexia nerviosa, pérdida de hueso facial asociada con enfermedad, pérdida de hueso craneal asociada con enfermedad, pérdida de hueso de la mandíbula asociada con enfermedad, pérdida de hueso del cráneo asociada con enfermedad, y pérdida de hueso asociada con viaje espacial. Más afecciones se relacionan con pérdida de hueso asociada con el envejecimiento, incluyendo pérdida de hueso facial asociada con el envejecimiento, pérdida de hueso craneal asociada con el envejecimiento, pérdida de hueso de la mandíbula asociada con el envejecimiento y pérdida de hueso del cráneo asociada con el envejecimiento.

Las composiciones de la presente invención también pueden ser útiles para mejorar resultados en procedimientos ortopédicos, procedimientos dentales, cirugía de implante, reemplazo de articulaciones, injerto óseo, cirugía cosmética ósea y reparación del hueso tal como curación de fracturas, curación sin unión, curación de unión retardada y reconstrucción facial. Puede administrarse una o más composiciones antes, durante y/o después del procedimiento, reemplazo, injerto, cirugía o reparación.

La invención también proporciona un kit de diagnóstico que comprende al menos un anticuerpo anti-esclerostina según la presente invención. Además, dicho kit puede comprender opcionalmente uno o más de los siguientes:

- (1) instrucciones para usar el o los agentes de unión para exploración, diagnóstico, pronóstico, supervisión terapéutica o cualquier combinación de estas aplicaciones;
- (2) un compañero de unión marcado para el agente o los agentes de unión anti-esclerostina;
- (3) una fase sólida (tal como una tira de reactivo) sobre la que se inmovilizan el agente o agentes de unión anti-esclerostina; y

(4) un marcador o inserto que indica la aprobación reguladora para uso de exploración, diagnóstico, pronóstico o terapéutico o cualquier combinación de los mismos.

5 Si no se proporciona compañero de unión marcado para el agente o los agentes de unión, el agente o los agentes de unión en sí mismos pueden marcarse con uno o más de un marcador o marcadores detectables, por ejemplo un resto quimioluminiscente, enzimático, fluorescente o radiactivo.

Los siguientes ejemplos se ofrecen como ilustración y no como limitación.

## 10 Ejemplos

### Ejemplo 1

#### Expresión recombinante de esclerostina

15 La esclerostina recombinante humana/SOST está disponible en el mercado de R&D Systems (Minneapolis, MN, Estados Unidos; 2006 cat. nº 1406-ST-025). Adicionalmente, la esclerostina de ratón recombinante/SOST está disponible en el mercado de R&D Systems (Minneapolis, MN, Estados Unidos; 2006 cat. nº 1589-ST-025).

20 Como alternativa, las diferentes especies de esclerostina pueden expresarse de forma transitoria en células 293T o 293EBNA adaptadas para suspensión sin suero. Pueden realizarse transfecciones como cultivos de 500 ml o 1 l. Los siguientes reactivos y materiales están disponibles de Gibco BRL (ahora Invitrogen, Carlsbad, CA). Los números de catálogo se enumeran entre paréntesis: DMEM sin suero (21068-028); DMEM/F12 (3:1) (21068/11765); Complemento de Selenio-Transferrina-Insulina 1X (51500-056); Pen Strep Glut 1X (10378-016); L-Glutamina 2 mM (25030-081); HEPES 20 mM (15630-080); Pluronic F68 al 0,01% (24040-032). Brevemente, el inóculo celular (5,0-10,0 X 10<sup>5</sup> células/ml por volumen de cultivo) se centrifuga a 2.500 RPM durante 10 minutos a 4 °C para retirar el medio acondicionado.

30 Las células se resuspenden en DMEM sin suero y se centrifugan de nuevo a 2.500 RPM durante 10 minutos a 4 °C. Después de aspirar la solución de lavado, las células se resuspenden en medio de crecimiento [DMEM/F12 (3:1) + Complemento de Insulina-Transferrina-Selenio 1X + Pen Strep Glut 1X + L-Glutamina 2 mM + HEPES 20 mM + Pluronic F68 al 0,01%] en un cultivo de matraz en agitación de 1 l o 3 l. El cultivo del matraz en agitación se mantiene en una placa de agitación magnética a 125 RPM que se sitúa en un incubador humidificado mantenido a 37 °C y CO<sub>2</sub> al 5%. El ADN plasmídico de expresión de mamífero (por ejemplo, pcDNA3.1, pCEP4, Invitrogen Life Technologies, Carlsbad, CA), que contiene la región codificante completa (y codón de parada) de esclerostina con una secuencia consenso de Kozak (por ejemplo, CCACC) directamente 5' del sitio de inicio ATG, está en complejo con el reactivo de transfección en un tubo cónico de 50 ml.

40 El complejo de reactivo de transfección de ADN puede prepararse en 5-10% del volumen de cultivo final en DMEM u OPTI-MEM sin suero. Los reactivos de transfección que pueden usarse para este fin incluyen X-tremeGene RO-1539 (Roche Applied Science, Indianápolis, IN), FuGene6 (Roche Applied Science, Indianápolis, IN), Lipofectamine 2000 (Invitrogen, Carlsbad, CA) y 293fectin (Invitrogen, Carlsbad, CA). Se añade en primer lugar 1,5 µg de ADN plasmídico/ml de cultivo a DMEM sin suero, seguido de 1-5 µl de reactivo de transfección/ml de cultivo. Los complejos pueden incubarse a temperatura ambiente durante aproximadamente 10-30 minutos y después añadirse a las células en el matraz de agitación. La transfección/expresión puede realizarse durante 4-7 días, después de lo cual el medio acondicionado (CM) se recoge por centrifugación a 4.000 RPM durante 60 minutos a 4 °C.

### Ejemplo 2

#### 50 PURIFICACIÓN DE ESCLEROSTINA RECOMBINANTE

La esclerostina recombinante se purificó de células hospedadoras de mamífero como sigue. Todos los procesos de purificación se llevaron a cabo a temperatura ambiente. Se usó un esquema de purificación para purificar diversas especies de esclerostina, incluyendo esclerostina murina y humana. El esquema de purificación usó cromatografía de afinidad seguido de cromatografía de intercambio catiónico.

#### Cromatografía de heparina

60 El medio acondicionado de célula hospedadora de mamífero (CM) se centrifugó en una centrífuga Beckman J6-M1 a 4000 rpm durante 1 hora a 4 °C para retirar residuos celulares. El sobrenadante de CM se filtró después a través de un filtro de 0,2 µm estéril. (En este punto el CM filtrado estéril puede almacenarse opcionalmente congelado hasta su purificación). Si el CM se congeló, este se descongeló a las siguientes temperaturas, o combinación de las mismas: 4 °C, temperatura ambiente o agua templada. Después de la congelación el CM se filtró a través de un filtro de 0,2 µm estéril y se concentró opcionalmente por ultrafiltración de flujo tangencial (TFF) usando una membrana de punto de corte de 10 kD de peso molecular. El concentrado de CM se filtró a través de un filtro de 0,2 µm estéril y después

se cargó en una columna de Alto Rendimiento de Heparina (Heparina HP) (GE Healthcare, anteriormente Amersham Biosciences) equilibrada en PBS. Como alternativa, el sobrenadante de CM filtrado puede cargarse directamente en la columna de Heparina HP equilibrada en PBS.

- 5 Después de cargar, la columna de Heparina HP se lavó con PBS hasta que la absorbancia a 280 nm del flujo continuo volvió a la línea basal (es decir, absorbancia medida antes de cargar el sobrenadante de CM). La esclerostina se eluyó después de la columna usando un gradiente lineal de cloruro sódico de 150 mM a 2 M en PBS. La absorbancia a 280 nm del eluato se supervisó y se recogieron las fracciones que contenían proteína. Las fracciones se ensayaron después mediante SDS-PAGE teñido con Coomassie para identificar fracciones que  
10 contenían un polipéptido que migra al tamaño de esclerostina glicosilada. Las fracciones apropiadas de la columna se combinaron para realizar el grupo de Heparina HP.

#### Cromatografía de Intercambio Catiónico

- 15 La esclerostina eluida de la columna de Heparina HP se purificó adicionalmente por cromatografía de intercambio catiónico usando medio de cromatografía de Alto Rendimiento SP (SPHP) (GE Healthcare, anteriormente Amersham Biosciences). Se cambió el tampón del grupo de heparina HP a PBS por diálisis usando membranas de 10.000 de PCPM (Pierce-Slide-A-Lyzer). El grupo de Heparina HP dializado se cargó después en una columna de SPHP equilibrada en PBS. Después de cargar, la columna se lavó con PBS hasta que la absorbancia a 280 nm del flujo  
20 continuo volvió a la línea basal. La esclerostina se eluyó después de la columna SPHP usando un gradiente lineal de cloruro sódico de 150 mM a 1 M en PBS. La absorbancia a 280 nm de eluato se supervisó y se recogió la esclerostina eluida en fracciones. Las fracciones se ensayaron después mediante SDS-PAGE teñido con Coomassie para identificar fracciones que contenían un polipéptido que migra al tamaño de esclerostina glicosilada. Las fracciones apropiadas de la columna se combinaron para realizar el grupo de SPHP.

#### Formulación

- Después de la purificación, el grupo de SPHP se formuló en PBS mediante diálisis usando membranas de 10.000 de PCPM (Pierce-Slide-A-Lyzer). Si fue necesaria la concentración de esclerostina, se usó un dispositivo de centrifuga  
30 (Amicon Centricon o Centriprep) con una membrana de 10.000 de PCPM. Después de la formulación la esclerostina se filtró a través de un filtro de 0,2 µm estéril y se almacenó a 4 °C o se congeló.

#### **Ejemplo 3**

##### 35 ELISA DE UNIÓN DE PÉPTIDOS

- Se sintetizó una serie de péptidos solapantes (siendo cada péptido de aproximadamente 20-25 aminoácidos de longitud) basándose en la secuencia de aminoácidos conocida de la esclerostina de rata (SEQ ID NO: 98). Los péptidos se diseñaron de modo que todos contuvieran un resto de cisteína reducido; se incluyó una cisteína  
40 adicional en el extremo C terminal de cada péptido que no contenía ya una en su secuencia. Esto permitió a los péptidos unirse a las placas de ensayo mediante acoplamiento covalente, usando placas de unión de sulfhidrilo disponibles en el mercado (Costar), a una concentración de 1 µg/ml, en solución salina tamponada con fosfato (PBS: pH 6,5) que contenían EDTA 1 mM. Después de la incubación durante 1 hora a temperatura ambiente, las placas se lavaron tres veces con PBS que contenía Tween 20 0,5%. Las placas se bloquearon mediante incubación con una  
45 solución de PBS que contenía gelatina de piel de pescado 0,5% (Sigma) durante 30 minutos a temperatura ambiente y después se lavaron tres veces en PBS que contenía Tween 20 0,5%.

- Los anticuerpos para ensayar se diluyeron a 1 µg/ml en PBS que contenía gelatina de piel de pescado al 0,5% y se incubaron con las placas recubiertas de péptido durante 1 hora a temperatura ambiente. Se retiró el anticuerpo en  
50 exceso mediante tres lavados con PBS, Tween 20 0,5%. Las placas se incubaron después con un anticuerpo secundario apropiado conjugado con peroxidasa de rábano rústicano (diluido de forma apropiada en PBS que contenía Tween 20 0,5%) y capaz de unirse al anticuerpo de interés. Las placas se lavaron después tres veces: una vez con PBS que contenía Tween 20 0,5% y dos veces con PBS. Finalmente las placas se incubaron con un sustrato cromogénico de peroxidasa de rábano rústicano (TMB-Stable Stop, RDI) durante 5 minutos a temperatura  
55 ambiente, el desarrollo del color se detuvo con ácido y se midió la densidad óptica de las placas a 450 nm.

#### Materiales

- 60 Placas de Unión de Sulfhidrilo de Costar (VWR nº 29442-278)  
Tampón de recubrimiento: PBS 1X pH 6,5 + EDTA 1 mM  
Tampón de bloqueo: PBS 1X + Gelatina de Piel de Pescado 0,5% (PBS de CS; FSG de Sigma nº G 7765)  
Tampón de lavado: PBS 1X + Tween 20 0,5%  
Péptidos de Esclerostina de Rata  
Muestras de anticuerpo: Ab transitorio, Ab recombinante Purificado, Suero de conejo, etc.  
65 Ab secundario apropiado: de Cabra-anti-HRP de Ratón/Conejo (Jackson Immuno Research, 115-036-072)  
TMB-Stable Stop (RDI nº RDI-TMBSX-1L)

Los métodos fueron los siguientes:

1. Recubrir placas con 100  $\mu$ l/pocillo de péptido de esclerostina de rata diluido en PBS 1x pH 6,5 + EDTA 1 mM a 1  $\mu$ g/ml. Incubar las placas durante 1 hora a temperatura ambiente. (Las placas deberían usarse en un periodo de 30 minutos desde la apertura).
2. Lavar placas 3X con tampón de lavado.
3. Bloquear las placas con 200  $\mu$ l/pocillo de tampón de bloqueo. Incubar las placas durante 30 minutos a temperatura ambiente.
4. Repetir el lavado como se ha descrito en (2).
5. Incubar las placas con 50  $\mu$ l/pocillo de muestras diluidas en tampón de bloqueo – los títulos de suero comienzan a 1:100; uso de Ab Recombinante Transitorio puro; uso de Ab recombinante Purificado a 1  $\mu$ g/ml (todas las muestras se procesan por duplicado). Incubar las placas durante 1 h a temperatura ambiente.
6. Lavar las placas como se ha descrito en (2).
7. Incubar las placas con 50  $\mu$ l/pocillo de Anticuerpo Secundario apropiado (marcado con HPR) diluido 1:1600 en Tampón de bloqueo. Incubar las placas durante 1 hora a temperatura ambiente.
8. Lavar las placas con tampón de lavado 1X, PBS 2X.
9. Incubar las placas con 50  $\mu$ l/pocillo de TMB, 5 minutos a temperatura ambiente.
10. Detener la reacción con 50  $\mu$ l/pocillo de HCl 0,5 M.
11. Leer placas a 450 nm de longitud de onda.

Los siguientes secuencias peptídicas se exploraron como se ha descrito anteriormente:

- QGWQAFKNDATEIIPGLREYPEPP (SEQ ID NO: 82)  
 TEIIPGLREYPEPPQELENN (SEQ ID NO: 83)  
 PEPPQELENNQTMNRAENGG (SEQ ID NO: 84)  
 ENGGRPPHPYDTKDVSEYS (SEQ ID NO: 85)  
 CRELHYTRFVTDGP (SEQ ID NO: 86)  
 CRELHYTRFVTDGPSRSKPVTELV (SEQ ID NO: 87)  
 CRSKPVTELVSSGQSGPRARLL (SEQ ID NO: 88)  
 CGPARLLPNAIGRVKWWRPNGPDFR (SEQ ID NO: 89)  
 RAQRVQLLCPGGAAPRSRKV (SEQ ID NO: 90)  
 PGGAAPRSRKVRLVAS (SEQ ID NO: 91)  
 KRLTRFHNQSELKDFGPETARPQ (SEQ ID NO: 92)  
 IPDRYAQRVQLLSPGG (SEQ ID NO: 93)  
 SELKDFGPETARPQKGRKPRPRAR (SEQ ID NO: 94)  
 KGRKPRPRARGAKANQAELNAY (SEQ ID NO: 95)  
 PNAIGRVKWWRPNGPDFR (SEQ ID NO: 96)  
 KWWRPNGPDFRCIPDRYAQRV (SEQ ID NO: 97).
- Un anticuerpo neutralizante de alta afinidad (Ab-19) se unió a dos secuencias peptídicas solapantes: PNAIGRVKWWRPNGPDFR (SEQ ID NO: 96) y KWWRPNGPDFRCIPDRYAQRV (SEQ ID NO: 97).

Este procedimiento permite el reconocimiento de epítomos por anticuerpos que reaccionan con epítomos aparentemente lineales. Los péptidos que contienen todo o parte del sitio de unión a anticuerpo se unirán al anticuerpo y de este modo se detectarán.

#### **Ejemplo 4**

##### IDENTIFICACIÓN DE EPÍTOPOS DE ESCLEROSTINA HUMANA

##### Estructura de esclerostina

La esclerostina humana de forma madura (péptido señal retirado) es una proteína de 190 aminoácidos (Figura 8). La Figura 9 muestra un esquema de la estructura general de la esclerostina con una rama N terminal (de la Q terminal a Cisteína 1) y una rama C terminal (de Cisteína 8 a la Y terminal). Intercalada entre estas dos ramas hay una estructura de nudo de cistina y tres bucles que se designan Bucle 1, Bucle 2 y Bucle 3. Los cuatro enlaces disulfuro en esclerostina son Cys1 en la posición de secuencia 57 unida a Cys5 en la posición de secuencia 111 (denominado C1-C5), Cys2 en la posición de secuencia 71 unida a Cys6 en la posición de secuencia 126 (denominado C2-C6), Cys3 en la posición de secuencia 82 unida a Cys7 en la posición de secuencia 142 (denominado C3-C7), Cys4 en la posición de secuencia 86 unida a Cys8 en la posición de secuencia 144 (denominado C4-C8). La estructura en anillo de ocho miembros se forma mediante enlaces disulfuro C3-C7 y C4-C8. Esa estructura en anillo, junto con el enlace disulfuro C1-C5 que penetra a través del anillo, forma un nudo de cistina típico. C2-C6, que no es parte del nudo de cistina, pone dos estructuras en bucle grandes, bucle 1 (restos 57 a 82) y bucle 3 (restos 111 a 142) juntos entre sí. El bucle 2 va de C4 (resto 86) a C5 (resto 111).

Experimental

- El enfoque general para caracterizar los epítomos unidos por anticuerpos monoclonales anti-esclerostina implicó fragmentar la Esclerostina humana en péptidos con diferentes proteasas, determinar la secuencia de los diversos péptidos de esclerostina humana, aislar estos péptidos y ensayar cada uno de ellos con respecto a su capacidad para unirse a un anticuerpo monoclonal particular usando un “ensayo de unión competitiva de epítomos peptídicos de esclerostina humana” basado en Biacore. Los datos resultantes permitieron que se determinara la localización del epítomo de unión.
- Las digestiones peptídicas se sometieron a mapeo de péptidos por HPLC; los picos individuales se recogieron y los péptidos se identificaron y se mapearon mediante espectrometría de masas por desorción de láser asistida por matriz (MALDI-MS) y análisis de LC-MS de ionización por electronebulización (ESI-LC-MS) y/o mediante secuenciación N terminal. Todos los análisis de HPLC para estos estudios se realizaron usando una columna C8 de fase inversa (2,1 mm i.d. x 15 cm de longitud). El mapeo de péptidos por HPLC se realizó con un gradiente lineal de ácido tricloroacético 0,05% (fase móvil A) a acetonitrilo al 90% en ácido trifluoroacético al 0,05%. Las columnas se desarrollaron durante 50 minutos a un caudal de 0,2 ml/min.

Digestiones con tripsina y AspN Endoproteinasa

- La esclerostina humana en forma madura se digirió con tripsina, que escinde después de arginina y lisina, o con AspN. Se incubaron aproximadamente 200 µg de esclerostina a 0,5-1,0 mg/ml en PBS (pH 7,2) durante 20 h a 37 °C con 8 µg de tripsina o AspN.

Digestión de tripsina

- La cromatografía de HPLC de las digestiones de tripsina produjo varios picos importantes (Fig. 10A). Se realizó análisis de secuencia en los picos peptídicos recuperados de HPLC después de digestión con tripsina. El análisis de ESI LC-MS en línea del producto de digestión peptídica también se realizó para determinar la masa precisa de los péptidos que se separaron por HPLC. Se determinó de este modo la identidad de los péptidos presentes en los picos peptídicos (Fig. 11). La Figura 13 muestra el alineamiento de diversas secuencias peptídicas (T19,2, T20, T20,6, T21-22) junto con la secuencia de esclerostina. El número después de cada T (por ejemplo, T19,2) refleja el tiempo de retención. T19,2 contiene dos péptidos (uno del bucle 1 y uno del bucle 3) unidos por el enlace disulfuro C2-C6. T20 contiene dos péptidos mantenidos juntos por la estructura de nudo de cistina, con los bucles intactos 1 y 3 mantenidos juntos por el disulfuro C2-C6 y con la mayor parte del bucle 2 ausente. T20,6 contiene cuatro secuencias mantenidas juntas por la estructura de nudo de cistina, pero carece de parte del bucle 1 y bucle 3 (la parte T19,2) y carece de la mayoría del bucle 2. T21-22 es casi idéntico a T20 pero tiene 3 aminoácidos adicionales en la región del bucle 2.

Digestión con AspN

- La cromatografía de HPLC de los productos de digestión de AspN produjo varios picos principales (Fig. 10B). Se realizó análisis de secuencia de los picos peptídicos recuperados de HPLC. También se realizó análisis de ESI LC-MS en línea del producto de digestión peptídica para determinar la masa precisa de los péptidos que se separaron por HPLC. La identidad de los péptidos presentes en los picos peptídicos del producto de digestión de AspN se determinó de este modo (Fig. 12). La Figura 14 muestra el alineamiento de diversas secuencias peptídicas (AspN14,6, AspN18,6, AspN22,7-23,5) junto con la secuencia de esclerostina. El número después de cada AspN (por ejemplo AspN 18,6) refleja el tiempo de retención. AspN14,6 contiene tres péptidos cortos de las ramas tanto N como C terminales de esclerostina, mientras que AspN 18,6 es un péptido mayor de la rama N terminal de esclerostina. AspN22,7-23,5 contiene un único fragmento peptídico de 104 aminoácidos que abarca las ocho cisteínas (los cuatro enlaces disulfuro), el nudo de cistina y todos los bucles 1, 2 y 3.

- La estrategia para caracterizar los epítomos fue usar estos diversos péptidos de esclerostina humana generados por tripsina y AspN y determinar qué péptidos podían aún unirse a los diversos anticuerpos (Ab-A, Ab-B, Ab-C y Ab-D). Específicamente esto se ensayó en un “ensayo de unión competitiva de epítomos peptídicos de esclerostina humana” basado en Biacore donde la unión de un anticuerpo monoclonal particular con esclerostina humana inmovilizada en la microplaca de Biacore se determinó en presencia o ausencia de cada una de las diversas fracciones peptídicas de HPLC de tripsina y AspN aisladas. En ausencia de cualquier péptido competidor, el anticuerpo monoclonal particular fue capaz de unirse a la esclerostina humana en la microplaca y producir una respuesta en unidades de resonancia, UR. La preincubación del anticuerpo monoclonal particular con esclerostina humana intacta en solución, seguida de ensayo de la unión con la microplaca, demostró que la unión del Mab con esclerostina humana en solución evitó la unión del Mab con la esclerostina humana en la microplaca, validando de este modo el principio general de este ensayo de competición.

- Este procedimiento general se repitió individualmente para cada péptido. Se interpretó que una respuesta de UR robusta indicaba que el péptido particular ensayado no podía unirse al Mab en solución (por lo tanto el Mab era libre para unirse a la esclerostina humana que se había inmovilizado en la microplaca). Por el contrario, la ausencia de

una respuesta de UR robusta indicó que el Mab era capaz de unirse al péptido de esclerostina en solución. Estos patrones de unión, acoplados con la identidad conocida de los diversos péptidos de esclerostina, se usaron para determinar los epítomos de esclerostina que se unían a anticuerpos anti-esclerostina Ab-A, Ab-B, Ab-C y Ab-D.

## 5 ENSAYO DE UNIÓN COMPETITIVA DE EPÍTOPOS PEPTÍDICOS DE ESCLEROSTINA HUMANA BASADO EN BIACORE

### Preparación de superficie de esclerostina humana:

10 Se realizó inmovilización de esclerostina humana en forma madura en una superficie de microplaca sensora BIAcore (CM5) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Brevemente, se activaron grupos carboxilo en las superficies de la microplaca sensora inyectando 60  $\mu$ l de una mezcla de contenía N-etil-N'-(dimetilaminopropil) carbodiimida (EDC) 0,2 M y N-hidroxisuccinimida (NHS) 0,05 M. La esclerostina humana se diluyó en acetato sódico 10 mM, pH 4,0 a una concentración de 20  $\mu$ g/ml seguido de inyección sobre la superficie de CM5 activada. Los grupos reactivos  
15 en exceso en la superficie se desactivaron inyectando 60  $\mu$ l de etanolamina 1 M. Los niveles inmovilizados finales fueron de ~ 5000 unidades de resonancia (UR) para la superficie de esclerostina humana. También se preparó una superficie de referencia acoplada a simulación blanca en las microplacas sensoras.

### Análisis de especificidad de unión:

20 La solución salina tamponada con fosfato 1X sin cloruro cálcico o cloruro de magnesio fue de Gibco/Invitrogen, Carlsbad, CA. La albúmina de suero bovino, fracción V, sin IgG fue de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO. Cada Mab (2 nM) se incubó por separado con esclerostina humana 20 nM o un péptido de esclerostina humana particular (nota: hay 3 péptidos no unidos en AspN14,6) en el tampón de muestra (PBS 1X + P-20 0,005% + BSA 0,1 mg/ml) antes  
25 de inyección sobre la superficie de esclerostina humana inmovilizada. El caudal para la inyección de muestra fue de 5  $\mu$ l/min seguido de regeneración de superficie usando NaCl 1 M en Glicina 8 mM, pH 2,0 a 30  $\mu$ l/min durante 30 segundos. Los datos se analizaron usando BIAevaluación 3.2 y se presentan en la Figura 15 (Ab-A), Figura 16 (Ab-B), Figura 17 (Ab-C) y Figura 18 (Ab-D).

### Epítomos T20,6 y Bucle 2:

Los patrones de unión del péptido de esclerostina para dos anticuerpos representativos (Ab-A y Ab-B) fueron prácticamente idénticos (Fig. 15 y Fig. 16) y mostraron que ambos de estos Anticuerpos podían unirse solamente al péptido AspN22,7-23,5. La única diferencia entre AspN22,7-23,5 y todos los demás péptidos de esclerostina es que  
35 AspN22,7-23,5 contiene un bucle 2 intacto. Esto muestra que Ab-A y Ab-B se unen a la región de bucle 2 de esclerostina definiendo de este modo el epítomo de bucle 2 (Fig. 19A). Los patrones de unión del péptido de esclerostina para Ab-C y Ab-D fueron prácticamente idénticos entre sí (Fig. 17 y Fig. 18) pero completamente distintos del hallado para Ab-A y Ab-B. De los péptidos ensayados en este Ejemplo, el péptido más pequeño al que  
40 pudieron unirse Ab-C y Ab-D fue el péptido T20,6. Este resultado define el epítomo T20,6 (Fig. 19B).

### Ensayo de protección de proteasa:

El principio general de este ensayo es que la unión de un Mab con esclerostina puede dar como resultado la protección de ciertos sitios de escisión de proteasa específicos y esta información puede usarse para determinar la  
45 región de esclerostina con la que se une el Mab.

### Epítomo "derivado de T20,6 1 (nudo de cistina + 4 ramas)":

La Figura 20 muestra los mapas peptídicos de HPLC para un complejo de Ab-D de esclerostina humana (Fig. 20A: la esclerostina humana se preincubó a una relación molar de 1:1 con Ab-D antes de digestión con tripsina como se  
50 ha descrito anteriormente) y esclerostina humana solamente (Fig. 20B: la esclerostina humana se digirió con tripsina como se ha descrito anteriormente). Los picos peptídicos de T19,2 y T20,6 en la Figura 20A mostraron una clara reducción de su altura de pico respectiva, en comparación con la Figura 20B. Esta reducción en las alturas de los picos se vio acompañada de un aumento de la altura de los picos para los péptidos T20 y T21-22. Esto datos indican  
55 que los restos de aminoácidos básicos en el bucle 1 y bucle 3, que en ausencia de Ab-D se escindieron mediante tripsina para generar los péptidos T19,2 y T20,6, fueron resistentes a escisión por tripsina cuando Ab-D se preunió a esclerostina. La presencia de T20, T20,6 y T21-22 indica que el bucle 2 aún se escindía eficazmente cuando Ab-D estaba preunido a esclerostina. Estos datos indican que Ab-D se unió al lado del bucle 1 y bucle 3 del epítomo T20,6 definiendo de este modo el epítomo más pequeño "derivado 1 de T20,6 (nudo de cistina + 4 ramas)" mostrado en la  
60 Figura 21.

## **Ejemplo 5**

### ENSAYOS *IN VIVO* DE ANTICUERPOS MONOCLONALES ANTI-ESCLEROSTINA EN RATONES

65

Se obtuvieron ratones macho BDF1 de cuatro semanas de edad de Charles River Laboratories (Raleigh, NC) y se alojaron en jaulas limpias, con cinco animales por jaula. La temperatura ambiente se mantuvo entre 20 y 22,22 °C, y la humedad relativa se mantuvo entre 34 y 73%. El laboratorio que alojaba las jaulas tuvo un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas y cumplía todas las especificaciones de AAALAC. Se realizaron observaciones clínicas en todos los ratones en el estudio una vez al día.

Los anticuerpos monoclonales anti-esclerostina purificados (Ab-A Fig.1; Ab-B Fig.2; Ab-C Fig.3; Ab-D Fig.4) se diluyeron en solución salina tamponada con fosfato de Dulbecco estéril. Se inyectaron anticuerpos anti-esclerostina o vehículo PBS a los ratones por vía subcutánea a 21 µl por gramo de peso corporal, dos veces por semana (lunes y martes) a 25 mg/kg. Se diluyó PTH humano (1-34) en tampón de PTH (HCl 0,001, NaCl 0,15, BSA 2%) y se dosificó por vía subcutánea a 21 µl por gramo de peso corporal cinco veces a la semana (lunes, martes, miércoles, jueves, viernes) a 100 µg/kg como un control positivo (Figuras 5 y 6). El número de ratones por grupo fue de N=5 en las Figs. 5 y 6, y N=6 en la Figura 7.

#### 15 Densitometría de hueso *in vivo* PIXImus

La densidad mineral ósea (DMO) se determinó semanalmente en la metáfisis tibial proximal y vértebras lumbares mediante Absorciometría de rayos X de Energía Dual periférica (pDEXA) con el sistema PIXImus2 de GE/Lunar Medical Systems, Madison, WI. Se situó una región de interés (ROI) de 25 mm<sup>2</sup> para incluir la superficie articular proximal, la epífisis y el extremo proximal en la metáfisis de la tibia. Se situó una región de interés (ROI) para incluir las vértebras lumbares (L1-L5). Las regiones lumbar y tibial proximales se analizaron para determinar la densidad mineral ósea total. Se presentaron las medidas de los grupos ± Desviación Típica y se compararon con el grupo de tratamiento con vehículo para análisis estadístico.

#### 25 Análisis estadístico

Se realizó análisis estadístico con un Dunnett y Tukey-Kramer (usando MS Excel y JMP v. 5.0 para los datos de DMO). Las medidas de los grupos para cada conjunto de datos se consideraron significativamente diferentes cuando el P valor fue menor de 0,05 (P < 0,05).

#### 30 Actividad neutralizante de esclerostina de anticuerpos

Los aumentos estadísticamente significativos de DMO en comparación con el vehículo vistos para cada uno de Ab-A (Figura 5), Ab-B (Figura 5), Ab-C (Figura 6) y Ab-D (Figura 7) demuestran que estos cuatro anticuerpos son anticuerpos neutralizantes de esclerostina. Además estos datos muestran que, para anticuerpos anti-esclerostina que se unen a esclerostina de ratón, puede usarse tratamiento y análisis de ratones como se ha descrito anteriormente para identificar anticuerpos neutralizantes de esclerostina.

#### 40 **Ejemplo 6**

##### ENSAYO DE EXPLORACIÓN PARA ANTICUERPOS QUE BLOQUEAN LA UNIÓN DE UN ANTICUERPO CON ESCLEROSTINA HUMANA

La esclerostina humana se acopló a una microplaca de Biacore CM5 usando química de acoplamiento de amina convencional para generar una superficie recubierta de esclerostina. Se acoplaron 300 unidades de resonancia de esclerostina a la superficie.

Los anticuerpos para ensayar se diluyeron a una concentración de 200 µg/ml en tampón HBS-EP (que es HEPES 10 mM pH 7,4, NaCl 150 mM, EDTA 3 mM, Tensioactivo P20 0,005% (v/v)) y después se mezcló en una relación molar de uno a uno (basándose en el sitio de unión) para generar la mezcla de ensayo. Esta mezcla de ensayo contenía por lo tanto cada anticuerpo a una concentración de 100 µg/ml (1,3 µM basándose en un sitio de unión). También se prepararon soluciones separadas que contenían cada uno de los anticuerpos en la mezcla de ensayo solamente. Estas soluciones contenían los anticuerpos individuales en tampón HBS-EP a una concentración de 100 µg/ml (1,3 µM basándose en un sitio de unión).

Se pasaron 20 µl de la mezcla de ensayo sobre la microplaca recubierta con esclerostina a un caudal de 10 µl/min y se registró la cantidad de unión. La microplaca se trató después con dos pulsos de 60 segundos de HCl 30 mM para retirar todo el anticuerpo unido. Después se pasó una solución que contenía solamente uno de los anticuerpos de la mezcla de ensayo (a 1,3 µM en el mismo tampón que la mezcla de ensayo basándose en un sitio de unión) sobre la microplaca del mismo modo que la mezcla de ensayo y se registró la cantidad de unión. La microplaca se trató de nuevo para retirar todo el anticuerpo unido y finalmente se pasó una solución que contenía el otro anticuerpo de la mezcla de ensayo solamente (a 1,3 µM en el mismo tampón que la mezcla de ensayo basándose en un sitio de unión) sobre la microplaca y se registró la cantidad de unión.

La tabla posterior muestra los resultados de ensayos de bloqueo cruzado en una serie de anticuerpos diferentes.

Los valores en cada celda de la tabla representan la cantidad de unión (en UR) vista cuando los anticuerpos (a 1,3  $\mu\text{M}$  basándose en un sitio de unión) o tampón indicados en la fila superior de la tabla se mezclaron con los anticuerpos (a 1,3  $\mu\text{M}$  basándose en un sitio de unión) o tampón indicados en la primera columna de la tabla.

	Tampón	Ab-4	Ab-13	Ab-A	Ab-3	Ab-19
Tampón	-0,5	693	428,5	707,3	316,1	649,9
Ab-4	687,7	795,1	1018,2	860,5	869,3	822,5
Ab-13	425,6	1011,3	442,7	1108,4	431,9	1042,4
Ab-A	692,4	833,1	1080,4	738,5	946,2	868,1
Ab-3	305,5	845,1	428,2	952,2	344,4	895,7
Ab-19	618,1	788,6	1022,5	863,3	891,5	658,7

5 Usando el valor de unión medio (en UR) para cada combinación de anticuerpos de la tabla anterior (puesto que cada combinación aparece dos veces) es posible calcular el porcentaje de la unión teórica mostrado por cada combinación de anticuerpos. La unión teórica se calcula como la suma de los valores medios para los componentes de cada mezcla de ensayo cuando se ensayan solos (es decir, anticuerpo y tampón).

10

	Tampón	Ab-4	Ab-13	Ab-A	Ab-3	Ab-19
Tampón						
Ab-4			90,75	60,45	85,4	60,75
Ab-13				96,9	58,0	97,0
Ab-A					93,5	65,0
Ab-3						94,4
Ab-19						

A partir de los datos anteriores resulta evidente que Ab-4, Ab-A y Ab-19 se bloquean de forma cruzada entre sí. De forma similar Ab-13 y Ab-3 se bloquean de forma cruzada entre sí.

15 **Ejemplo 7**

ENSAYO DE BLOQUEO CRUZADO BASADO EN ELISA

20 Los volúmenes líquidos usados en este ejemplo serían los usados típicamente en ELISA de placa de 96 pocillos (por ejemplo 50-200  $\mu\text{l}$ /pocillo). En este ejemplo se supone que Ab-X y Ab-Y tienen pesos moleculares de aproximadamente 145 kD y tienen 2 sitios de unión de esclerostina por molécula de anticuerpo. Un anticuerpo anti-esclerostina (Ab-X) se usa para recubrir (por ejemplo 50  $\mu\text{l}$  de 1  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) una placa de ELISA de 96 pocillos [por ejemplo, Microplaca de Fondo Plano EIA/RIA de 96 Pocillos de Corning (Producto n° 3590), Corning Inc., Acton, MA] durante al menos una hora. Después de esta etapa de recubrimiento se retira la solución de anticuerpo, la placa se lava una vez o dos veces con solución de lavado (por ejemplo, PBS y Tween 20 0,05%) y después se bloquea usando una solución de bloqueo apropiada (por ejemplo, PBS, BSA 1%, suero de cabra 1% y Tween 20 0,5%) y procedimientos conocidos en la técnica. La solución de bloqueo se retira después de la placa de ELISA y se añade un segundo anticuerpo anti-esclerostina (Ab-Y) que se ensaya con respecto a su capacidad para bloquear de forma cruzada el anticuerpo de recubrimiento, en exceso (por ejemplo 50  $\mu\text{l}$  de 10  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) en solución de bloqueo a los pocillos apropiados de la placa de ELISA. A continuación, se añade después una cantidad limitada (por ejemplo 50  $\mu\text{l}$  de 10 ng/m) de esclerostina en solución de bloqueo a los pocillos apropiados y la placa se incuba durante al menos una hora a temperatura ambiente en agitación. La placa se lava después 2-4 veces con solución de lavado. Se añade una cantidad apropiada de un reactivo de detección de esclerostina [por ejemplo, anticuerpo policlonal anti-esclerostina biotinilado que se ha unido en complejo previamente con una cantidad apropiada de un conjugado de peroxidasa de rábano rusticano-esclerostina (HRP)] en solución de bloqueo a la placa de ELISA y se incuba durante al menos una hora a temperatura ambiente. La placa se lava después al menos cuatro veces con solución de lavado y se desarrolla con un reactivo apropiado [por ejemplo, sustratos de HRP tales como TMB (colorimétrico) o diversos sustratos luminiscentes de HRP]. La señal de fondo para el ensayo se define como la señal obtenida en pocillos con el anticuerpo de recubrimiento (en este caso Ab-X), segundo anticuerpo en fase de solución (en este caso Ab-Y), solamente tampón de esclerostina (es decir sin esclerostina) y reactivos de detección de esclerostina. La señal de control positivo para el ensayo se define como la señal obtenida en pocillos con el anticuerpo de recubrimiento (en este caso Ab-X), solamente tampón del segundo anticuerpo en fase de solución (es decir, sin segundo anticuerpo en fase de solución), esclerostina y reactivos de detección de esclerostina. Es necesario que el ensayo de ELISA se procese de tal modo que la señal de control de positivo sea al menos 6 veces la señal de fondo.

Para evitar cualquier artefacto (por ejemplo, afinidades significativamente diferentes entre Ab-X y Ab-Y para esclerostina) resultantes de la elección de qué anticuerpo usar como el anticuerpo de recubrimiento y cuál usar como el segundo anticuerpo (competidor), es necesario que el ensayo de bloqueo cruzado se procese en dos formatos:

- 5
- 1) el formato 1 es donde Ab-X es el anticuerpo que se usa para recubrir la placa de ELISA y Ab-Y es el anticuerpo competidor que está en solución
  - y
  - 2) el formato 2 es donde Ab-Y es el anticuerpo que se usa para recubrir la placa de ELISA y Ab-X es el anticuerpo competidor que está en solución.
- 10

Ab-X y Ab-Y se definen como de bloqueo cruzado si, en el formato 1 o en el formato 2, el anticuerpo anti-esclerostina en fase de solución es capaz de provocar una reducción de entre el 60% y el 100%, específicamente entre el 70% y el 100%, y más específicamente entre el 80% y 100%, de la señal de detección de esclerostina (es decir la cantidad de esclerostina unida por el anticuerpo de recubrimiento) en comparación con la señal de detección de esclerostina obtenida en ausencia del anticuerpo anti-esclerostina en fase de solución (es decir los pocillos de control positivos).

15

En el caso de que se use una versión marcada de esclerostina en el ELISA, tal como una Esclerostina marcada con His N terminal (R&D Systems, Minneapolis, MN, Estados Unidos; 2005 cat n° 1406-ST-025) entonces un tipo apropiado de reactivo de detección de esclerostina incluiría un anticuerpo anti-His marcado con HROP. Además de usar Esclerostina marcada con His N terminal, también podría usarse Esclerostina marcada con His C terminal. Además, podrían usarse diversos otros marcadores y combinaciones de proteínas de unión a marcador conocidos en la técnica en este ensayo de bloqueo cruzado basado en ELISA (por ejemplo, marcador HA con anticuerpos anti-HA; marcador FLAG con anticuerpos anti-FLAG, marcador de biotina con estreptavidina).

20

25

### Ejemplo 8

ENSAYO DE MINERALIZACIÓN BASADO EN CÉLULAS PARA IDENTIFICAR AGENTES CAPACES DE ANTAGONIZAR LA ACTIVIDAD DE ESCLEROSTINA

30

#### Introducción

Se usa mineralización por células de linaje de osteoblastos en cultivo, bien células primarias o bien líneas celulares, como un modelo *in vitro* de formación de hueso. La mineralización tarda de aproximadamente una a seis semanas en producirse comenzando con la inducción de la diferenciación de células de osteoblastos mediante uno o más agentes de diferenciación. La secuencia global de acontecimientos implica proliferación celular, diferenciación, producción de matriz extracelular, maduración de matriz y finalmente deposición de minerales, que se refiere a la cristalización y/o deposición de fosfato cálcico. Esta secuencia de acontecimientos que comienza con la proliferación y diferenciación celular, y que termina con la deposición de mineral se denomina en el presente documento mineralización. La medición de calcio (mineral) es el resultado del ensayo.

35

40

La deposición de mineral tiene una fuerte característica biofísica, porque una vez que las "semillas" minerales comienzan a formarse, la cantidad total de mineral que se depositará en el cultivo completo puede en ocasiones depositarse con bastante rapidez, tal como en un periodo de unos pocos días después. El momento y alcance de la deposición mineral en cultivo están influidos, en parte, por las células/línea celular de linaje de osteoblastos particular que se use, las condiciones de crecimiento, la elección de agentes de diferenciación y el número de lote particular del suero usado en el medio de cultivo celular. Para cultivos de mineralización de línea celular/célula de linaje de osteoblastos, deberían ensayarse al menos de ocho a quince lotes de suero de más de un proveedor para identificar un lote de suero particular que permita que se produzca la mineralización.

45

50

Las células MC3T3-E1 (Sudo H *et al.*, *In vitro* differentiation and calcification in a new clonal osteogenic cell line derived from newborn mouse calvaria. J. Cell Biol. 96: 191-198) y subclones de la línea celular original pueden formar mineral en cultivo tras su crecimiento en presencia de agentes de diferenciación. Dichos subclones incluyen MC3T3-E1-BF (Smith E, Redman R, Logg C, Coetzee G, Kasahara N, Frenkel B. 2000. Glucocorticoids inhibit developmental stage-specific osteoblast cell cycle. J Biol Chem 275: 19992-20001).

55

#### Identificación de Anticuerpos Neutralizantes de Esclerostina

Se usaron células MC3T3-E1-BF para el ensayo de mineralización. Se usaron ácido ascórbico y B-glicerofosfato para inducir diferenciación de células MC3T3-E1-BF que conduzca a deposición mineral. El protocolo de exploración específico, en formato de 96 pocillos, implicó sembrar células en placas un miércoles, seguido de siete cambios de medio (como se describe adicionalmente posteriormente) durante un periodo de 12 días, teniendo lugar la mayor parte de la deposición mineral aproximadamente en las dieciocho horas finales (por ejemplo, del domingo por la noche al lunes). Para cualquier tratamiento dado, se usaron 3 pocillos (N=3). El momento y alcance específicos de la deposición mineral pueden variar dependiendo, en parte, del número de lote de suero particular que se use. Los

60

65

experimentos de control permitirán explicar dichas variables, como se conoce bien en la técnica de la experimentación de cultivo celular en general.

5 En este sistema de ensayo la esclerostina inhibió uno o más de la secuencia de acontecimientos que conducían a e incluyendo la deposición mineral (es decir, la esclerostina inhibió la mineralización). Los anticuerpos anti-esclerostina que fueron capaces de neutralizar la actividad inhibidora de esclerostina posibilitaron la mineralización del cultivo en presencia de esclerostina de modo que hubo un aumento estadísticamente significativo de la deposición de fosfato cálcico (medido como calcio) en comparación con la cantidad de calcio medida en el grupo de tratamiento solamente con esclerostina (es decir, sin anticuerpo). Para análisis estadístico (usando MS Excel y JMP) se usó un ANOVA de 10 1 vía seguido de comparación de Dunnett para determinar diferencias entre grupos. Las medias de grupo para cada conjunto de datos se consideraron significativamente diferentes cuando el P valor fue menor de 0,05 ( $P < 0,05$ ). Se muestra un resultado representativo del procesamiento de este ensayo en la Figura 22. En ausencia de esclerostina de ratón recombinante, la secuencia de acontecimientos que conducen a e incluyendo la deposición mineral sucedieron con normalidad. Se muestran los niveles de calcio en cada grupo de tratamiento como medias  $\pm$  Error 15 Típico de la Media (ETM). En este experimento ejemplar los niveles de calcio del ensayo de calcio fueron  $\sim 31 \mu\text{g/ml}$ . Sin embargo, la adición de esclerostina de ratón recombinante provocó inhibición de la mineralización y el calcio se redujo en  $\sim 85\%$ . La adición de anticuerpo monoclonal anti-esclerostina Ab-19 o Ab-4 junto con la esclerostina recombinante dio como resultado un aumento estadísticamente significativo en la deposición mineral, en comparación con el grupo solamente de esclerostina, debido a que la actividad inhibidora de esclerostina se neutralizó por uno de los anticuerpos. Los resultados de este experimento indican que Ab-19 y Ab-4 son anticuerpos 20 monoclonales neutralizantes de esclerostina (Mab).

La Figura 23 muestra un resultado muy similar usando esclerostina humana recombinante y dos Mab anti-esclerostina humanizados. La Figura 24 también muestra un resultado muy similar usando esclerostina humana recombinante y Mab anti-esclerostina de ratón y humanizados según se indica. 25

Los anticuerpos usados para los experimentos mostrados en la Fig. 22, 23 y 24 tienen pesos moleculares de aproximadamente 145 kD y tienen 2 sitios de unión a esclerostina por molécula de anticuerpo.

30 Se describe a continuación un protocolo de cultivo de células MC3T3-E1-BF.

#### Reactivos y Medios

Reactivos	Compañía	Nº de catálogo
Alfa-MEM	Gibco-Invitrogen	12571-048
Ácido ascórbico	Sigma	A4544
Beta-glicerofosfato	Sigma	G6376
PenStrepGlutamina 100X	Gibco-Invitrogen	10378-016
Dimetilsulfóxido (DMSO)	Sigma	D5879 o D2650
Suero fetal bovino (FBS)	Cansera	CS-C08-500 (nº de lote SF50310)
o suero fetal bovino (FBS)	TerraCell Int.	CS-C08-1000A (nº de lote SF-20308)

Alfa-MEM se fabrica habitualmente con una fecha de caducidad de 1 año. Para el cultivo celular se usó Alfa-MEM que no tenía más de 6 meses después de la fecha de fabricación. 35

Medio de Expansión (Alfa-MEM/FBS 10%/PenStrepGlu) se preparó como sigue:

Se descongeló un frasco de 500 ml de FBS y se esterilizó por filtración a través de un filtro de 0,22 micrómetros.

Se añadieron 100 ml de este FBS a 1 litro de Alfa-MEM seguido de la adición de 10 ml de PenStrepGlutamina 100x. 40

El FBS no usado se separó en alícuotas y se volvió a congelar para uso posterior.

El Medio de Diferenciación (Alfa-MEM/FBS 10%/PenStrepGlu + ácido ascórbico 50  $\mu\text{g/ml}$  + beta-glicerofosfato 10 mM) se preparó como sigue: 45

Se prepararon 100 ml de Medio de Diferenciación complementando 100 ml de Medio de Expansión con ácido ascórbico y beta-glicerofosfato como sigue:

	Conc. de reserva (véase posteriormente)	Volumen	Conc. Final
Ácido ascórbico	10 mg/ml	0,5 ml	100 $\mu\text{g/ml}$ (50 $\mu\text{g/ml}$ + 50 $\mu\text{g/ml}$ )
$\beta$ -glicerofosfato	1 M	1,0 ml	10 nM

50 Se preparó Medio de Diferenciación complementando Medio de Expansión solamente el día en que el Medio de Diferenciación iba a usarse para cultivo celular. La concentración final de ácido ascórbico en el Medio de Diferenciación es de 100  $\mu\text{g/ml}$  debido a que Alfa-MEM ya contiene ácido ascórbico 50  $\mu\text{g/ml}$ . Se preparó solución madre de ácido ascórbico (10 mg/ml) y se separó en alícuotas para congelar a  $-80 \text{ }^\circ\text{C}$ . Cada alícuota se usó

## ES 2 689 143 T3

solamente una vez (es decir no se volvió a congelar). Se preparó solución madre de betaglicerofosfato (1 M) y se separó en alícuotas para congelar a -20 °C. Cada alícuota se congeló y se descongeló un máximo de 5 veces antes de descartarse.

### 5 Cultivo Celular para expansión de células MC3T3-E1-BF.

Se realizó cultivo celular a 37 °C y CO<sub>2</sub> 5%. Se generó un banco de células para los fines de explorar con respecto a anticuerpos neutralizantes de esclerostina. El banco de células se creó como sigue:

10 Se descongeló un recipiente de células MC3T3-E1-BF congeladas mediante agitación en un baño de agua a 37 °C. Las células descongeladas se pusieron en 10 ml de Medio de Expansión (Alfa-MEM/FBS 10%/PenStrepGlu) en un tubo de 50 ml y se sedimentaron por centrifugación suavemente durante 5 minutos. Las células se resuspendieron después en 4 ml de Alfa-MEM/FBS 10%/PenStrepGlu. Después de determinar el número de células usando azul de tripano y un hemacitómetro, se sembraron  $1 \times 10^6$  células en 50 ml de medio Alfa-MEM/FBS 10%/PenStrepGlu en un matraz T175.

20 Cuando este pase fue confluyente (aproximadamente a los 7 días), las células se tripsinizaron con tripsina/EDTA (Tripsina 0,05%; EDTA 0,53 2 mM), se sedimentaron por centrifugación suavemente durante 5 minutos y después se resuspendieron en 5 ml de Alfa-MEM/FBS 10%/PenStrepGlu. Después de determinar el número de células usando azul de tripano y un hemacitómetro, las células se sembraron a  $1 \times 10^6$  células en placas con 50 ml de medio Alfa-MEM/FBS 10%/PenStrepGlu por cada matraz T175. El número de matraces de T175 usados para sembrar en este punto dependió del número de células totales disponible y el número deseado de matraces que debían llevarse al siguiente pase. Las células extra se congelaron a  $1-2 \times 10^6$  células vivas/ml en FBS 90%/DMSO 10%.

25 Cuando este pase fue confluyente (aproximadamente 3-4 días), las células se tripsinizaron con tripsina/EDTA (Tripsina 0,05%; EDTA 0,53 mM), se sedimentaron por centrifugación suavemente durante 5 minutos y después se resuspendieron en 5 ml de Alfa-MEM/FBS 10%/PenStrepGlu. Después de determinar el número de células usando azul de tripano y un hemacitómetro, las células se sembraron a  $1 \times 10^6$  en 50 ml de medio Alfa-MEM/FBS 10%/PenStrepGlu por cada matraz T175. El número de matraces T175 usados para sembrar en este punto dependió del número total de células disponibles y el número deseado de matraces que debían llevarse al siguiente pase. Las células extra se congelaron a  $1-2 \times 10^6$  células vivas/ml en FBS 90%/DMSO 10%.

35 Cuando este pase fue confluyente (aproximadamente 3-4 días), las células se tripsinizaron con tripsina/EDTA (Tripsina 0,05%; EDTA 0,53 mM), se sedimentaron por centrifugación suavemente durante 5 minutos y después se resuspendieron en 5 ml de Alfa-MEM/FBS 10%/PenStrepGlu. Después de determinar el número de células usando azul de tripano y un hemacitómetro, las células se sembraron a  $1 \times 10^6$  en 50 ml de medio Alfa-MEM/FBS 10%/PenStrepGlu por cada matraz T175. El número de matraces T175 usados para sembrar en este punto dependió del número total de células disponibles y el número deseado de matraces que debían llevarse al siguiente pase. Las células extra se congelaron a  $1-2 \times 10^6$  células vivas/ml en FBS 90%/DMSO 10%.

40 Cuando este pase fue confluyente (aproximadamente 3-4 días), las células se tripsinizaron con tripsina/EDTA (Tripsina 0,05%; EDTA 0,53 mM), se sedimentaron por centrifugación suavemente durante 5 minutos y después se resuspendieron en 5 ml de Alfa-MEM/FBS 10%/PenStrepGlu. Después de determinar el número de células usando azul de tripano y un hemacitómetro, las células se congelaron a  $1-2 \times 10^6$  células vivas/ml en FBS 90%/DMSO 10%. Este "pase final" de células congeladas fue el pase que se usó para el ensayo de exploración.

### Cultivo celular para mineralizar células MC3T3-E1-BF.

50 Se realizó cultivo celular a 37 °C y CO<sub>2</sub> 5%. Es deseable minimizar las fluctuaciones de temperatura y % de CO<sub>2</sub> durante el procedimiento de cultivo celular de mineralización. Esto puede conseguirse minimizando el tiempo que las placas pasan fuera del incubador durante la alimentación y también minimizando el número de veces que se abre y se cierra la puerta del incubador durante el procedimiento de cultivo celular de mineralización. A este respecto puede ser útil tener un incubador de cultivo tisular que esté dedicado exclusivamente al cultivo celular de mineralización (y por lo tanto no se abra o cierre más de lo que es necesario).

55 Se descongeló un número apropiado de recipientes de "pase final" preparados como se ha descrito anteriormente mediante agitación en un baño de agua a 37 °C. Las células descongeladas se pusieron en 10 ml de Medio de Expansión (Alfa-MEM/FBS 10%/PenStrepGlu) en un tubo de 50 ml y se sedimentaron por centrifugación suavemente durante 5 minutos. Las células se resuspendieron después en 4 ml de Alfa-MEM/FBS 10%/PenStrepGlu. Después de determinar el número de células por azul de tripano y hemacitómetro, se sembraron 2500 células en placas en 200 microlitros de medio de Expansión por pocillo en placas de 96 pocillos recubiertas con colágeno I (Becton Dickinson Labware, cat. n° 354407).

65 Para evitar un efecto de mineralización de borde de placa, las células no se sembraron en las placas en la columna/fila más externa en todo el borde de la placa. En su lugar se añadieron 200 microlitros de PBS a estos pocillos.

Procedimiento de cultivo celular ejemplar

- En el siguiente procedimiento, se indica que el día de partida para la siembra de las células en placas es un miércoles. Si se usa un día de la semana diferente como el día de partida para la siembra de las células en placas, ese día dará inicio al programa diario de retirada y adición de medio durante el proceso completo como se indica posteriormente. Por ejemplo, si las células se siembran un martes, el medio no debería retirarse y añadirse el primer viernes y sábado, ni el segundo viernes y sábado. Con un comienzo en martes, las placas se prepararían para el ensayo de calcio el domingo final.
- 10 Las células se sembraron un miércoles a 2500 células en 200 µl de medio de Expansión.
- El jueves se retiró todo el medio de Expansión y se añadieron 200 µl de Medio de Diferenciación.
- El viernes se retiraron 100 µl de medio y se añadieron 100 µl de Medio de Diferenciación nuevo.
- 15 El lunes se retiraron 100 µl de medio y se añadieron 100 µl de Medio de Diferenciación nuevo.
- El martes se retiraron 100 µl de medio y se añadieron 100 µl de Medio de Diferenciación nuevo.
- 20 El miércoles se retiraron 100 µl de medio y se añadieron 100 µl de Medio de Diferenciación nuevo.
- El jueves se retiraron 100 µl de medio y se añadieron 100 µl de Medio de Diferenciación nuevo.
- El viernes se retiraron 100 µl de medio y se añadieron 100 µl de Medio de Diferenciación nuevo.
- 25 El lunes siguiente se prepararon placas para el ensayo de calcio como sigue:
- Las placas se lavaron una vez con Tris 10 mM, HCl pH 7-8.
- 30 Trabajando bajo una campana de humos, se añadieron 200 µl de NHC 0,5 N por pocillo. Las placas se congelaron después a -80 °C.
- Justo antes de medir el calcio, las placas se congelaron-descongelaron dos veces y después se usó trituración con una pipeta multicanal para dispersar los contenidos de la placa. Después se permitió que los contenidos de la placa reposaran a 4 °C durante 30 minutos momento en el cual se retiró una cantidad apropiada de sobrenadante para medir el calcio usando un kit de calcio disponible en el mercado. Un kit ejemplar y no limitante es Calcium (CPC) Liquicolor, Cat. N° 0150-250, Stanbio Laboratory, Boerne, TX.
- 35
- En este ensayo basado en células, la esclerostina inhibe uno o más de la secuencia de acontecimientos que conducen a e incluyendo la deposición mineral (es decir, la esclerostina inhibe la mineralización). Por lo tanto, en experimentos en los que se indujo esclerostina en el experimento de cultivo celular particular, se añadió la esclerostina recombinante al medio comenzando el primer jueves y cada día de alimentación a continuación. En los casos en los que se ensaya un anticuerpo monoclonal anti-esclerostina (Mab) con respecto a la capacidad para neutralizar esclerostina, es decir, permitir la mineralización neutralizando la capacidad de la esclerostina para inhibir la mineralización, el Mab se añadió al medio comenzando el primer jueves y cada día de alimentación a continuación. De acuerdo con el protocolo, eso se consiguió como sigue: el Mab se preincubó con la esclerostina recombinante en medio de Diferenciación durante 45-60 minutos a 37 °C y después este medio se usó para alimentar a las células.
- 40
- Se ha descrito anteriormente un protocolo de mineralización de 12 días para las células MC3T3-E1-BF. Usando los mismos reactivos y protocolo de alimentación, las células originales MC3T3-E1 (Sudo H, Kodama H-A, Amagai Y, Yamamoto S, Kasai S. 1983. *In vitro* differentiation and calcification in a new clonal osteogenic cell line derived from newborn mouse calvaria. J Cell Biol 96: 191-198) que los inventores obtuvieron del Banco de Células RIKEN (RCB 1126, RIKEN BioResource Center 3-1-1 Koyadai, Tsukubashi, Ibaraki 305-0074, Japón) tardaron más en mineralizarse (20 días totales para la mineralización) que las células MC3T3-E1-BF. La mineralización de las células MC3T3-E1 originales se inhibió mediante esclerostina recombinante y esta inhibición se bloqueó usando un anticuerpo neutralizante de esclerostina.
- 45
- 50
- 55

**Ejemplo 9**

- 60 EL ANTICUERPO ANTI-ESCLEROSTINA PROTEGE DE LA PÉRDIDA DE HUESO INDUCIDA POR INFLAMACIÓN EN EL MODELO DE TRANSFERENCIA DE CD4 CD45RB<sup>HI</sup> DE COLITIS EN RATONES SCID

Sumario del modelo

La inyección del subconjunto CD45RB<sup>alto</sup> de linfocitos T CD4+ en ratones *scid* C.B-17 da como resultado la inflamación intestinal crónica con características similares a las de enfermedad inflamatoria del intestino humana (IBD). Se observa diarrea y enfermedad de debilitamiento 3-5 semanas después de la transferencia celular con infiltración de leucocitos grave en el colon acompañado de hiperplasia de células epiteliales y formación de granuloma. Los ratones *scid* C.B-17 que reciben el subconjunto recíproco de células CD4+, las que expresan CD45RB<sup>bajo</sup>, no muestran colitis y tienen un aumento de peso indistinguible de ratones *scid* no inyectados. Además de los síntomas de colitis, el modelo de transferencia de linfocitos T CD4+ CD45RB<sup>alto</sup> de colitis está acompañado de una reducción de la densidad mineral ósea (DMO), que se cree que es principalmente mediante mecanismos inflamatorios en lugar de malabsorción dietética (Byrne, F. R. *et al*, Gut 54: 78-86, 2005).

Inducción de colitis y pérdida de hueso inducida por inflamación

Se tomaron bazo de ratones balb/c hembra y se rompieron mediante un tamiz celular de 70 µm. La población de CD4+ se enriqueció después mediante selección negativa con Dynabeads usando anticuerpos contra B220, MAC-1, CD8 e I-A<sup>d</sup>. La población enriquecida se tiñó después con anti-CD4 conjugado con FITC y anti-CD45RB conjugado con PE y se fraccionó en poblaciones CD4+CD45RB<sup>alto</sup> y CD4+CD45RB<sup>bajo</sup> por separación de dos colores en un Moflo (Dakocytomation). Las poblaciones de CD45RB<sup>alto</sup> y CD45RB<sup>bajo</sup> se definieron como el 40% de tinción más brillante y el 20% de tinción más pálida de células CD4+ respectivamente. Se inyectaron después 5x10<sup>5</sup> células i.p. en ratones *scid* C.B-17 el día 0 y se supervisó el desarrollo de colitis mediante la aparición de heces blandas o diarrea y pérdida de peso. Se tomaron mediciones de densidad mineral ósea al final del estudio (día 88).

Efecto del tratamiento anti-Esclerostina en síntomas de colitis y DMO

Se dosificó IgG Ab-A a 10 mg/kg s.c. desde el día antes de la transferencia de células CD4+CD45RB<sup>alto</sup> y se comparó con ratones que recibieron el anticuerpo de control negativo 101.4 también dosificado a 10 mg/kg s.c. Los anticuerpos se dosificaron semanalmente a continuación. Un grupo de ratones que recibió células CD4+CD45RB<sup>bajo</sup> no patógenas y se dosificaron con 10 mg/kg de 101.4 se estudió como un control. Al final del estudio (día 88) se midió la densidad mineral ósea y se tomaron secciones del colon para análisis de infiltración celular y evaluación de daño histológico.

a) Sin efecto en síntomas de colitis

Los síntomas de colitis típicos tales como pérdida de peso e infiltración de células inflamatorias en el colon no se vieron afectados por el tratamiento con Ab-A. De forma similar no hubo mejora de daño histológico al colon después del tratamiento con Ab-A.

b) Inhibición de pérdida inducida por inflamación de densidad mineral ósea.

El día 88 después de la transferencia de células en ratones *scid* C.B-17, se midió la densidad mineral ósea (DMO total, DMO de vértebras y DMO del fémur). En comparación con ratones de control que recibieron células no patógenas CD4+CD45RB<sup>bajo</sup>, los ratones que recibieron linfocitos T CD4+ CD45RB<sup>alto</sup> y el anticuerpo de control negativo 101.4 tuvieron densidad mineral ósea reducida, como se muestra en la Figura 25. Por el contrario, no se observó reducción de DMO después de tratamiento con Ab-A. Las mediciones total, de vértebras y de fémur de DMO fueron significativamente mayores en ratones que recibieron linfocitos T CD4+ CD45RB<sup>alto</sup> y se trataron con Ab-A que los ratones que recibieron linfocitos T CD4+ CD45RB<sup>alto</sup> y se trataron con 101.4 (P<0,001 por ensayo de comparación múltiple de Bonferroni).

**Ejemplo 10****DETERMINACIÓN BASADA EN KINEXA DE AFINIDAD (K<sub>D</sub>) DE ANTICUERPOS ANTI-ESCLEROSTINA POR ESCLEROSTINA HUMANA**

La afinidad de varios anticuerpos anti-esclerostina por esclerostina humana se evaluó mediante un análisis de unión en equilibrio en solución usando KinExA<sup>®</sup> 3000 (Sapidyne Instruments Inc., Boise, ID). Para estas mediciones, se pre-recubrieron perlas Reacti-Gel 6x (Pierce, Rockford, IL) con esclerostina humana 40 µg/ml en Na<sub>2</sub>C<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 50 mM, pH 9,6 a 4 °C durante una noche. Las perlas se bloquearon después con BSA 1 mg/ml en Tris-HCl 1 M, pH 7,5 a 4 °C durante dos horas. Se mezclaron 10 pM, 30 pM o 100 pM del anticuerpo con diversas concentraciones de esclerostina humana, que varió en concentración de 0,1 µM a 1 nM, y se equilibró a temperatura ambiente durante más de 8 horas en PBS con BSA 0,1 mg/ml y P20 0,005%. Las mezclas se pasaron después sobre las perlas recubiertas con esclerostina humana. La cantidad de anticuerpo anti esclerostina unido a perlas se cuantificó usando anticuerpos anti-IgG de ratón de cabra marcados con Cy5 fluorescente o anti-IgG humana de cabra marcados con Cy5 fluorescente (Jackson Immuno Research, West Grove, PA) para las muestras de anticuerpo de ratón o humano, respectivamente. La cantidad de señal fluorescente medida fue proporcional a la concentración de anticuerpo anti-esclerostina libre en cada mezcla de reacción en equilibrio. La constante de disociación en equilibrio (K<sub>D</sub>) se obtuvo

a partir de regresión no lineal de las curvas de competición usando un modelo de unión homogénea de un sitio de curva n proporcionado en el software KinExA Pro. Los resultados de los ensayos de KinExA para los anticuerpos seleccionados se resumen en la siguiente tabla.

Anticuerpos	Antígeno	$K_D$ (pM)	intervalo de confianza al 95 %
Ab-13	Esclerostina Humana	0,6	0,4 ~ 0,8 pM
Ab-4	Esclerostina Humana	3	1,8 ~ 4 pM
Ab-19	Esclerostina Humana	3	1,7 ~ 4 pM
Ab-14	Esclerostina Humana	1	0,5 ~ 2 pM
Ab-5	Esclerostina Humana	6	4,3 ~ 8 pM
Ab-23	Esclerostina Humana	4	2,1 ~ 8 pM

5

### Ejemplo 11

MÉTODO DE BIACORE PARA DETERMINAR LA AFINIDAD DE ANTICUERPOS ANTI-ESCLEROSTINA HUMANIZADOS POR ESCLEROSTINA HUMANA.

10

La tecnología BIAcore supervisa la unión entre biomoléculas en tiempo real y sin la necesidad de marcaje. Uno de los que interaccionan, denominado el ligando, se inmoviliza directamente o se captura en la superficie inmovilizada mientras que el otro, denominado el analito, fluye en solución sobre la superficie capturada. El sensor detecta el cambio de masa en la superficie sensora a medida que el analito se une al ligando para formar un complejo en la superficie. Esto corresponde al proceso de asociación. El proceso de disociación se supervisa cuando el analito se reemplaza por tampón. En el ensayo de BIAcore de afinidad, el ligando es el anticuerpo anti-esclerostina y el analito es esclerostina.

15

#### Instrumento

20

Biacore® 3000, Biacore AB, Uppsala, Suecia

#### Microplaca sensora

25

CM5 (uso de investigación) Número de Catálogo: BR-1001-14, Biacore AB, Uppsala, Suecia. Las microplacas se almacenaron a 4 °C.

#### Solución de BIAnormalización

30

Glicerol al 70% (p/p). Parte del Kit de BIAmantenimiento Número de Catálogo: BR-1002-51, Biacore AB, Uppsala, Suecia. El kit de BIAmantenimiento se almacenó a 4 °C.

#### Kit de Acoplamiento de Amina

35

Número de Catálogo: BR-1000-50, Biacore AB, Uppsala, Suecia.

Clorhidrato de etil-3-(e-dimetilaminopropil) carbodiimida (EDC). Compuesto hasta 75 mg/ml en agua destilada y almacenado en alícuotas de 200 µl a -70 °C.

40

N-hidroxisuccinimida (NHS). Compuesto hasta 11,5 mg/ml en agua destilada y almacenado en alícuotas de 200 µl a -70 °C.

Clorhidrato de etanolamina 1 M – NaOH pH 8,5. Almacenado en alícuotas de 200 µl a -70 °C.

#### Tampones

45

Tampón de ejecución para inmovilizar el anticuerpo de captura: HBS-EP (que es HEPES 0,01 M pH 7,4, NaCl 0,15 M, EDTA 3 mM, Tensioactivo P20 0,005%). Número de Catálogo: BR-1001-88, Biacore AB, Uppsala, Suecia. Tampón almacenado a 4 °C. Tampón de inmovilización: Acetato 5.0 (que es acetato sódico 10 mM pH 5,0). Número de Catálogo: BR-1003-51, Biacore AB, Uppsala, Suecia. Tampón almacenado a 4 °C.

50

Tampón de ejecución para ensayo de unión: HBS-EP (que es HEPES 0,01 M pH 7,4, NaCl 0,15 M, EDTA 3 mM, Tensioactivo P20 0,005%, Número de Catálogo: BR-1001-88, Biacore AB, Uppsala, Suecia) con CM-Dextrano añadido a 1 mg/ml (Número de Catálogo 27560, Fluka BioChemika, Buchs, Suiza). Tampón almacenado a 4 °C.

55

Captura de ligando

IgG anti-humano de cabra fragmento F(ab')<sub>2</sub> Affinipure, específico de fragmento Fc. Jackson ImmunoResearch Inc (Pennsylvania, Estados Unidos) número de Catálogo: 109-006-098. Reactivo almacenado a 4 °C.

5

Ligando

Anticuerpos anti-esclerostina humana humanizados Ab5, Ab14 y Ab20.

10 Analito

Esclerostina humana recombinante. Alícuotas almacenadas a -70 °C y descongeladas una vez para cada ensayo.

Solución de regeneración

15

HCl 40 mM preparado por dilución con agua destilada a partir de una solución madre 11,6 M (BDH, Poole, Inglaterra. Número de catálogo: 101254H).

20

NaOH 5 mM preparado mediante dilución con agua destilada a partir de una solución madre 50 mM. Número de catálogo: BR-1003-58, Biacore AB, Uppsala, Suecia.

Método de Ensayo

25

El formato de ensayo fue captura del anticuerpo anti-esclerostina mediante Fc anti-IgG humano inmovilizado, después valoración de la esclerostina sobre la superficie capturada.

Se proporciona a continuación un ejemplo del procedimiento:

30

Se realizó BIA (Análisis de Interacción Biomolecular) usando un BIAcore 3000 (BIAcore AB). Se inmovilizó IgG anti-humano de cabra Fragmento F(ab')<sub>2</sub> Affinipure, específico de fragmento Fc (Jackson ImmunoResearch) en una microplaca sensora CM5 mediante química de acoplamiento de amina hasta un nivel de captura de ~4000 unidades de respuesta (UR). Se usó tampón HBS-EP (HEPES 10 mM, pH 7,4, NaCl 0,15 M, EDTA 3 mM, Tensioactivo P20 0,005%, BIAcore AB) que contenía CM-Dextrano 1 mg/ml como el tampón de ejecución con un caudal de 10 µl/min. Se usó una inyección de 10 µl del anticuerpo anti-esclerostina a ~5 µg/ml para captura por el Fc anti-IgG humano inmovilizado. Los niveles de captura de anticuerpo fueron típicamente 100-200 UR. La esclerostina se valoró sobre el anticuerpo anti-esclerostina capturado a diversas concentraciones a un caudal de 30 µl/min. La superficie se regeneró por dos inyecciones de 10 µl de HCl 40 mM, seguido de una inyección de 5 µl de NaOH 5 mM a un caudal de 10 µl/min.

35

40

Se analizaron curvas de unión con resta de fondo usando el software BIAevaluation (versión 3.2) siguiendo procedimientos convencionales. Se determinaron los parámetros cinéticos a partir del algoritmo de ajuste.

Los datos cinéticos y las constantes de disociación calculadas se proporcionan en la Tabla 2.

45

TABLA 2: Afinidad de anticuerpos anti-esclerostina para esclerostina

Anticuerpo	ka (1/Ms)	k-d (1/s)	Kd (pM)
Ab-5	1,78E+06	1,74E-04	97,8
Ab-14	3,30E+06	4,87E-06	1,48
Ab-20	2,62E+06	4,16E-05	15,8

**Ejemplo 12**

50

ENSAYOS *IN VIVO* DE ANTICUERPOS MONOCLONALES ANTI-ESCLEROSTINA EN MONOS CYNOMOLGUS

Se usaron treinta y tres monos cynomolgus hembra de aproximadamente 3-5 años de edad (*Macaca fascicularis*) en este estudio de 2 meses. El estudio contenía 11 grupos:

55

- Grupo 1: vehículo (N=4)
- Grupo 2: Ab-23 (N=2, dosis 3 mg/kg)
- Grupo 3: Ab-23 (N=3, dosis 10 mg/kg)
- Grupo 4: Ab-23 (N=3, dosis 30 mg/kg)
- Grupo 5: Ab-5 (N=3, dosis 3 mg/kg)
- Grupo 6: Ab-5 (N=3, dosis 10 mg/kg)

- Grupo 7: Ab-5 (N=3, dosis 30 mg/kg)  
 Grupo 8: Ab-14 (N=3, dosis 3 mg/kg)  
 Grupo 9: Ab-14 (N=3, dosis 10 mg/kg)  
 Grupo 10: Ab-14 (N=3, dosis 30 mg/kg)  
 5 Grupo 11: Hormona paratiroidea (1-34) [PTH (1-34)] (N=3, dosis 10 µg/kg)

Toda la dosificación fue subcutánea. Se dosificó PTH (1-34) cada día, los anticuerpos monoclonales (Mab) se dosificaron dos veces (primera dosis al comienzo del estudio y segunda dosis en el punto temporal de un mes). Para evaluación de parámetros de hueso (por ejemplo densidad mineral ósea) se realizaron exploraciones pQCT (tomografía computarizada cuantitativa periférica) y DXA (absorciometría de rayos X de energía dual) antes del comienzo del estudio (para obtener los valores de línea basal) y después de un mes (antes de la segunda dosis de Mab) y finalmente al final del estudio (punto temporal de 2 meses) momento en el cual se realizaron necropsias de los monos para análisis adicional (por ejemplo análisis histomorfométrico). Los animales se marcaron con fluorocromo (días 14, 24, 47 y 57) para histomorfometría dinámica. Se recogió suero en diversos puntos temporales durante el estudio [día 1 antes de la dosis (el día de la primera dosis de Mab), día 1 doce horas después de la dosis, día 2, día 3, día 5, día 7, día 14, día 21, día 28, día 29 doce horas después de la dosis (el día 29 fue el día de la segunda y última dosis de Mab), día 30, día 31, día 33, día 35, día 42, día 49 y día 56].

Se midieron tres biomarcadores de suero relacionados con hueso usando kits disponibles en el mercado:

- 20 Osteocalcina (OC) (Kit de Radioinmunoensayo de Osteocalcina DSL; Diagnostic Systems Laboratories, Inc., Webster, TX, Estados Unidos).  
Propéptido N-terminal de Procolágeno de Tipo I (P1NP) (Kit de Radioinmunoensayo de P1NP; Orion Diagnostica, Espoo, Finlandia).  
 25 Fragmentos de C-telopéptido de cadenas al de colágeno de tipo I (sCTXI) (Serum CrossLaps® ELISA; Nordic Bioscience Diagnostics A/S, Herlev, Dinamarca).

Las exploraciones de pQCT y DXA produjeron datos sobre diversos parámetros del hueso (incluyendo densidad mineral ósea (DMO) y contenido mineral óseo) a lo largo de numerosos sitios esqueléticos (incluyendo metafisis y diáfisis tibial, metafisis y diáfisis radial, cuello femoral, vértebras lumbares). El análisis de estos datos de hueso (porcentaje de cambio de línea basal para cada animal) y los datos de biomarcadores de suero anabólicos (OC, P1NP) (porcentaje de cambio desde la línea basal para cada animal) revelaron aumentos estadísticamente significativos, frente al grupo de vehículo, en algunos parámetros en algunos de los puntos temporales y dosis para cada Mab. Estos datos de parámetros de hueso, datos de biomarcadores de suero, así como los datos histomorfométricos, indicaron que cada uno de los 3 Mab (Ab-23, Ab-5 y Ab-14) fue capaz de neutralizar la esclerostina en monos cynomolgus. Esta actividad fue más robusta para Ab-23 y Ab-5, particularmente a la dosis más alta (30 mg/kg), con un claro aumento en la formación del hueso (efecto anabólico) así como aumentos netos de hueso (por ejemplo, DMO). También se encontraron aumentos estadísticamente significativos en parámetros del hueso y parámetros histomorfométricos anabólicos para el grupo de control positivo (PTH (1-34)).

Se aumentaron los marcadores de formación de hueso en suero (P1NP, osteocalcina) ( $p < 0,05$  frente a vehículo (VEH)) en diversos puntos temporales y dosis, pero particularmente en los grupos de 30 mg/kg para Ab-23 y Ab-5. Los análisis histomorfométricos revelaron aumentos drásticos ( $p < 0,05$  frente a VEH) en las tasas de formación de hueso en hueso esponjoso en vértebras lumbares y tibia proximal (aumento de hasta 5 veces), así como en la superficie endocortical de la mitad del fémur (aumento de hasta 10 veces) a las dosis más altas de Ab-23 y Ab-5. El grosor trabecular se aumentó con dosis alta de Ab-23 y Ab-5 en vértebras lumbares ( $>60\%$ ,  $p < 0,05$  frente a VEH). Al final del estudio (2 meses), la DMO de área, como porcentaje de cambio desde la línea basal, aumentó ( $p < 0,05$  frente a VEH) en el cuello femoral, radio ultra-distal (Ab-23, 30 mg/kg) y vértebras lumbares (Ab-5, 30 mg/kg). Los aumentos de DMO de área en las vértebras lumbares estuvieron acompañados de aumentos en la fuerza vertebral (97% de aumento en la carga máxima vertebral para Ab-23, 30 mg/kg;  $p < 0,05$  frente VEH); los valores de línea basal para DMO de área lumbar antes de la dosificación de Mab fueron estadísticamente similares entre todos los grupos. En resumen, la administración a corto plazo de Mab neutralizantes de esclerostina en monos cynomolgus dio como resultado, en parte, aumentos de la formación de hueso, DMO y fuerza ósea vertebral.

Los siguientes son aspectos de la divulgación:

1. Un agente de unión a esclerostina que bloquea de forma cruzada la unión de al menos uno de los anticuerpos Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-1, Ab-2, Ab-3, Ab-4, Ab-5, Ab-6, Ab-7, Ab-8, Ab-9, Ab-10, Ab-11, Ab-12, Ab-13, Ab-14, Ab-15, Ab-16, Ab-17, Ab-18, Ab-19, Ab-20, Ab-21, Ab-22, Ab-23 y Ab-24 con esclerostina.
2. El agente de unión a esclerostina del aspecto 1 en el que la unión de dicho agente de unión a esclerostina con esclerostina es bloqueada de forma cruzada por al menos uno de los anticuerpos Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-1, Ab-2, Ab-3, Ab-4, Ab-5, Ab-6, Ab-7, Ab-8, Ab-9, Ab-10, Ab-11, Ab-12, Ab-13, Ab-14, Ab-15, Ab-16, Ab-17, Ab-18, Ab-19, Ab-20, Ab-21, Ab-22 y Ab-24.
3. Un agente de unión a esclerostina cuya unión con esclerostina es bloqueada de forma cruzada por al menos uno de los anticuerpos Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-1, Ab-2, Ab-3, Ab-4, Ab-5, Ab-6, Ab-7, Ab-8, Ab-9, Ab-10, Ab-11, Ab-12, Ab-13, Ab-14, Ab-15, Ab-16, Ab-17, Ab-18, Ab-19, Ab-20, Ab-21, Ab-22, Ab-23 y Ab-24.

4. El agente de unión a esclerostina del aspecto 1 o 3 en el que la capacidad de dicho agente de unión a esclerostina para bloquear de forma cruzada o ser bloqueado de forma cruzada se detecta en un ensayo Biacore.
- 5 El agente de unión a esclerostina del aspecto 1 o 3, en el que la capacidad de dicho agente de unión a esclerostina para bloquear de forma cruzada o ser bloqueado de forma cruzada se detecta en un ensayo de ELISA.
6. El agente de unión a esclerostina del aspecto 1 o 3 en el que dicho agente de unión a esclerostina es un anticuerpo.
- 10 7. El agente de unión a esclerostina del aspecto 1 o 3 en el que dicho agente de unión a esclerostina puede aumentar al menos uno de formación de hueso, densidad mineral ósea, contenido mineral óseo, masa ósea, calidad ósea y fuerza ósea en un mamífero.
8. El agente de unión a esclerostina del aspecto 1 o 3 en el que dicho agente de unión a esclerostina puede bloquear el efecto inhibitor de la esclerostina en un ensayo de mineralización basado en células.
- 15 9. Un agente de unión a esclerostina en el que dicho agente de unión a esclerostina puede bloquear el efecto inhibitor de la esclerostina en un ensayo de mineralización basado en células.
10. Un agente de unión a esclerostina que se une con un epítipo de Bucle 2.
11. Un agente de unión a esclerostina que se une con un epítipo de T20.6.
12. Un agente de unión a esclerostina que se une con un epítipo de "derivado de T20.6 1 (nudo de cistina + 4 ramas)".
- 20 13. El agente de unión a esclerostina de uno cualquiera de los aspectos 7-12 en el que dicho agente de unión a esclerostina es un anticuerpo.
14. Un agente de unión a esclerostina que comprende al menos una secuencia de CDR que tiene al menos 75 % de identidad con una CDR seleccionada de las SEQ ID NO: 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 78, 79, 80, 81, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 25 111, 112, 113, 114, 115, 116, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 351, 352, 353, 358, 359 y 360.
15. El agente de unión a esclerostina del aspecto 14 que comprende al menos dos de dichas CDR.
- 30 16. El agente de unión a esclerostina del aspecto 14 que comprende seis de dichas CDR.
17. El agente de unión a esclerostina según el aspecto 14 en el que dicho porcentaje de identidad es del 85 %.
18. El agente de unión a esclerostina según el aspecto 14 en el que dicho porcentaje de identidad es del 95 %.
19. El agente de unión a esclerostina según el aspecto 14 que comprende:
- 35 a) secuencias de CDR de las SEQ ID NO: 39, 40 y 41;
- b) secuencias de CDR de las SEQ ID NO: 42, 43 y 44;
- c) secuencias de CDR de las SEQ ID NO: 45, 46 y 47;
- d) secuencias de CDR de las SEQ ID NO: 48, 49 y 50;
- 40 e) secuencias de CDR de las SEQ ID NO: 51, 52 y 53;
- f) secuencias de CDR de las SEQ ID NO: 54, 55 y 56;
- g) secuencias de CDR de las SEQ ID NO: 57, 58 y 59;
- h) secuencias de CDR de las SEQ ID NO: 60, 61 y 62;
- i) secuencias de CDR de las SEQ ID NO: 275, 276 y 277;
- 45 j) secuencias de CDR de las SEQ ID NO: 287, 288 y 289;
- k) secuencias de CDR de las SEQ ID NO: 278, 279 y 280;
- l) secuencias de CDR de las SEQ ID NO: 290, 291 y 292;
- m) secuencias de CDR de las SEQ ID NO: 78, 79 y 80;
- n) secuencias de CDR de las SEQ ID NO: 245, 246 y 247;
- 50 o) secuencias de CDR de las SEQ ID NO: 81, 99 y 100;
- p) secuencias de CDR de las SEQ ID NO: 248, 249 y 250;
- q) secuencias de CDR de las SEQ ID NO: 101, 102 y 103;
- r) secuencias de CDR de las SEQ ID NO: 251, 252 y 253;
- s) secuencias de CDR de las SEQ ID NO: 104, 105 y 106;
- 55 t) secuencias de CDR de las SEQ ID NO: 254, 255 y 256;
- u) secuencias de CDR de las SEQ ID NO: 107, 108 y 109;
- v) secuencias de CDR de las SEQ ID NO: 257, 258 y 259;
- w) secuencias de CDR de las SEQ ID NO: 110, 111 y 112;
- x) secuencias de CDR de las SEQ ID NO: 260, 261 y 262;
- y) secuencias de CDR de las SEQ ID NO: 281, 282 y 283;
- 60 z) secuencias de CDR de las SEQ ID NO: 293, 294 y 295.
- aa) secuencias de CDR de las SEQ ID NO: 113, 114 y 115;
- bb) secuencias de CDR de las SEQ ID NO: 263, 264 y 265;
- cc) secuencias de CDR de las SEQ ID NO: 284, 285 y 286;
- dd) secuencias de CDR de las SEQ ID NO: 296, 297 y 298;
- 65 ee) secuencias de CDR de las SEQ ID NO: 116, 237 y 238;
- ff) secuencias de CDR de las SEQ ID NO: 266, 267 y 268;

- gg) secuencias de CDR de las SEQ ID NO: 239, 240 y 241;
- hh) secuencias de CDR de las SEQ ID NO: 269, 270 y 271;
- ii) secuencias de CDR de las SEQ ID NO: 272, 273 y 274;
- jj) secuencias de CDR de las SEQ ID NO: 242, 243 y 244;
- kk) secuencias de CDR de las SEQ ID NO: 351, 352 y 353; o
- ll) secuencias de CDR de las SEQ ID NO: 358, 359 y 360.

20. El agente de unión a esclerostina según el aspecto 14 que comprende:

- a) secuencias de CDR de las SEQ ID NO: 54, 55 y 56 y secuencias de CDR de las SEQ ID NO: 51, 52 y 53;
- b) secuencias de CDR de las SEQ ID NO: 60, 61 y 62 y secuencias de CDR de las SEQ ID NO: 57, 58 y 59;
- c) secuencias de CDR de las SEQ ID NO: 48, 49 y 50 y secuencias de CDR de las SEQ ID NO: 45, 46 y 47;
- d) secuencias de CDR de las SEQ ID NO: 42, 43 y 44 y secuencias de CDR de las SEQ ID NO: 39, 40 y 41;
- e) secuencias de CDR de las SEQ ID NO: 275, 276 y 277 y secuencias de CDR de las SEQ ID NO: 287, 288 y 289;
- f) secuencias de CDR de las SEQ ID NO: 278, 279 y 280 y secuencias de CDR de las SEQ ID NO: 290, 291 y 292;
- g) secuencias de CDR de las SEQ ID NO: 78, 79 y 80 y secuencias de CDR de las SEQ ID NO: 245, 246 y 247.
- h) secuencias de CDR de las SEQ ID NO: 81, 99 y 100 y secuencias de CDR de las SEQ ID NO: 248, 249 y 250;
- i) secuencias de CDR de las SEQ ID NO: 101, 102 y 103 y secuencias de CDR de las SEQ ID NO: 251, 252 y 253;
- j) secuencias de CDR de las SEQ ID NO: 104, 105 y 106 y secuencias de CDR de las SEQ ID NO: 254, 255 y 256;
- k) secuencias de CDR de las SEQ ID NO: 107, 108 y 109 y secuencias de CDR de las SEQ ID NO: 257, 258 y 259;
- l) secuencias de CDR de las SEQ ID NO: 110, 111 y 112 y secuencias de CDR de las SEQ ID NO: 260, 261 y 262;
- m) secuencias de CDR de las SEQ ID NO: 281, 282 y 283 y secuencias de CDR de las SEQ ID NO: 293, 294 y 295;
- n) secuencias de CDR de las SEQ ID NO: 113, 114 y 115 y secuencias de CDR de las SEQ ID NO: 263, 264 y 265;
- o) secuencias de CDR de las SEQ ID NO: 284, 285 y 286 y secuencias de CDR de las SEQ ID NO: 296, 297 y 298;
- p) secuencias de CDR de las SEQ ID NO: 116, 237 y 238 y secuencias de CDR de las SEQ ID NO: 266, 267 y 268;
- q) secuencias de CDR de las SEQ ID NO: 239, 240 y 241 y secuencias de CDR de las SEQ ID NO: 269, 270 y 271;
- r) secuencias de CDR de las SEQ ID NO: 242, 243 y 244 y secuencias de CDR de las SEQ ID NO: 272, 273 y 274; o
- s) secuencias de CDR de las SEQ ID NO: 351, 352 y 353 y secuencias de CDR de las SEQ ID NO: 358, 359 y 360.

21. El agente de unión a esclerostina de uno cualquiera de los aspectos 14-20 en el que dicho agente de unión a esclerostina es un anticuerpo.

22. Una composición farmacéutica que comprende un agente de unión a esclerostina según uno cualquiera de los aspectos 1-12 y 14-20.

23. La composición del aspecto 22 en la que dicho agente de unión a esclerostina es un anticuerpo.

24. Un agente de unión a esclerostina que comprende al menos una secuencia de CDR que tiene al menos 75 % de identidad con una CDR seleccionada de las SEQ ID NO: 245, 246, 247, 78, 79, 80, 269, 270, 271, 239, 240 y 241.

25. Un agente de unión a esclerostina que comprende al menos una secuencia de CDR que tiene al menos 75 % de identidad con una CDR seleccionada de CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 en la que CDR-H1 tiene la secuencia proporcionada en la SEQ ID NO: 245 o SEQ ID NO: 269, CDR-H2 tiene la secuencia proporcionada en la SEQ ID NO: 246 o SEQ ID NO: 270, CDR-H3 tiene la secuencia proporcionada en la SEQ ID NO: 247 o SEQ ID NO: 271, CDR-L1 tiene la secuencia proporcionada en la SEQ ID NO: 78 o SEQ ID NO: 239, CDR-L2 tiene la secuencia proporcionada en la SEQ ID NO: 79 o SEQ ID NO: 240 y CDR-L3 tiene la secuencia proporcionada en la SEQ ID NO: 80 o SEQ ID NO 241.

26. Un agente de unión a esclerostina según el aspecto 25 que comprende tres CDR, CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3 en el que

- (a) CDR-H1 es la SEQ ID NO: 245, CDR-H2 es la SEQ ID NO: 246 y CDR-H3 es la SEQ ID NO: 247 o
- (b) CDR-H1 es la SEQ ID NO: 269, CDR-H2 es la SEQ ID NO: 270 y CDR-H3 es la SEQ ID NO: 271.

27. Un agente de unión a esclerostina según el aspecto 25 que comprende tres CDR, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-

L3 en el que

- (a) CDRL1 es la SEQ ID NO: 78, CDR-L2 es la SEQ ID NO: 79 y CDR-L3 es la SEQ ID NO: 80; o  
 (b) CDRL1 es la SEQ ID NO: 239, CDR-L2 es la SEQ ID NO: 240 y CDR-L3 es la SEQ ID NO: 241.

5 28. Un agente de unión a esclerostina según el aspecto 25 que comprende seis CDR, CDRH-1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1 CDR-L2 y CDR-L3 en el que

- 10 (a) CDR-H1 es la SEQ ID NO: 245, CDR-H2 es la SEQ ID NO: 246, CDR-H3 es la SEQ ID NO: 247, CDR-L1 es la SEQ ID NO: 78, CDR-L2 es la SEQ ID NO: 79 y CDR-L3 es la SEQ ID NO: 80; o  
 (b) CDR-H1 es la SEQ ID NO: 269, CDR-H2 es la SEQ ID NO: 270, CDR-H3 es la SEQ ID NO: 271, CDR-L1 es la SEQ ID NO: 239, CDR-L2 es la SEQ ID NO: 240 y CDR-L3 es la SEQ ID NO: 241

15 29. El agente de unión a esclerostina de uno cualquiera de los aspectos 24-28 que es un anticuerpo.  
 30. El agente de unión a esclerostina del aspecto 29 que comprende una cadena pesada en el que dicha cadena pesada comprende un polipéptido que tiene al menos 85 % de identidad con la secuencia proporcionada en la SEQ ID NO: 333; SEQ ID NO: 378; SEQ ID NO: 327; SEQ ID NO: 329; o SEQ ID NO: 366.

20 31. El agente de unión a esclerostina del aspecto 29 que comprende una cadena ligera en el que dicha cadena ligera comprende un polipéptido que tiene al menos 85 % de identidad con la secuencia proporcionada en la SEQ ID NO: 332; SEQ ID NO: 376; SEQ ID NO: 314; SEQ ID NO: 328; o SEQ ID NO: 364.

32. El agente de unión a esclerostina del aspecto 29 que comprende tanto una cadena pesada como una cadena ligera en el que

25 (a) la cadena pesada comprende un polipéptido que tiene al menos 85 % de identidad con la secuencia proporcionada en la SEQ ID NO: 333 y la cadena ligera comprende un polipéptido que tiene al menos 85 % de identidad con la secuencia proporcionada en la SEQ ID NO: 332; o

30 (b) la cadena pesada comprende un polipéptido que tiene al menos 85 % de identidad con la secuencia proporcionada en la SEC ID N°: 378 y la cadena ligera comprende un polipéptido que tiene al menos 85 % de identidad con la secuencia proporcionada en la SEC ID NO: 376; o

35 (c) la cadena pesada comprende un polipéptido que tiene al menos 85 % de identidad con la secuencia proporcionada en la SEC ID N°: 327 y la cadena ligera comprende un polipéptido que tiene al menos 85 % de identidad con la secuencia proporcionada en la SEC ID NO: 314; o

(d) la cadena pesada comprende un polipéptido que tiene al menos 85 % de identidad con la secuencia proporcionada en la SEQ ID NO: 329 y la cadena ligera comprende un polipéptido que tiene al menos 85 % de identidad con la secuencia proporcionada en la SEQ ID NO: 328; o

40 (c) la cadena pesada comprende un polipéptido que tiene al menos 85 % de identidad con la secuencia proporcionada en la SEQ ID NO: 366 y la cadena ligera comprende un polipéptido que tiene al menos 85 % de identidad con la secuencia proporcionada en la SEQ ID NO: 364.

45 33. El agente de unión a esclerostina de uno cualquiera de los aspectos 24-32 que comprende una región constante de cadena ligera y/o cadena pesada

34. El agente de unión a esclerostina del aspecto 33 que comprende la región constante de IgG4 o IgG2.

50 35. Un agente de unión a esclerostina que tiene una cadena pesada que comprende H1, H2 y H3 de CDR y que comprende un polipéptido que tiene la secuencia proporcionada en la SEQ ID NO: 137 o una variante de la misma en el que dichas CDR son al menos 75 % idénticas a las SEQ ID NO: 245, 246 y 247, respectivamente, y una cadena ligera que comprende L1, L2 y L3 de CDR y que comprende un polipéptido que tiene la secuencia proporcionada en la SEQ ID NO: 133 o una variante de la misma en el que dichas CDR son al menos 75 % idénticas a las SEQ ID NO: 78, 79 y 80, respectivamente.

55 36. Un agente de unión a esclerostina que tiene una cadena pesada que comprende H1, H2 y H3 de CDR y que comprende un polipéptido que tiene la secuencia proporcionada en las SEQ ID NO: 145 o 392 o una variante de la misma en la que dichas CDR son al menos 75 % idénticas a las SEQ ID NO: 245, 246 y 247, respectivamente, y una cadena ligera que comprende L1, L2 y L3 de CDR y que comprende un polipéptido que tiene la secuencia proporcionada en la SEQ ID NO: 141 o una variante de la misma en la que dichas CDR son al menos 75 % idénticas a las SEQ ID NO: 78, 79 y 80, respectivamente.

60 37. Un agente de unión a esclerostina que tiene una cadena pesada que comprende H1, H2 y H3 de CDR y que comprende un polipéptido que tiene la secuencia proporcionada en SEQ ID NO: 335 o una variante del mismo en la que dichas CDR son al menos 75 % idénticas a la SEQ ID NO: 269, 270 y 271, respectivamente, y una cadena ligera que comprende CDR L1, L2 y L3 y que comprende un polipéptido que tiene la secuencia proporcionada en SEQ ID NO: 334 o una variante del mismo en la que dichas CDR son al menos 75 % idénticas a SEQ ID NO: 239, 240 y 241, respectivamente.

65 38. Un agente de unión a esclerostina que tiene una cadena pesada que comprende H1, H2 y H3 de CDR y que comprende un polipéptido que tiene la secuencia proporcionada en la SEQ ID NO: 331 o una variante de la

misma en la que dichas CDR son al menos 75 % idénticas a las SEQ ID NO: 269, 270 y 271, respectivamente, y una cadena ligera que comprende L1, L2 y L3 de CDR y que comprende un polipéptido que tiene la secuencia proporcionada en la SEQ ID NO: 330 o una variante de la misma en la que dichas CDR son al menos 75 % idénticas a las SEQ ID NO: 239, 240 y 241, respectivamente.

- 5 39. Un agente de unión a esclerostina que tiene una cadena pesada que comprende H1, H2 y H3 de CDR y que comprende un polipéptido que tiene la secuencia proporcionada en las SEQ ID NO: 345 o 396 o una variante de la misma en la que dichas CDR son al menos 75 % idénticas a las SEQ ID NO: 269, 270 y 271, respectivamente, y una cadena ligera que comprende L1, L2 y L3 de CDR y que comprende un polipéptido que tiene la secuencia proporcionada en la SEQ ID NO: 341 o una variante de la misma en la que dichas CDR son al menos 75 % idénticas a SEQ ID NO: 239, 240 y 241, respectivamente.
- 10 40. Un agente de unión a esclerostina que tiene una cadena pesada que comprende un polipéptido que tiene la secuencia proporcionada en la SEQ ID NO: 137, y una cadena ligera que comprende un polipéptido que tiene la secuencia proporcionada en la SEQ ID NO: 133.
- 15 41. Un agente de unión a esclerostina que tiene una cadena pesada que comprende un polipéptido que tiene la secuencia proporcionada en las SEQ ID NO: 145 o 392, y una cadena ligera que comprende un polipéptido que tiene la secuencia proporcionada en la SEQ ID NO: 141.
- 20 42. Un agente de unión a esclerostina que tiene una cadena pesada que comprende un polipéptido que tiene la secuencia proporcionada en la SEQ ID NO: 335, y una cadena ligera que comprende un polipéptido que tiene la secuencia proporcionada en la SEQ ID NO: 334.
- 25 43. Un agente de unión a esclerostina que tiene una cadena pesada que comprende un polipéptido que tiene la secuencia proporcionada en la SEQ ID NO: 331, y una cadena ligera que comprende un polipéptido que tiene la secuencia proporcionada en la SEQ ID NO: 330.
- 30 44. Un agente de unión a esclerostina que tiene una cadena pesada que comprende un polipéptido que tiene la secuencia proporcionada en las SEQ ID NO: 345 o 396, y una cadena ligera que comprende un polipéptido que tiene la secuencia proporcionada en la SEQ ID NO: 341.
- 35 45. Un agente de unión a esclerostina según uno cualquiera de los aspectos 24-44 con el que se unen una o más moléculas efectoras o indicadoras.
- 40 46. Una secuencia polinucleotídica aislada que codifica el agente de unión a esclerostina según uno cualquiera de los aspectos 24-44.
- 45 47. Un vector de clonación o expresión que comprende una o más secuencias polinucleotídicas según el aspecto 46.
- 50 48. Un vector según el aspecto 47, en el que el vector comprende al menos una secuencia proporcionada en las SEQ ID NO: 134, 136, 138, 140, 142, 144, 146, 148, 308, 310, 312, 342, 344, 346, 348, 349, 365, 367, 373, 375 y 379.
- 55 49. Una célula hospedadora que comprende uno o más vectores de clonación o expresión según el aspecto 47 o el aspecto 48.
- 60 50. Un proceso para la producción del agente de unión a esclerostina de uno cualquiera de los aspectos 24-44, que comprende cultivar la célula hospedadora del aspecto 49 y aislar el agente de unión a esclerostina.
- 65 51. Una composición farmacéutica que comprende un agente de unión a esclerostina según uno cualquiera de los aspectos 24-45 en combinación con uno o más de un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
52. Una composición farmacéutica según el aspecto 51, que comprende adicionalmente otros principios activos.
53. Un agente de unión a esclerostina según uno cualquiera de los aspectos 24-45 o una composición farmacéutica según el aspecto 51 o el aspecto 52, para su uso en el tratamiento o la profilaxis de un trastorno patológico que está mediado por esclerostina o que está asociado con un nivel aumentado de esclerostina.
54. Un método para tratar un trastorno relacionado con el hueso en un sujeto mamífero que comprende proporcionar a un sujeto que necesite dicho tratamiento una composición farmacéutica del aspecto 22.
55. Un método para tratar un trastorno relacionado con el hueso en un sujeto mamífero que comprende proporcionar a un sujeto que necesite dicho tratamiento una composición farmacéutica del aspecto 23.
56. Un método para tratar un trastorno relacionado con el hueso en un sujeto mamífero que comprende proporcionar a un sujeto que necesite dicho tratamiento una composición farmacéutica del aspecto 51.
57. El método según el aspecto 54, en el que el trastorno relacionado con hueso es al menos uno de acondroplasia, disostosis cleidocraneal, encondromatosis, displasia fibrosa, Enfermedad de Gaucher, raquitismo hipofosfatémico, síndrome de Marfan, exotosis hereditarias múltiples, neurofibromatosis, osteogénesis imperfecta, osteopetrosis, osteopoiquilosis, lesiones escleróticas, pseudoartrosis, osteomielitis piógena, enfermedad periodontal, pérdida de hueso inducida por fármaco anti-epiléptico, hiperparatiroidismo primario y secundario, síndromes de hiperparatiroidismo familiar, pérdida de hueso inducida por ingravidez, osteoporosis en hombres, pérdida de hueso posmenopáusica, osteoartritis, osteodistrofia renal, trastornos infiltrativos del hueso, pérdida de hueso oral, osteonecrosis de la mandíbula, enfermedad de Paget juvenil, melorreostosis, enfermedades óseas metabólicas, mastocitosis, enfermedad/anemia falciforme, pérdida de hueso relacionada con trasplante de órganos, pérdida de hueso relacionada con trasplante de riñón, lupus eritematoso sistémico, espondilitis anquilosante, epilepsia, artritis juveniles, talasemia, mucopolisacaridosis, enfermedad de Fabry, síndrome de Turner, Síndrome de Down, Síndrome de Klinefelter, lepra, Enfermedad de Perthes, escoliosis idiopática adolescente, enfermedad inflamatoria multisistémica de aparición infantil, Síndrome de Winchester, Enfermedad de Menkes, Enfermedad de Wilson, enfermedad de hueso isquémica (tal como enfermedad de Legg-Calve-Perthes, osteoporosis migratoria regional), estados anémicos, afecciones provocadas por esteroides,

pérdida de hueso inducida por glucocorticoides, pérdida de hueso inducida por heparina, trastornos de la médula ósea, escorbuto, malnutrición, deficiencia de calcio, osteopenia idiopática, alcoholismo, enfermedad hepática crónica, estado posmenopáusico, afecciones inflamatorias crónicas, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, colitis inflamatoria, enfermedad de Crohn, oligomenorrea, amenorrea, embarazo, diabetes mellitus, hipertiroidismo, trastornos tiroideos, trastornos paratiroides, enfermedad de Cushing, acromegalia, hipogonadismo, inmovilización o inactividad, síndrome de distrofia simpática refleja, osteoporosis regional, osteomalacia, pérdida de hueso asociada con reemplazo de articulaciones, pérdida de hueso asociada con VIH, pérdida de hueso asociada con pérdida de hormona del crecimiento, pérdida de hueso asociada con fibrosis quística, pérdida de hueso asociada con quimioterapia, pérdida de hueso inducida por tumor, pérdida de hueso relacionada con cáncer, pérdida de hueso ablativa hormonal, mieloma múltiple, pérdida de hueso inducida por fármaco, anorexia nerviosa, pérdida de hueso facial asociada con enfermedad, pérdida de hueso craneal asociada con enfermedad, pérdida de hueso de la mandíbula asociada con enfermedad, pérdida de hueso del cráneo asociada con enfermedad, pérdida de hueso asociada con envejecimiento, pérdida de hueso facial asociada con envejecimiento, pérdida de hueso craneal asociada con envejecimiento, pérdida de hueso de la mandíbula asociada con envejecimiento y pérdida de hueso del cráneo asociada con envejecimiento, y pérdida de hueso asociada con viaje espacial.

58. El método según el aspecto 55, en el que el trastorno relacionado con hueso es al menos uno de acondroplasia, disostosis cleidocraneal, encondromatosis, displasia fibrosa, Enfermedad de Gaucher, raquitismo hipofosfatémico, síndrome de Marfan, exotosis hereditarias múltiples, neurofibromatosis, osteogénesis imperfecta, osteopetrosis, osteopoiquilosis, lesiones escleróticas, pseudoartrosis, osteomielitis piógena, enfermedad periodontal, pérdida de hueso inducida por fármaco anti-epiléptico, hiperparatiroidismo primario y secundario, síndromes de hiperparatiroidismo familiar, pérdida de hueso inducida por ingravidez, osteoporosis en hombres, pérdida de hueso posmenopáusica, osteoartritis, osteodistrofia renal, trastornos infiltrativos del hueso, pérdida de hueso oral, osteonecrosis de la mandíbula, enfermedad de Paget juvenil, melorreostosis, enfermedades óseas metabólicas, mastocitosis, enfermedad/anemia falciforme, pérdida de hueso relacionada con trasplante de órganos, pérdida de hueso relacionada con trasplante de riñón, lupus eritematoso sistémico, espondilitis anquilosante, epilepsia, artritis juveniles, talasemia, mucopolisacaridosis, enfermedad de Fabry, síndrome de Turner, Síndrome de Down, Síndrome de Klinefelter, lepra, Enfermedad de Perthes, escoliosis idiopática adolescente, enfermedad inflamatoria multisistémica de aparición infantil, Síndrome de Winchester, Enfermedad de Menkes, Enfermedad de Wilson, enfermedad de hueso isquémica (tal como enfermedad de Legg-Calve-Perthes, osteoporosis migratoria regional), estados anémicos, afecciones provocadas por esteroides, pérdida de hueso inducida por glucocorticoides, pérdida de hueso inducida por heparina, trastornos de la médula ósea, escorbuto, malnutrición, deficiencia de calcio, osteopenia idiopática, alcoholismo, enfermedad hepática crónica, estado posmenopáusico, afecciones inflamatorias crónicas, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, colitis inflamatoria, enfermedad de Crohn, oligomenorrea, amenorrea, embarazo, diabetes mellitus, hipertiroidismo, trastornos tiroideos, trastornos paratiroides, enfermedad de Cushing, acromegalia, hipogonadismo, inmovilización o inactividad, síndrome de distrofia simpática refleja, osteoporosis regional, osteomalacia, pérdida de hueso asociada con reemplazo de articulaciones, pérdida de hueso asociada con VIH, pérdida de hueso asociada con pérdida de hormona del crecimiento, pérdida de hueso asociada con fibrosis quística, pérdida de hueso asociada con quimioterapia, pérdida de hueso inducida por tumor, pérdida de hueso relacionada con cáncer, pérdida de hueso ablativa hormonal, mieloma múltiple, pérdida de hueso inducida por fármaco, anorexia nerviosa, pérdida de hueso facial asociada con enfermedad, pérdida de hueso craneal asociada con enfermedad, pérdida de hueso de la mandíbula asociada con enfermedad, pérdida de hueso del cráneo asociada con enfermedad, pérdida de hueso asociada con envejecimiento, pérdida de hueso facial asociada con envejecimiento, pérdida de hueso craneal asociada con envejecimiento, pérdida de hueso de la mandíbula asociada con envejecimiento y pérdida de hueso del cráneo asociada con envejecimiento, y pérdida de hueso asociada con viaje espacial.

59. El método según el aspecto 56, en el que el trastorno relacionado con hueso es al menos uno de acondroplasia, disostosis cleidocraneal, encondromatosis, displasia fibrosa, Enfermedad de Gaucher, raquitismo hipofosfatémico, síndrome de Marfan, exotosis hereditarias múltiples, neurofibromatosis, osteogénesis imperfecta, osteopetrosis, osteopoiquilosis, lesiones escleróticas, pseudoartrosis, osteomielitis piógena, enfermedad periodontal, pérdida de hueso inducida por fármaco anti-epiléptico, hiperparatiroidismo primario y secundario, síndromes de hiperparatiroidismo familiar, pérdida de hueso inducida por ingravidez, osteoporosis en hombres, pérdida de hueso posmenopáusica, osteoartritis, osteodistrofia renal, trastornos infiltrativos del hueso, pérdida de hueso oral, osteonecrosis de la mandíbula, enfermedad de Paget juvenil, melorreostosis, enfermedades óseas metabólicas, mastocitosis, enfermedad/anemia falciforme, pérdida de hueso relacionada con trasplante de órganos, pérdida de hueso relacionada con trasplante de riñón, lupus eritematoso sistémico, espondilitis anquilosante, epilepsia, artritis juveniles, talasemia, mucopolisacaridosis, enfermedad de Fabry, síndrome de Turner, Síndrome de Down, Síndrome de Klinefelter, lepra, Enfermedad de Perthes, escoliosis idiopática adolescente, enfermedad inflamatoria multisistémica de aparición infantil, Síndrome de Winchester, Enfermedad de Menkes, Enfermedad de Wilson, enfermedad de hueso isquémica (tal como enfermedad de Legg-Calve-Perthes, osteoporosis migratoria regional), estados anémicos, afecciones provocadas por esteroides, pérdida de hueso inducida por glucocorticoides, pérdida de hueso inducida por heparina, trastornos de la médula ósea, escorbuto, malnutrición, deficiencia de calcio, osteopenia idiopática, alcoholismo, enfermedad hepática crónica, estado posmenopáusico, afecciones inflamatorias crónicas, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, colitis inflamatoria, enfermedad de Crohn, oligomenorrea, amenorrea, embarazo,

- diabetes mellitus, hipertiroidismo, trastornos tiroideos, trastornos paratiroides, enfermedad de Cushing, acromegalia, hipogonadismo, inmovilización o inactividad, síndrome de distrofia simpática refleja, osteoporosis regional, osteomalacia, pérdida de hueso asociada con reemplazo de articulaciones, pérdida de hueso asociada con VIH, pérdida de hueso asociada con pérdida de hormona del crecimiento, pérdida de hueso asociada con fibrosis quística, pérdida de hueso asociada con quimioterapia, pérdida de hueso inducida por tumor, pérdida de hueso relacionada con cáncer, pérdida de hueso ablativa hormonal, mieloma múltiple, pérdida de hueso inducida por fármaco, anorexia nerviosa, pérdida de hueso facial asociada con enfermedad, pérdida de hueso craneal asociada con enfermedad, pérdida de hueso de la mandíbula asociada con enfermedad, pérdida de hueso del cráneo asociada con enfermedad, pérdida de hueso asociada con envejecimiento, pérdida de hueso facial asociada con envejecimiento, pérdida de hueso craneal asociada con envejecimiento, pérdida de hueso de la mandíbula asociada con envejecimiento y pérdida de hueso del cráneo asociada con envejecimiento, y pérdida de hueso asociada con viaje espacial.
60. Un método para aumentar al menos uno de formación de hueso, contenido mineral óseo, masa ósea, densidad mineral ósea, calidad ósea y fuerza ósea en un mamífero que comprende administrar al mamífero una composición farmacéutica del aspecto 22.
61. Un método para aumentar al menos uno de formación de hueso, contenido mineral óseo, masa ósea, densidad mineral ósea, calidad ósea y fuerza ósea en un mamífero que comprende administrar al mamífero una composición farmacéutica del aspecto 23.
62. Un método para aumentar al menos uno de formación de hueso, contenido mineral óseo, masa ósea, densidad mineral ósea, calidad ósea y fuerza ósea en un mamífero que comprende administrar al mamífero una composición farmacéutica del aspecto 51.
63. Un método para mejorar el resultado en un mamífero que se somete a uno o más de un procedimiento ortopédico, procedimiento dental, cirugía de implante, reemplazo de articulaciones, injerto óseo, cirugía cosmética ósea y reparación del hueso tal como curación de fracturas, curación sin unión, curación de unión retardada y reconstrucción facial, que comprende administrar a dicho mamífero una composición farmacéutica del aspecto 22 antes, durante y/o después de dicho procedimiento, reemplazo, injerto, cirugía o reparación.
64. Un método para mejorar el resultado en un mamífero que se somete a uno o más de un procedimiento ortopédico, procedimiento dental, cirugía de implante, reemplazo de articulaciones, injerto óseo, cirugía cosmética ósea y reparación del hueso tal como curación de fracturas, curación sin unión, curación de unión retardada y reconstrucción facial, que comprende administrar a dicho mamífero una composición farmacéutica del aspecto 23 antes, durante y/o después de dicho procedimiento, reemplazo, injerto, cirugía o reparación.
65. Un método para mejorar el resultado en un mamífero que se somete a uno o más de un procedimiento ortopédico, procedimiento dental, cirugía de implante, reemplazo de articulaciones, injerto óseo, cirugía cosmética ósea y reparación del hueso tal como curación de fracturas, curación sin unión, curación de unión retardada y reconstrucción facial, que comprende administrar a dicho mamífero una composición farmacéutica del aspecto 51 antes, durante y/o después de dicho procedimiento, reemplazo, injerto, cirugía o reparación.
66. Un anticuerpo, en el que dicho anticuerpo es Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-1, Ab-2, Ab-3, Ab-4, Ab-5, Ab-6, Ab-7, Ab-8, Ab-9, Ab-10, Ab-11, Ab-12, Ab-13, Ab-14, Ab-15, Ab-16, Ab-17, Ab-18, Ab-19, Ab-20, Ab-21, Ab-22, Ab-23 o Ab-24.
67. Un kit de diagnóstico que comprende un agente de unión a esclerostina según uno cualquiera de los aspectos 1, 3, 9-12 y 14-20.
68. Un kit de diagnóstico que comprende un anticuerpo según el aspecto 6.
69. Un kit de diagnóstico que comprende un anticuerpo según el aspecto 21.
70. Un kit de diagnóstico que comprende un anticuerpo según el aspecto 29.
71. Un polipéptido que comprende al menos una de las SEQ ID NO: 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 78, 79, 80, 81, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 351, 352, 353, 358, 359 y 360.
72. Un polipéptido según el aspecto 71 conjugado con al menos uno de Fc, PEG, albúmina y transferrina.

LISTADO DE SECUENCIAS

- 55 <110> UCB S.A.  
Amgen, Inc.
- <120> Agentes de unión
- 60 <130> 60117-225
- <150>  
<151> 25-04-2006
- 65 <150>  
<151> 17-04-2006

ES 2 689 143 T3

<150> 60/782.244  
<151> 13-03-2006

5 <150> 60/776.847  
<151> 24-02-2006

<150> 60/667.583  
<151> 03-05-2005

10 <160> 396

<170> FastSEQ para windows Versión 4.0

15 <210> 1  
<211> 190  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

20 <400> 1

```

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

25 <210> 2  
<211> 14  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 2

30 Asp Val Ser Glu Tyr Ser Cys Arg Glu Leu His Phe Thr Arg  
1 5 10

35 <210> 3  
<211> 18  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 3

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

5 <210> 4  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 4

Trp Trp Arg Pro Ser Gly Pro Asp Phe Arg Cys Ile Pro Asp Arg Tyr Arg  
 1 5 10 15

10 <210> 5  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 5

Leu Val Ala Ser Cys Lys Cys Lys Arg Leu Thr Arg  
 1 5 10

20 <210> 6  
 <211> 26  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 6

Cys Gly Pro Ala Arg Leu Leu Pro Asn Ala Ile Gly Arg Gly Lys Trp  
 1 5 10 15  
 Trp Arg Pro Ser Gly Pro Asp Phe Arg Cys  
 20 25

30 <210> 7  
 <211> 214  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 7

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

Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly  
 100 105 110  
 Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile  
 115 120 125  
 Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu  
 130 135 140 145  
 Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser  
 150 155 160  
 Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr  
 165 170 175  
 Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser  
 180 185 190  
 Phe Asn Arg Asn Glu Cys 200 205  
 210

<210> 8  
 <211> 645  
 5 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

<400> 8

gatgtccaga tgattcagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctttgggaga catagtcacc 60  
 atgacttgcc aggcaagtca gggcactagc attaatTTaa actggtttca gcaaaaacca 120  
 gggaaggctc ctaagctcct gatctatggT tcaagcaact tggaaatgg ggtcccatca 180  
 aggttcagtg gcagtagata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctggaggat 240  
 gaagatctgg caacttattt ctgtctacaa catagttatc tcccgtacac gttcggaggg 300  
 gggaccaagc tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttccacca 360  
 tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 420  
 cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 480  
 aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 540  
 ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 600  
 tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag 645

<210> 9  
 <211> 236  
 <212> PRT  
 15 <213> Mus musculus

<400> 9

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

		210						215					220
	Ser	Pro	Ile	Val	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Asn	Glu	Cys	
	225					230					235		

5 <210> 10  
 <211> 711  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

<400> 10

atgaacacga	gggcccctgc	tgagttcctt	gggttcctgt	tgctctgggt	tttaggtgcc	60
agatgtgatg	tccagatgat	tcagttctcca	tcctccctgt	ctgcatcttt	gggagacata	120
gtcaccatga	cttgccaggc	aagtcagggc	actagcatta	atttaaactg	gtttcagcaa	180
aaaccaggga	aggctcctaa	gctcctgatc	tatggttcaa	gcaacttggg	agatggggtc	240
ccatcaaggt	tcagtggcag	tagatatggg	acagatttca	ctctcaccat	cagcagcctg	300
gaggatgaag	atctggcaac	ttatttctgt	ctacaacata	gttatctccc	gtacacgttc	360
ggagggggga	ccaagctgga	aataaaacgg	gctgatgctg	caccaactgt	atccatcttc	420
ccaccatcca	gtgagcagtt	aacatctgga	gggtgcctcag	tcgtgtgctt	cttgaacaac	480
ttctaccca	aagacatcaa	tgtcaagtgg	aagattgatg	gcagtgaacg	acaaaatggc	540
gtcctgaaca	gttggactga	tcaggacagc	aaagacagca	cctacagcat	gagcagcacc	600
ctcacgttga	ccaaggacga	gtatgaacga	cataacagct	atacctgtga	ggccaactcac	660
aagacatcaa	cttcacccat	tgtcaagagc	ttcaacagga	atgagtgtta	g	711

10 <210> 11  
 <211> 443  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 11

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Thr Pro Gly Ala  
 1 Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp His  
 20 Tyr Met Ser Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile  
 35 Gly Asp Ile Asn Pro Tyr Ser Gly Glu Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe  
 50 Lys Gly Thr Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ile Ala Tyr  
 65 Met Glu Ile Arg Gly Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 Ala Arg Asp Asp Tyr Asp Ala Ser Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly  
 100 Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr  
 115 Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Leu  
 130 Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp  
 145 Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu  
 165 Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser  
 180 Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser  
 195 Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys  
 210 Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro  
 225 Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr  
 245 Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser  
 260 Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg  
 280 Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile  
 300

Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn  
 305 Ser Pro Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys  
 325 Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu  
 340 Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe  
 355 Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala  
 370 Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr  
 385 Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly  
 405 Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn His His  
 420 Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys  
 435 440

5 <210> 12  
 <211> 1332  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

10 <400> 12

```

gaggtccagc tgcaacagtc tggacctgaa ctggtgacgc ctggggcttc agtgaagata 60
tcttgtaagg cttctggata cacattcact gaccactaca tgagctgggt gaagcagagt 120
catggaaaaa gccttgagtg gattggagat attaatccct attctgggtga aactacctac 180
aaccagaagt tcaagggcac ggccacattg actgtagaca agtcttccag tatagcctac 240
atggagatcc gcggcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagagatgat 300
tacgacgcct ctccgtttgc ttactggggc caagggactc tggtcactgt ctctgcagcc 360
aaaacgacac ccccatctgt ctatccactg gcccttggat ctgctgcca aactaactcc 420
atggtgacc cgggatgcct ggtcaagggc tatttcctg agccagtgc agtgacctgg 480
aactctggat ccctgtccag cgggtgtgac accttccag ctgtcctgca gtctgacctc 540
tacctctga gcagctcagt gactgtccc tccagcact ggcccagcga gaccgtcacc 600
tgcaacgttg cccaccggc cagcagcacc aagggtggaca agaaaattgt gcccagggat 660
tgtggttgta agccttgcat atgtacagtc ccagaagtat catctgtctt catcttccc 720
ccaaagccca aggatgtgct caccattact ctgactccta aggtcacgtg tgttggtgta 780
gacatcagca aggatgatcc cgaggtccag ttcagctggt ttgtagatga tgtggagggtg 840
cacacagctc agacgcaacc ccgggaggag cagttcaaca gcactttccg ctcagtcagt 900
gaacttccca tcatgcacca ggactggctc aatggcaagg agttcaaag cagggtaaac 960
agtccagctt tccctgcccc catcgagaaa accatctcca aaaccaaagg cagaccgaag 1020
gctccacagg tgtacaccat tccacctccc aaggagcaga tggccaagga taaagtcagt 1080
ctgacctgca tgataacaga cttcttccct gaagacatta ctgtggagtg gcagtggaat 1140
ggcagccag cggagaacta caagaacact cagccatca tggacacaga tggctcttac 1200
ttcatctaca gcaagctcaa tgtgcagaag agcaactggg aggcaggaaa tactttcacc 1260
tgctctgtgt tacatgaggg cctgcacaac caccatactg agaagagcct ctcccactct 1320
cctggtaaat ga 1332

```

<210> 13  
 <211> 462  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

5

<400> 13

ES 2 689 143 T3

Met Arg Cys Arg Trp Ile Phe Leu Phe Leu Leu Ser Gly Thr Ala Gly  
 1 Val Leu Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Thr  
 20  
 Pro Gly Ala Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe  
 35  
 Thr Asp His Tyr Met Ser Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu  
 50  
 Glu Trp Ile Gly Asp Ile Asn Pro Tyr Ser Gly Glu Thr Thr Tyr Asn  
 65  
 Gln Lys Phe Lys Gly Thr Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser  
 85 90 95

Ile Ala Tyr Met Glu Ile Arg Gly Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val  
 100  
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Asp Tyr Asp Ala Ser Pro Phe Ala Tyr Trp  
 115  
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Lys Thr Thr Pro Pro  
 130  
 Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met  
 145  
 Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr  
 165  
 Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro  
 180  
 Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val  
 195  
 Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His  
 210  
 Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys  
 225  
 Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe  
 245  
 Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro  
 260  
 Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val  
 275  
 Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr  
 290  
 Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu  
 305  
 Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys  
 325  
 Arg Val Asn Ser Pro Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser  
 340  
 Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro  
 355  
 Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile  
 370  
 Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly  
 385  
 Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp  
 405  
 Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp  
 420  
 Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His  
 435  
 Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys  
 450 455 460

<210> 14  
 <211> 1389  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

5

<400> 14

```

atgagatgca ggtggatctt tctctttctc ctgtcaggaa ctgcaggtgt cctctctgag 60
gtccagctgc aacagtctgg acctgaactg gtgacgcctg gggcttcagt gaagatactt 120
tgtaaggctt ctggatacac attcactgac cactacatga gctgggtgaa gcagagtcac 180
ggaaaaagcc ttgagtggat tggagatatt aatccctatt ctggtgaaac tacctacaac 240
cagaagttca agggcacggc cacattgact gtagacaagt cttccagtat agcctacatg 300
gagatccgcg gcctgacatc tgaggactct gcagtctatt actgtgcaag agatgattac 360
gacgcctctc cgtttgctta ctggggccaa gggactctgg tcaactgtctc tgcagccaaa 420
acgacacccc catctgtcta tccactggcc cctggatctg ctgcccacaac taactccatg 480
gtgaccctgg gatgcctggg caagggttat ttccctgagc cagtgcacagt gacctggaac 540
tctggatccc tgtccagcgg tgtgcacacc ttcccagctg tcctgcagtc tgacctctac 600
actctgagca gctcagtgac tgtccctcc agcacctggc ccagcgagac cgtcacctgc 660
aacgttgccc acccggccag cagcaccaag gtggacaaga aaattgtgcc cagggattgt 720
ggttgaagc cttgcatatg tacagtccca gaagtatcat ctgtcttcat cttcccccca 780
aagcccaagg atgtgctcac cattactctg actcctaagg tcacgtgtgt tgtggtagac 840

```

Página 6

```

atcagcaagg atgatcccga ggtccagttc agctggtttg tagatgatgt ggaggtgcac 900
acagctcaga cgcaaccccg ggaggagcag ttcaacagca ctttccgctc agtcagtgaa 960
cttcccatca tgcaccagga ctggctcaat ggcaaggagt tcaaatgcag ggtcaacagt 1020
ccagctttcc ctgcccccat cgagaaaacc atctccaaaa ccaaaggcag accgaaggct 1080
ccacaggtgt acaccattcc acctcccaag gagcagatgg ccaaggataa agtcagtctg 1140
acctgcatga taacagactt cttccctgaa gacattactg tggagtggca gtggaatggg 1200
cagccagcgg agaactaca gaacactcag cccatcatgg acacagatgg ctcttacttc 1260
atctacagca agctcaatgt gcagaagagc aactgggagg caggaaatac tttcacctgc 1320
tctgtgttac atgagggcct gcacaaccac catactgaga agagcctctc ccactctcct 1380
ggtaaatga 1389

```

5 <210> 15  
 <211> 218  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

10 <400> 15

```

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

```

15 <210> 16  
 <211> 657  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

<400> 16

```

gacattgtgc tgacccaatc tccagcttct ttgactgtgt ctctaggcct gagggccacc 60
atctcctgca aggccagcca aagtgttgat tatgatgggtg atagttatat gaactgggtac 120
cagcagaaac caggacagcc acccaaactc ctcctctatg ctgcatccaa tctagaatct 180
gggatccag ccaggtttag tggcaatggg tctgggacag acttcaccct caacatccat 240
cctgtggagg aggaggatgc tgtaacctat tactgtcaac aaagtaatga ggatccgtgg 300
acgttcgggtg gaggcaccaa gctggaaatc aaacgggctg atgctgcacc aactgtatcc 360
atcttccac catccagtga gcagttaaca tctggagggtg ctcagtcgt gtgcttcttg 420
aacaacttct acccceaaga catcaatgtc aagtggaaga ttgatggcag tgaacgacaa 480
aatggcgctc tgaacagtgt gactgatcag gacagcaaag acagcaccta cagcatgagc 540
agcaccctca cgttgaccaa ggacgagtat gaacgacata acagctatac ctgtgaggcc 600
actcacaaga catcaacttc acccattgtc aagagcttca acaggaatga gtgttag 657
    
```

5 <210> 17  
 <211> 238  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

10 <400> 17

```

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

15 <210> 18  
 <211> 717  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

20 <400> 18

ES 2 689 143 T3

```

atggagacag acacaatcct gctatgggtg ctgctgctct gggttccagg ctccactggt 60
gacattgtgc tgaccaatc tccagcttct ttgactgtgt ctctaggcct gagggccacc 120
atctcctgca aggccagcca aagtgttgat tatgatgggt atagttatat gaactggtag 180
cagcagaaac caggacagcc acccaaactc ctcatctatg ctgcatccaa tctagaatct 240
gggatcccag ccaggtttag tggcaatggg tctgggacag acttcaccct caacatccat 300
cctgtggagg aggaggatgc tgtaacctat tactgtcaac aaagtaatga ggatccgtgg 360
acgttcggtg gaggaccaa gctggaaatc aaacgggctg atgctgcacc aactgtatcc 420
atcttcccac catccagtga gcagttaaca tctggaggtg cctcagtcgt gtgcttcttg 480
aacaacttct accccaaaga catcaatgtc aagtggaaga ttgatggcag tgaacgacaa 540
aatggcgtcc tgaacagttg gactgatcag gacagcaaag acagcaccta cagcatgagc 600
agcaccctca cgttgaccaa ggacgagtat gaacgacata acagctatac ctgtgaggcc 660
actcacaaga catcaacttc acccattgtc aagagcttca acaggaatga gtgttag 717
    
```

<210> 19  
 <211> 449  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

5

<400> 19

```

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

10

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr  
 65 70 75 75 80  
 Met Gln Leu Asn Ser Leu Thr Ser Asp Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Arg Ser His Tyr Tyr Phe Asp Gly Arg Val Pro Trp Asp Ala Met  
 100 105 110  
 Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr  
 115 120 125  
 Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr  
 130 135 140  
 Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu  
 145 150 155 160  
 Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His  
 165 170 175  
 Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser  
 180 185 190  
 Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn  
 195 200 205  
 Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro  
 210 215 220  
 Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser  
 225 230 235 240  
 Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr  
 245 250 255  
 Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp  
 260 265 270  
 Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr  
 275 280 285  
 Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser  
 290 295 300  
 Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu  
 305 310 315 320  
 Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys  
 325 330 335  
 Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr  
 340 345 350  
 Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr  
 355 360 365  
 Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln  
 370 375 380  
 Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met  
 385 390 395 400  
 Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys  
 405 410 415  
 Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu  
 420 425 430  
 Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly  
 435 440 445  
 Lys

<210> 20  
 <211> 1350  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

5

<400> 20

```

gagggtccagc tgcaacaatc tggacctgag ctggtgaagc ctgggacttc agtgaagatg 60
tcctgtaagg cttctggata cacattcact gactgctaca tgaactgggt gaagcagagc 120
catgggaaga gccttgaatg gattggagat attaatcctt tcaacgggtg tactacctac 180
aaccagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca aatcctccag cacagcctac 240
atgcagctca acagcctgac atctgacgac tctgcagtct attactgtgc aagatccccat 300
tattacttcg atggttagagt cccttgggat gctatggact actgggggtca aggaacctca 360
gtcaccgtct cctcagccaa aacgatcccc ccatctgtct atccactggc ccctggatct 420
gctgccccaa ctaactccat ggtgacctg ggatgcctgg tcaagggcta tttccctgag 480
ccagtgacag tgacctggaa ctctggatcc ctgtccagcg gtgtgcacac cttcccagct 540
gtcctgcagt ctgacctcta cactctgagc agctcagtga ctgtccccctc cagcacctgg 600

```

```

cccagcgaga ccgtcacctg caacgttgcc caccggcca gcagcaccaa ggtggacaag 660
aaaattgtgc ccagggattg tggttgtaag ccttgcatat gtacagtccc agaagtatca 720
tctgtcttca tcttcccccc aaagcccaag gatgtgctca ccattactct gactcctaag 780
gtcacgtgtg ttgtggtaga catcagcaag gatgatcccg aggtccagtt cagctgggtt 840
gtagatgatg tggaggtgca cacagctcag acgcaacccc gggaggagca gttcaacagc 900
actttccgct cagtcagtga acttcccac atgcaccagg actggctcaa tggcaaggag 960
ttcaaatgca ggttcaacag tgcagctttc cctgccccca tcgagaaaac catctccaaa 1020
accaaaggca gaccgaaggc tccacaggtg tacaccattc cacctcccaa ggagcagatg 1080
gccaaggata aagtcagtct gacctgcatg ataacagact tcttccctga agacattact 1140
gtggagtggc agtggaatgg gcagccagcg gagaactaca agaactca gcccatcatg 1200
gacacagatg gctcttactt catctacagc aagctcaatg tgcagaagag caactgggag 1260
gcaggaaata ctttcacctg ctctgtgtta catgagggcc tgcacaacca ccatactgag 1320
aagagcctct cccactctcc tggtaaatga                                     1350

```

- <210> 21
- <211> 468
- <212> PRT
- <213> Mus musculus
  
- <400> 21

5

Met Gly Trp Asn Trp Ile Phe Leu Phe Leu Leu Ser Gly Thr Ala Gly  
 1 Val Tyr Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys  
 5 20  
 Pro Gly Thr Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe  
 35 40  
 Thr Asp Cys Tyr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu  
 50 55 60  
 Glu Trp Ile Gly Asp Ile Asn Pro Phe Asn Gly Thr Thr Tyr Asn  
 65 70 75 80  
 Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser  
 85 90 95  
 Thr Ala Tyr Met Gln Leu Asn Ser Leu Thr Ser Asp Asp Ser Ala Val  
 100 105  
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser His Tyr Tyr Phe Asp Gly Arg Val Pro Trp  
 115 120 125  
 Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser  
 130 135 140  
 Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala  
 145 150 155 160  
 Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr  
 165 170 175  
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser  
 180 185 190  
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu  
 195 200 205  
 Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val  
 210 215 220  
 Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys  
 225 230 235 240  
 Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro  
 245 250 255  
 Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu  
 260 265 270  
 Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser  
 275 280 285  
 Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu  
 290 295 300  
 Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr  
 305 310 315 320  
 Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn  
 325 330 335  
 Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro  
 340 345 350  
 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln  
 355 360 365  
 Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val  
 370 375 380  
  
 Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val  
 385 390 395 400  
 Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln  
 405 410 415  
 Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn  
 420 425 430  
 Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val  
 435 440 445  
 Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His  
 450 455 460  
 Ser Pro Gly Lys  
 465

<210> 22  
 <211> 1407  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

<400> 22

```

atgggatgga actggatcct tctcttcctc ttgtcaggaa ctgcagggtg ctactctgag 60
gtccagctgc aacaatctgg acctgagctg gtgaagcctg ggacttcagt gaagatgtcc 120
tgtaaggctt ctggatacac attcactgac tgctacatga actgggtgaa gcagagccat 180
gggaagagcc ttgaatggat tggagatatt aatcctttca acgggtggtac tacctacaac 240
cagaagttca agggcaaggc cacattgact gtagacaaat cctccagcac agcctacatg 300
cagctcaaca gcctgacatc tgacgactct gcagtctatt actgtgcaag atcccattat 360
tacttcgatg gtagagtccc ttgggatgct atggactact ggggtcaagg aacctcagtc 420
accgtctcct cagccaaaac gacaccccca tctgtctatc cactggcccc tggatctgct 480
gcccaaacta actccatggt gaccctggga tgccctggca agggctattt ccctgagcca 540
gtgacagtga cctggaactc tggatccctg tccagcggtg tgcacacctt cccagctgct 600
ctgcagtctg acctctacac tctgagcagc tcagtgactg tcccctccag cacctggccc 660
agcgagaccg tcacctgcaa cgttgcccac ccggccagca gcaccaaggt ggacaagaaa 720
attgtgccca gggattgtgg ttgtaagcct tgcatatgta cagtcccaga agtatcatct 780
gtcttcatct tcccccaaa gcccaaggat gtgctcacca ttactctgac tctaaggctc 840
acgtgtgttg tggtagacat cagcaaggat gatcccggag tccagttcag ctggtttgta 900
gatgatgtgg aggtgcacac agctcagacg caaccccggg aggagcagtt caacagcact 960
ttccgctcag tcagtgaact tcccattcat caccaggact ggctcaatgg caaggagttc 1020
aaatgcaggg tcaacagtgc agctttccct gccccatcg agaaaacccat ctccaaaacc 1080
aaaggcagac cgaaggctcc acaggtgtac accattccac ctcccaagga gcagatggcc 1140
aaggataaag tcagtctgac ctgcatgata acagacttct tccctgaaga cattactgtg 1200
gagtggcagt ggaatgggca gccagcggag aactacaaga acactcagcc catcatggac 1260
acagatggct cttacttcat ctacagcaag ctcaatgtgc agaagagcaa ctgggaggca 1320
ggaaatactt tcacctgctc tgtgttacct gagggcctgc acaaccacca tactgagaag 1380
agcctctccc actctcctgg taaatga 1407
    
```

- 5 <210> 23
- <211> 217
- <212> PRT
- <213> Quimera de conejo-ratón

10 <400> 23

```

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

          130          135          140
Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Glu Asn
 145          150          155          160
Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Glu Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
          165          170          175
Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His
          180          185          190
Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile
          195          200          205
Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 210          215
    
```

<210> 24  
 <211> 654  
 <212> ADN  
 <213> Quimera de conejo-ratón

5 <400> 24

```

gcgcaagtgc tgaccagac tccagcctcc gtgtctgcag ctgtgggagg cacagtcacc 60
atcaattgcc agtccagtc gagtgtttat gataacaact ggtagcctg gtttcagcag 120
aaaccagggc agcctcccaa gctcctgatt tatgatgcat ccgatctggc atctggggtc 180
ccatcgcggt tcagtggcag tggatctggg acacagttca ctctcaccat cagcggcgtg 240
cagtgtgccg atgctgccac ttactactgt caaggcgctt ataatgatgt tattttatgct 300
ttcggcggag ggaccgaggt ggtgggcaaa cgtacggatg ctgcaccaac tgtatccatc 360
ttcccaccat ccagtgagca gttaacatct ggaggtgcct cagtcgtgtg cttcttgaac 420
aacttctacc ccaaagacat caatgtcaag tggaaattg atggcagtga acgacaaaat 480
ggcgtcctga acagttggac tgatcaggac agcaaagaca gcacctacag catgagcagc 540
accctcacgt tgaccaagga cgagtatgaa cgacataaca gctatacctg tgaggccact 600
cacaagacat caacttcacc cattgtcaag agcttcaaca ggaatgagtg ttag 654
    
```

10 <210> 25  
 <211> 239  
 <212> PRT  
 <213> Quimera de conejo-ratón

15 <400> 25

```

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

20 <210> 26  
 <211> 720  
 <212> ADN  
 <213> Quimera de conejo-ratón

25 <400> 26

```

atggacacga gggccccac tcagctgctg gggctcctgc tgctctggct cccaggtgcc 60
acatttgcgc aagtgctgac ccagactcca gcctccgtgt ctgcagctgt gggaggcaca 120
gtcaccatca attgccagtc cagtcagagt gtttatgata acaactgggt agcctggttt 180
cagcagaaac cagggcagcc tccaagctc ctgatttatg atgcatccga tctggcatct 240
ggggtcccat cgcggttcag tggcagtgga tctgggacac agttcactct caccatcagc 300
ggcgtgcagt gtgccgatgc tgccacttac tactgtcaag gcgcttataa tgatgttatt 360
tatgctttcg gcggaggac cgagggtggtg gtcaaacgta cggatgctgc accaactgta 420
tccatcttcc caccatccag tgagcagtta acatctggag gtgcctcagt cgtgtgcttc 480
ttgaacaact tctaccctaa agacatcaat gtcaagtgga agattgatgg cagtgaacga 540
caaaatggcg tcctgaacag ttggactgat caggacagca aagacagcac ctacagcatg 600
agcagcacc tcacgttgac caaggacgag tatgaacgac ataacagcta tacctgtgag 660
gccactcaca agacatcaac ttcaccatt gtcaagagct tcaacaggaa tgagtgttag 720
    
```

<210> 27  
 <211> 433  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

5

<220>  
 <223> Anticuerpo humanizado

10

<400> 27

```

Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
 1          5          10          15
Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr Trp
 20
Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Ile Gly
 35
Thr Ile Asp Ser Gly Gly Arg Thr Asp Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
 50
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Thr Ser Thr Thr Met Asp Leu Lys Met Thr
 65
Ser Leu Thr Thr Gly Asp Thr Ala Arg Tyr Phe Cys Ala Arg Asn Trp
 85
Asn Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
 100
Lys Gly Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr
 115
Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu
 130
Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His
 145
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser
 165
Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn
 180
Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro
 195
Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser
 210
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr
 225
Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp
 245
Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr
 260
Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser
 275
Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 290
    
```

Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys  
 305 310 320  
 Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr  
 325 330 335  
 Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr  
 340 350  
 Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln  
 355 360 365  
 Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met  
 370 375 380  
 Asn Thr Asn Gly Ser Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys  
 385 390 395 400  
 Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu  
 405 410 415  
 Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly  
 420 425 430  
 Lys

<210> 28  
 <211> 1302  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

5

<220>  
 <223> Anticuerpo humanizado

10

<400> 28

cagtcgctgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacaccct gacactcacc 60  
 tgcacagcct ctggattctc cctcagtagt tattggatga actgggtccg ccaggctcca 120  
 ggggaggggc tggaatggat cggaaccatt gattctgggt gtaggacgga ctacgcgagc 180  
 tgggcaaaag gccgattcac catctccaga acctcgacta cgatggatct gaaaatgacc 240  
 agctgacga ccggggacac ggcccgttat ttctgtgcca gaaattggaa ctgtggggc 300  
 caaggcacc tcgtcaccgt ctcgagcgt tctacaaagg gcccatctgt ctatccactg 360  
 gccctggat ctgctgcca aactaactcc atggtgacc tgggatgcct ggtcaagggc 420  
 tattccctg agccagtac agtgacctg aactctggat ccctgtccag cgggtgacac 480  
 acctccag ctgtcctgca gtctgacct tacactctga gcagctcagt gactgtccc 540  
 tccagcact ggcccagcga gaccgtcacc tgcaacgtt gccaccggc cagcagcacc 600  
 aagtgagaca agaaaattgt gcccagggat tgtggttga agccttgcac atgtacagtc 660  
 ccagaagtat catctgtctt catcttccc ccaaagcca aggatgtgct caccattact 720  
 ctgactccta aggtcacgtg tgttgtggta gacatcagca aggatgatcc cgaggctccag 780  
 ttcagctggt ttgtagatga tgtggagggt cacacagctc agacgcaacc ccgggaggag 840  
 cagttcaaca gcactttccg ctgagtcagt gaacttccc tcatgcacca ggactggctc 900  
 aatggcaagg agttcaaatg caggggtcaac agtgcagctt tccctgcccc catcgagaaa 960  
 accatctcca aaaccaagag cagaccgaag gctccacagg tgtacaccat tccacctccc 1020  
 aaggagcaga tggccaagga taaagtcagt ctgacctgca tgataacaga cttcttccct 1080  
 gaagacatta ctgtggagtg gcagtggaaat gggcagccag cggagaacta caagaacact 1140  
 cagcccatca tggacacaga tggctcttac ttcgtctaca gcaagctcaa tgtgcagaag 1200  
 agcaactggg aggcaggaaa tactttcacc tgctctgtgt tacatgaggg cctgcacaac 1260  
 caccatactg agaagagcct ctcccactct cctggtaaat ga 1302

<210> 29  
 <211> 452  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Anticuerpo humanizado

20

<400> 29

Met Glu Thr Gly Leu Arg Trp Leu Leu Leu Val Ala Val Leu Lys Gly  
 1 His Cys Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro  
 20 Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser  
 35 Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Glu Gly Leu Glu

50 55 60  
 Trp Ile Gly Thr Ile Asp Ser Gly Gly Arg Thr Asp Tyr Ala Ser Trp  
 65 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Thr Thr Thr Met Asp Leu  
 85 Thr Thr Thr Gly Asp Thr Ala Arg Tyr Phe Cys Ala  
 100 Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 Thr Lys Gly Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala  
 130 Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr  
 145 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser  
 165 Thr Val Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu  
 180 Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val  
 195 Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys  
 210 Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro  
 225 Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu  
 245 Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser  
 260 Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu  
 275 Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr  
 290 Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn  
 305 Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro  
 325 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln  
 340 Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val  
 355 Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val  
 370 Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln  
 385 Pro Ile Met Asn Thr Asn Gly Ser Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Leu Asn  
 405 Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val  
 420 Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His  
 435 Ser Pro Gly Lys 440 445

<210> 30  
 <211> 1359  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

5

<220>

<223> Anticuerpo humanizado

<400> 30

```

atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgc tcaaaggtgt ccactgtcag 60
tcgctggagg agtccggggg tcgcctggtc acgcctggga caccctgac actcacctgc 120
acagcctctg gattctccct cagtagttat tggatgaact gggtccgcca ggctccaggg 180
gaggggctgg aatggatcgg aaccattgat tctgggtgta ggacggacta cgcgagctgg 240
gcaaaaggcc gattcaccat ctccagaacc tcgactacga tggatctgaa aatgaccagt 300
ctgacgaccg gggacacggc ccgttatttc tgtgccagaa _ attggaactt gtggggccaa 360
    
```

```

ggcaccctcg tcaccgtctc gagcgttctt acaaagggcc catctgtcta tccactggcc 420
cctggatctg ctgccc aaac taactccatg gtgaccctgg gatgcctggt caagggctat 480
ttccctgagc cagtgcagct gacctggaac tctggatccc tgtccagcgg tgtgcacacc 540
ttcccagctg tctgcagctc tgacctctac actctgagca gctcagtgac tgtcccctcc 600
agcacctggc ccagcgcagac cgtcacctgc aacgttgccc acccggccag cagcaccaag 660
gtggacaaga aaattgtgct cagggattgt ggttgtaagc cttgcatatg tacagtcca 720
gaagtatcat ctgtcttcat cttccccca aagcccaagg atgtgctcac cactactctg 780
actcctaagg tcacgtgtgt tgtggtagac atcagcaagg atgatcccga ggtccagttc 840
agctggtttg tagatgatgt ggaggtgcac acagctcaga cgcaaccccg ggaggagcag 900
ttcaacagca ctttccgctc agtcagttaa cttcccatca tgcaccagga ctggctcaat 960
ggcaaggagt tcaa atgcag ggtcaacagt gcagctttcc ctgcccccat cgagaaaacc 1020
atctccaaaa ccaaaggcag accgaaggct ccacaggtgt acaccattcc acctccaag 1080
gagcagatgg ccaaggataa agtcagtctg acctgcatga taacagactt cttccctgaa 1140
gacattactg tggagtggca gtggaatggg cagccagcgg agaactacaa gaacactcag 1200
cccatcatgg acacagatgg ctcttacttc gtctacagca agctcaatgt gcagaagagc 1260
aactgggagg caggaaatac tttcacctgc tctgtgttac atgagggcct gcacaaccac 1320
catactgaga agagcctctc ccactctcct ggtaa atga 1359
    
```

5

<210> 31

<211> 213

<212> PRT

10 <213> Mus musculus

<400> 31

```

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

15

ES 2 689 143 T3

<210> 32  
 <211> 642  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

5 <400> 32

```

caaattgttc tcaccagtc tccaacaatc gtgtctgcat ctccagggga gaaggtcacc 60
ctaactgca  gtgccagttc aagtgtaagt ttcgtggact ggttccagca gaagccaggc 120
acttctcca  aacgctggat ttacagaaca tccaacctgg gttttggagt ccttgctcgc 180
ttcagtggcg gtggatctgg gacctctcac tctctcaaa tcagccgaat ggaggctgaa 240
gatgctgcc  cttattactg ccagcaaagg agtacttacc cacccacgtt cggtgctggg 300
accaagctgg aactgaaacg ggctgatgct gcaccaactg tatccatctt cccaccatcc 360
agtgagcagt taacatctgg aggtgcctca gtcgtgtgct tcttgaacaa cttctacccc 420
aaagacatca atgtcaagtg gaagattgat ggcagtgaac gacaaaatgg cgtcctgaac 480
    
```

```

agttggactg atcaggacag caaagacagc acctacagca tgagcagcac cctcacgttg 540
accaaggacg agtatgaacg acataacagc tatactgtg aggccactca caagacatca 600
acttcacca  ttgtcaagag cttcaacagg aatgagtgtt ag                                     642
    
```

10 <210> 33  
 <211> 235  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

15 <400> 33

```

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

<210> 34  
 <211> 708  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

20

ES 2 689 143 T3

<400> 34

```
atgcattttc aagtgcagat tttcagcttc ctgctaataca gtgcctcagt catagtgtcc 60
agagggcaaa ttgttctcac ccagtctcca acaatcgtgt ctgcatctcc aggggagaag 120
gtcaccctaa tctgcagtgc cagttcaagt gtaagtttcg tggactgggt ccagcagaag 180
ccaggcactt ctcccaaacg ctggatttac agaacatcca acctgggttt tggagtccct 240
gctcgcttca gtggcggtgg atctgggacc tctcactctc tcacaatcag ccgaatggag 300
gctgaagatg ctgccactta ttactgccag caaaggagta cttaccacc cacttcgggt 360
gctgggacca agctggaact gaaacgggct gatgctgcac caactgtatc catcttccca 420
ccatccagtg agcagttaac atctggaggt gcctcagtcg tgtgcttctt gaacaacttc 480
taccctaaag acatcaatgt caagtgggag attgatggca gtgaacgaca aaatggcgtc 540
ctgaacagtt ggactgatca ggacagcaaa gacagcacct acagcatgag cagcaccctc 600
acgttgacca aggacgagta tgaacgacat aacagctata cctgtgaggc cactcacaag 660
acatcaactt caccattgt caagagcttc aacaggaatg agtgtag 708
```

5 <210> 35  
<211> 449  
<212> PRT  
<213> Mus musculus

10 <400> 35

Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln Pro Ser Gln

1	5	10	15
Thr	Leu	Ser	Leu
20	Thr	Cys	Ser
25	Phe	Ser	Gly
30	Phe	Ser	Leu
35	Gly	Val	Ser
40	Val	Gly	Lys
45	Trp	Ile	Asn
50	Leu	Trp	Leu
55	Trp	Trp	Thr
60	Arg	Asp	Ser
65	Leu	Ile	Asn
70	Lys	Ser	Ser
75	Ala	Val	Gln
80	Phe	Asp	Tyr
85	Ala	Thr	Tyr
90	Cys	Ala	Ala
95	Arg	Ile	Thr
100	Glu	Asp	Tyr
105	Phe	Asp	Tyr
110	Asp	Tyr	Ala
115	Trp	Gly	Lys
120	Gln	Gly	Thr
125	Thr	Thr	Thr
130	Pro	Pro	Ala
135	Ser	Val	Ala
140	Met	Val	Gln
145	Asn	Thr	Pro
150	Ser	Leu	Glu
155	Val	Gly	His
160	Pro	Val	Ser
165	Thr	Thr	Ser
170	Phe	Pro	Ser
175	Ala	Ala	Ser
180	Val	Val	Ser
185	Thr	Thr	Ser
190	Val	Pro	Asn
195	Thr	Ser	Cys
200	Val	Ser	Asn
205	Ala	Ser	Pro
210	His	Pro	Val
215	Pro	Ala	Ile
220	Cys	Ser	Pro
225	Arg	Gly	Glu
230	Asp	Cys	Val
235	Val	Lys	Thr
240	Phe	Pro	Thr
245	Ile	Pro	Ile
250	Phe	Pro	Thr
255	Pro	Lys	Asp
260	Leu	Val	Ser
265	Thr	Val	Lys
270	Pro	Thr	Asp
275	Glu	Phe	Val
280	Val	Ser	Glu
285	Asp	Trp	His
290	Val	Asp	Thr
295	Gln	Asn	Phe
300	Thr	Ser	Arg
305	Val	Trp	Ser
310	Ser	Leu	Gly
315	Glu	Asn	Lys
320	Pro	Ile	Glu
325	Arg	Val	Lys
330	Val	Asn	Thr
335	Thr	Ser	Thr
340	Ile	Lys	Thr
345	Ser	Gly	Thr
350	Pro	Arg	Leu
355	Pro	Glu	Thr
360	Pro	Gln	Ser
365	Met	Met	Leu
370	Cys	Phe	Trp
375	Ile	Phe	Gln
380	Thr	Pro	Ile
385	Asn	Glu	Met
390	Gln	Asn	Lys
395	Pro	Tyr	Gln
400	Thr	Phe	Pro
405	Asp	Val	Lys
410	Thr	Tyr	Thr
415	Ser	Val	Gln
420	Leu	Ala	Lys
425	His	Gly	Glu
430	Asn	His	Thr
435	Leu	His	Gly
440	Gly	Thr	Pro
445	His	Ser	Gly
	Lys		

<210> 36  
 <211> 1350  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

5

<400> 36

caggttactc tgaagagtc tggccctggg atattgcagc cctcccagac cctcagtcg 60  
 acttgttcct tctctggggt ttcactgagc acttctggta tgggtgtagg ctggattcgt 120  
 cacccatcag ggaagaatct ggagtggtctg gcacacattt ggtgggatga tgtcaagcgc 180

tataaccag tcctgaagag ccgactgact atctccaagg atacctcaa cagccaggta 240  
 ttctcaaga tcgccaatgt ggacactgca gatactgcca catactactg tgctcgaata 300  
 gaggacttig attacgacga ggagtattat gctatggact actgggtca aggaacctca 360  
 gtcacgtct cctcagccaa aacgacaccc ccatctgtct atccactggc ccctggatct 420  
 gctgccaaa ctaactccat ggtgaccctg ggatgcctgg tcaagggcta tttccctgag 480  
 ccagtgcag tgacctggaa ctctggatcc ctgtccagcg gtgtgcacac cttcccagct 540  
 gtcctgcagt ctgacctcta cactctgagc agctcagtg ctgtcccctc cagcacctgg 600  
 cccagcgaga ccgtcacctg caacgttgcc caccggcca gcagaccaa ggtggacaag 660  
 aaaattgtgc ccagggattg tggttgtaag ccttgcata gtacagtccc agaagtatca 720  
 tctgtcttca tcttcccccc aaagcccaag gatgtgctca ccattactct gactcctaag 780  
 gtcacgtgtg ttgtggtaga catcagcaag gatgatcccg aggtccagtt cagctgggtt 840  
 gtagatgatg tggaggtgca cacagctcag acgcaacccc gggaggagca gttcaacagc 900  
 actttccgct cagtcagtga acttcccac atgcaccagg actggctcaa tggcaaggag 960  
 ttcaaatgca gggtaacag tgcagcttc cctgccccca tcgagaaaac catctccaaa 1020  
 accaaaggca gaccgaaggc tccacaggtg tacaccattc cacctccaa ggagcagatg 1080  
 gccaaggata aagtcagtct gacctgcatg ataacagact tcttccctga agacattact 1140  
 gtggagtggc agtggaatgg gcagccagcg gagaactaca agaactca gccatcatg 1200  
 gacacagatg gctcttactt cgtctacagc aagctcaatg tgcagaagag caactgggag 1260  
 gcaggaata ctttcacctg ctctgtgtta catgagggcc tgcacaacca ccatactgag 1320  
 aagagcctct cccactctcc tggtaaata 1350

- <210> 37
- <211> 468
- <212> PRT
- <213> Mus musculus
  
- <400> 37

5

Met	Gly	Arg	Leu	Thr	Ser	Ser	Phe	Leu	Leu	Leu	Ile	Val	Pro	Ala	Tyr
1				5					10					15	
Val	Leu	Ser	Gln	Val	Thr	Leu	Lys	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Ile	Leu	Gln
			20					25					30		
Pro	Ser	Gln	Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Ser	Phe	Ser	Gly	Phe	Ser	Leu
		35					40					45			
Ser	Thr	Ser	Gly	Met	Gly	Val	Gly	Trp	Ile	Arg	His	Pro	Ser	Gly	Lys
	50					55					60				
Asn	Leu	Glu	Trp	Leu	Ala	His	Ile	Trp	Trp	Asp	Asp	Val	Lys	Arg	Tyr
65					70					75					80
Asn	Pro	Val	Leu	Lys	Ser	Arg	Leu	Thr	Ile	Ser	Lys	Asp	Thr	Ser	Asn
				85					90					95	
Ser	Gln	Val	Phe	Leu	Lys	Ile	Ala	Asn	Val	Asp	Thr	Ala	Asp	Thr	Ala
			100					105					110		
Thr	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Ile	Glu	Asp	Phe	Asp	Tyr	Asp	Glu	Glu	Tyr
		115					120					125			
Tyr	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Ser	Val	Ile	Val	Ser	Ser
	130					135					140				
Ala	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Ser	Val	Tyr	Pro	Leu	Ala	Pro	Gly	Ser	Ala
145					150					155					160
Ala	Gln	Thr	Asn	Ser	Met	Val	Thr	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Tyr
				165					170					175	
Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Thr	Trp	Asn	Ser	Gly	Ser	Leu	Ser	Ser
			180					185					190		
Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Asp	Leu	Tyr	Thr	Leu
		195					200					205			
Ser	Ser	Ser	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Thr	Trp	Pro	Ser	Glu	Thr	Val
	210					215					220				
Thr	Cys	Asn	Val	Ala	His	Pro	Ala	Ser	Ser	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys
225					230					235					240
Ile	Val	Pro	Arg	Asp	Cys	Gly	Cys	Lys	Pro	Cys	Ile	Cys	Thr	Val	Pro
				245					250					255	
Glu	Val	Ser	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Val	Leu
			260					265					270		
Thr	Ile	Thr	Leu	Thr	Pro	Lys	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Ile	Ser
		275					280					285			
Lys	Asp	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Ser	Trp	Phe	Val	Asp	Asp	Val	Glu
	290					295					300				
Val	His	Thr	Ala	Gln	Thr	Gln	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr
305					310					315					320
Phe	Arg	Ser	Val	Ser	Glu	Leu	Pro	Ile	Met	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn
				325					330					335	
Gly	Lys	Glu	Phe	Lys	Cys	Arg	Val	Asn	Ser	Ala	Ala	Phe	Pro	Ala	Pro
			340					345					350		
Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Thr	Lys	Gly	Arg	Pro	Lys	Ala	Pro	Gln
		355					360					365			
Val	Tyr	Thr	Ile	Pro	Pro	Pro	Lys	Glu	Gln	Met	Ala	Lys	Asp	Lys	Val
	370					375					380				
Ser	Leu	Thr	Cys	Met	Ile	Thr	Asp	Phe	Phe	Pro	Glu	Asp	Ile	Thr	Val
385					390					395				400	
Glu	Trp	Gln	Trp	Asn	Gly	Gln	Pro	Ala	Glu	Asn	Tyr	Lys	Asn	Thr	Gln
				405					410					415	
Pro	Ile	Met	Asp	Thr	Asp	Gly	Ser	Tyr	Phe	Val	Tyr	Ser	Lys	Leu	Asn
			420					425					430		
Val	Gln	Lys	Ser	Asn	Trp	Glu	Ala	Gly	Asn	Thr	Phe	Thr	Cys	Ser	Val
		435					440					445			
Leu	His	Glu	Gly	Leu	His	Asn	His	His	Thr	Glu	Lys	Ser	Leu	Ser	His
	450					455					460				
Ser	Pro	Gly	Lys												
465															

<210> 38  
 <211> 1407  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

<400> 38

```

atgggcaggc ttacttcttc attcctgcta ctgattgtcc ctgcatatgt cctgtcccag 60
gttactctga aagagtctgg ccctgggata ttgcagccct cccagaccct cagtctgact 120
tgttctttct ctgggttttc actgagcact tctggatgg gtgtaggctg gattcgtcac 180
ccatcaggga agaactctga gtggctggca cacatttggg gggatgatgt caagcgctat 240
aaccagctcc tgaagagccg actgactatc tccaaggata cctccaacag ccaggatttc 300
ctcaagatcg ccaatgtgga cactgcagat actgccacat actactgtgc tcgaatagag 360
gactttgatt acgacgagga gtattatgct atggactact ggggtcaagg aacctcagtc 420
atcgtctcct cagccaaaac gacaccccca tctgtctatc cactggcccc tggatctgct 480
gccaaaacta actccatggg gaccctggga tgccctggca agggctatct ccctgagcca 540
gtgacagtga cctggaactc tggatccctg tccagcggtg tgcacacctt cccagctgct 600
ctgcagtctg acctctacac tctgagcagc tcagtgactg tcccctccag cacctggccc 660
agcgagaccg tcacctgcaa cgttgcccac ccggccagca gcaccaaggg ggacaagaaa 720
attgtgcca gggattgtgg ttgtaagcct tgcataatgta cagtcccaga agtatcatct 780
gtcttcatct tcccccaaa gcccaaggat gtgctcacca ttactctgac tcctaaggctc 840
acgtgtgttg tggtagacat cagcaaggat gatccccagg tccagttcag ctggtttgta 900
gatgatgtgg aggtgcacac agctcagacg caaccccggg aggagcagtt caacagcact 960
ttccgctcag tcagtgaact tcccatcatg caccaggact ggctcaatgg caaggagttc 1020
aaatgcaggg tcaacagtgc agctttccct gcccccatcg agaaaaccat ctccaaaacc 1080
aaaggcagac cgaaggctcc acaggtgtac accattccac ctccaagga gcagatggcc 1140
aaggataaag tcagtctgac ctgcatgata acagacttct tccctgaaga cattactgtg 1200
gagtggcagt ggaatgggca gccagcggag aactacaaga acactcagcc catcatggac 1260
acagatggct cttacttcgt ctacagcaag ctcaatgtgc agaagagcaa ctggggaggca 1320
ggaaatactt tcacctgctc tgtgttacct gagggcctgc acaaccacca tactgagaag 1380
agcctctccc actctcctgg taaatga
    
```

5 <210> 39  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

10 <400> 39

Asp His Tyr Met Ser  
 1 5

15 <210> 40  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

20 <400> 40

Asp Ile Asn Pro Tyr Ser Gly Glu Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys  
 1 5 10 15  
 Gly

25 <210> 41  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 41

Asp Asp Tyr Asp Ala Ser Pro Phe Ala Tyr  
 1 5 10

30 <210> 42  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 42

Gln Ala Ser Gln Gly Thr Ser Ile Asn Leu Asn  
 1 5 10

5 <210> 43  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 43

Gly Ser Ser Asn Leu Glu Asp  
 1 5

10 <210> 44  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 15 <400> 44

Leu Gln His Ser Tyr Leu Pro Tyr Thr  
 1 5

20 <210> 45  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 25 <400> 45

Asp Cys Tyr Met Asn  
 1 5

30 <210> 46  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 35 <400> 46

Asp Ile Asn Pro Phe Asn Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys  
 1 5 10 15  
 Gly

40 <210> 47  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 45 <400> 47

Ser His Tyr Tyr Phe Asp Gly Arg Val Pro Trp Asp Ala Met Asp Tyr  
 1 5 10 15

50 <210> 48  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 48

ES 2 689 143 T3

Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp Gly Asp Ser Tyr Met Asn  
 1 5 10 15

5 <210> 49  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 49

Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser  
 1 5

10 <210> 50  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 15 <213> Mus musculus  
 <400> 50

Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Trp Thr  
 1 5

20 <210> 51  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 25 <213> Quimera de conejo-ratón  
 <400> 51

Ser Tyr Trp Met Asn  
 1 5

30 <210> 52  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Quimera de conejo-ratón  
 35 <400> 52

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

40 <210> 53  
 <211> 4  
 <212> PRT  
 <213> Quimera de conejo-ratón  
 45 <400> 53

Asn Trp Asn Leu  
 1

50 <210> 54  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> Quimera de conejo-ratón  
 <400> 54

Gln Ser Ser Gln Ser Val Tyr Asp Asn Asn Trp Leu Ala  
 1 5 10

5 <210> 55  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Quimera de conejo-ratón  
 <400> 55

Asp Ala Ser Asp Leu Ala Ser  
 1 5

10 <210> 56  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Quimera de conejo-ratón  
 15 <400> 56

Gln Gly Ala Tyr Asn Asp Val Ile Tyr Ala  
 1 5 10

20 <210> 57  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 25 <400> 57

Thr Ser Gly Met Gly Val Gly  
 1 5

30 <210> 58  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 35 <400> 58

His Ile Trp Trp Asp Asp Val Lys Arg Tyr Asn Pro Val Leu Lys Ser  
 1 5 10 15

40 <210> 59  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 45 <400> 59

Glu Asp Phe Asp Tyr Asp Glu Glu Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr  
 1 5 10

50 <210> 60  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 60

Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Phe Val Asp  
 1 5 10

5 <210> 61  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 61

Arg Thr Ser Asn Leu Gly Phe  
 1 5

10 <210> 62  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 62

Gln Gln Arg Ser Thr Tyr Pro Pro Thr  
 1 5

20 <210> 63  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 25 <400> 63

Cys Gly Pro Ala Arg Leu Leu Pro Asn Ala Ile Gly Arg Gly Lys Trp  
 1 5 10 15  
 Trp Arg Pro Ser  
 20

30 <210> 64  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 35 <400> 64

Gly Pro Ala Arg Leu Leu Pro Asn Ala Ile Gly Arg Gly Lys Trp Trp  
 1 5 10 15  
 Arg Pro Ser Gly  
 20

40 <210> 65  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 45 <400> 65

Pro Ala Arg Leu Leu Pro Asn Ala Ile Gly Arg Gly Lys Trp Trp Arg  
 1 5 10 15  
 Pro Ser Gly Pro  
 20

50 <210> 66  
 <211> 20  
 <212> PRT

ES 2 689 143 T3

<213> Homo sapiens

<400> 66

Ala Arg Leu Leu Pro Asn Ala Ile Gly Arg Gly Lys Trp Trp Arg Pro  
 1 5 10 15

Ser Gly Pro Asp  
 20

5

<210> 67

<211> 20

<212> PRT

10 <213> Homo sapiens

<400> 67

Arg Leu Leu Pro Asn Ala Ile Gly Arg Gly Lys Trp Trp Arg Pro Ser  
 1 5 10 15  
 Gly Pro Asp Phe  
 20

15

<210> 68

<211> 20

<212> PRT

20 <213> Homo sapiens

<400> 68

Leu Leu Pro Asn Ala Ile Gly Arg Gly Lys Trp Trp Arg Pro Ser Gly  
 1 5 10 15  
 Pro Asp Phe Arg  
 20

25

<210> 69

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

30 <400> 69

Leu Pro Asn Ala Ile Gly Arg Gly Lys Trp Trp Arg Pro Ser Gly Pro  
 1 5 10 15  
 Asp Phe Arg Cys  
 20

35

<210> 70

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 70

40

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

45

<210> 71

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 71

Leu Val Ala Ser Cys Lys Cys  
 1 5

5 <210> 72  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 72

Cys Arg Glu Leu His Phe Thr Arg  
 1 5

10 <210> 73  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 73

Cys Ile Pro Asp Arg Tyr Arg  
 1 5

20 <210> 74  
 <211> 399  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 25 <220>  
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado  
 30 <400> 74

```

atggacacga gggccccac tcagctgctg gggctcctgc tgctctggct cccaggtgcc 60
acatttgctc aagttctgac ccagagtcca agcagtctct ccgccagcgt aggcgatcgt 120
gtgactatta cctgtcaatc tagtcagagc gtgtatgata acaattggct ggcgtggtac 180
cagcaaaaac cgggcaaagc cccgaagctg ctcatctatg acgcgtccga tctggctagc 240
ggtgtgcaa gccgtttcag tggcagtggc agcggtagct actttaccct cacaatttcg 300
tctctccagc cggaagattt cgccacttac tattgtcaag gtgcttacia cgatgtgatt 360
tatgccttcg gtcagggcac taaagtagaa atcaaactg
    
```

35 <210> 75  
 <211> 133  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado  
 40 <400> 75

```

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

```

5 <210> 76  
 <211> 393  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado  
 <400> 76

**atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgc tcaaagggtg ccactgtgag 60**

```

gtgcagctgt tggagtctgg aggcgggctt gtccagcctg gagggagcct gcgtctctct 120
tgtgcagcaa gcggcttcag cttatcctct tactggatga attgggtgcg gcaggcacct 180
gggaaggggc tggagtgggt gggcaccatt gattccggag gccgtacaga ctacgcgtct 240
tgggcaaagg gccgtttcac catttcccgc gacaactcca aaaataccat gtacctccag 300
atgaactctc tccgcgcaga ggacacagca cgttattact gtgcacgcaa ctggaatctg 360
tggggtcaag gtactcttgt aacagtctcg agc 393

```

15 <210> 77  
 <211> 131  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado  
 <400> 77

ES 2 689 143 T3

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

5 <210> 78  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 78

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

10 <210> 79  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 79

Tyr Thr Ser Arg Leu Leu Ser  
 1 5

20 <210> 80  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 80

Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr Thr  
 1 5

30 <210> 81  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 81

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

40 <210> 82  
 <211> 24  
 <212> PRT  
 <213> Rattus norvegicus

ES 2 689 143 T3

<400> 82

Gln Gly Trp Gln Ala Phe Lys Asn Asp Ala Thr Glu Ile Ile Pro Gly  
 1 5 10 15  
 Leu Arg Glu Tyr Pro Glu Pro Pro  
 20

5 <210> 83  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> Rattus norvegicus

10 <400> 83

Thr Glu Ile Ile Pro Gly Leu Arg Glu Tyr Pro Glu Pro Pro Gln Glu  
 1 5 10 15  
 Leu Glu Asn Asn  
 20

15 <210> 84  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> Rattus norvegicus

20 <400> 84

Pro Glu Pro Pro Gln Glu Leu Glu Asn Asn Gln Thr Met Asn Arg Ala  
 1 5 10 15  
 Glu Asn Gly Gly  
 20

25 <210> 85  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> Rattus norvegicus

<400> 85

Glu Asn Gly Gly Arg Pro Pro His His Pro Tyr Asp Thr Lys Asp Val  
 1 5 10 15  
 Ser Glu Tyr Ser  
 20

30 <210> 86  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> Rattus norvegicus

<400> 86

Cys Arg Glu Leu His Tyr Thr Arg Phe Val Thr Asp Gly Pro  
 1 5 10

40 <210> 87  
 <211> 25  
 <212> PRT  
 <213> Rattus norvegicus

45 <400> 87

ES 2 689 143 T3

Cys Arg Glu Leu His Tyr Thr Arg Phe Val Thr Asp Gly Pro Ser Arg  
 1 5 10 15  
 Ser Ala Lys Pro Val Thr Glu Leu Val  
 20 25

5  
 <210> 88  
 <211> 23  
 <212> PRT  
 <213> Rattus norvegicus  
 <400> 88

Cys Arg Ser Ala Lys Pro Val Thr Glu Leu Val Ser Ser Gly Gln Ser  
 1 5 10 15  
 Gly Pro Arg Ala Arg Leu Leu  
 20

10  
 <210> 89  
 <211> 25  
 <212> PRT  
 <213> Rattus norvegicus  
 <400> 89

Cys Gly Pro Ala Arg Leu Leu Pro Asn Ala Ile Gly Arg Val Lys Trp  
 1 5 10 15  
 Trp Arg Pro Asn Gly Pro Asp Phe Arg  
 20 25

20  
 <210> 90  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> Rattus norvegicus  
 <400> 90

Arg Ala Gln Arg Val Gln Leu Leu Cys Pro Gly Gly Ala Ala Pro Arg  
 1 5 10 15  
 Ser Arg Lys Val  
 20

30  
 <210> 91  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Rattus norvegicus  
 <400> 91

Pro Gly Gly Ala Ala Pro Arg Ser Arg Lys Val Arg Leu Val Ala Ser  
 1 5 10 15

40  
 <210> 92  
 <211> 23  
 <212> PRT  
 <213> Rattus norvegicus  
 <400> 92

Lys Arg Leu Thr Arg Phe His Asn Gln Ser Glu Leu Lys Asp Phe Gly  
 1 5 10 15  
 Pro Glu Thr Ala Arg Pro Gln  
 20

ES 2 689 143 T3

<210> 93  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Rattus norvegicus

5 <400> 93

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

10 <210> 94  
 <211> 24  
 <212> PRT  
 <213> Rattus norvegicus

15 <400> 94

Ser Glu Leu Lys Asp Phe Gly Pro Glu Thr Ala Arg Pro Gln Lys Gly  
 1 5 10 15  
 Arg Lys Pro Arg Pro Arg Ala Arg  
 20

20 <210> 95  
 <211> 23  
 <212> PRT  
 <213> Rattus norvegicus

25 <400> 95

Lys Gly Arg Lys Pro Arg Pro Arg Ala Arg Gly Ala Lys Ala Asn Gln  
 1 5 10 15  
 Ala Glu Leu Glu Asn Ala Tyr  
 20

30 <210> 96  
 <211> 18  
 <212> PRT  
 <213> Rattus norvegicus

<400> 96

Pro Asn Ala Ile Gly Arg Val Lys Trp Trp Arg Pro Asn Gly Pro Asp  
 1 5 10 15  
 Phe Arg

35 <210> 97  
 <211> 22  
 <212> PRT  
 <213> Rattus norvegicus

<400> 97

Lys Trp Trp Arg Pro Asn Gly Pro Asp Phe Arg Cys Ile Pro Asp Arg  
 1 5 10 15  
 Tyr Arg Ala Gln Arg Val  
 20

45 <210> 98  
 <211> 213  
 <212> PRT  
 <213> Rattus norvegicus

50 <400> 98



ES 2 689 143 T3

<400> 102

Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser  
1 5

5 <210> 103  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Mus musculus

10 <400> 103

Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr Thr  
1 5

15 <210> 104  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> Mus musculus

20 <400> 104

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

25 <210> 105  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> Mus musculus

<400> 105

Tyr Thr Ser Arg Leu Leu Ser  
1 5

30

<210> 106  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Mus musculus

<400> 106

Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr Thr  
1 5

40

<210> 107  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> Mus musculus

45 <400> 107

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

50 <210> 108  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> Mus musculus

55 <400> 108

Tyr Thr Ser Arg Leu Phe Ser  
1 5

5 <210> 109  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Mus musculus  
  
<400> 109

Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr Thr  
1 5

10 <210> 110  
<211> 11  
<212> PRT  
15 <213> Mus musculus  
  
<400> 110

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

20 <210> 111  
<211> 7  
<212> PRT  
25 <213> Mus musculus  
  
<400> 111

Tyr Thr Ser Arg Leu Leu Ser  
1 5

30 <210> 112  
<211> 9  
<212> PRT  
35 <213> Mus musculus  
  
<400> 112

Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr Thr  
1 5

40 <210> 113  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> Mus musculus  
  
<400> 113

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

50 <210> 114  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> Mus musculus  
  
<400> 114

Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Ser  
 1 5

5 <210> 115  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 115

Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr Thr  
 1 5

10 <210> 116  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 15 <213> Mus musculus  
 <400> 116

Ser Val Ser Ser Ser Ile Ser Ser Ser Asn Leu His  
 1 5 10

20 <210> 117  
 <211> 213  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 25 <400> 117

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

30 <210> 118  
 <211> 642  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

<400> 118

```

caaattgttc tctcccagtc tccagcaatc ctgtctacat ctccagggga gaaggtcaca 60
atgacttgca gggccagctc aagtgtatat tacatgcact ggtaccagca gaagccagga 120
tcctcccca aaccctggat ttatgccaca tccaacctgg cttctggagt ccctgttcgc 180
ttcagtggca gtgggtctgg gacctcttac tctctcacia tcaccagagt ggaggctgaa 240
gatgctgcca cttattactg ccagcagtggt agtagtgacc cactcacgtt cggtgctggg 300
accaagctgg agctgaaacg ggctgatgct gcaccaactg tatccatctt cccaccatcc 360
agtgagcagt taacatctgg aggtgcctca gtcgtgtgct tcttgaacaa ctctacccc 420
aaagacatca atgtcaagtg gaagattgat ggcagtgaac gacaaaatgg cgtcctgaac 480
agttggactg atcaggacag caaagacagc acctacagca tgagcagcac cctcacgttg 540
accaaggacg agtatgaacg acataacagc tatacctgtg aggccactca caagacatca 600
acttcacca ttgtcaagag cttcaacagg aatgagtgtt ag 642
    
```

5

<210> 119  
 <211> 235  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

10

<400> 119

```

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

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

15

<210> 120  
 <211> 708  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

20

<400> 120

ES 2 689 143 T3

```

atggattttc aagtgcagat tttcagcttc ctgctaataca gtgcttcagt cattatgtcc 60
aggggacaaa ttgttctctc ccagtctcca gcaatcctgt ctacatctcc aggggagaag 120
gtcacaatga ctgagagggc cagctcaagt gtatattaca tgcactggta ccagcagaag 180
ccaggatcct cccccaacc ctggatttat gccacatcca acctggcttc tggagtcct 240
gttcgcttca gtggcagtgg gtctgggacc tcttactctc tcacaatcac cagagtggag 300
gctgaagatg ctgccactta ttactgccag cagtggagta gtgacctact cacgttcggt 360
gctgggacca agctggagct gaaacgggct gatgctgcac caactgtatc catcttcca 420
ccatccagtg agcagttaac atctggaggt gcctcagtcg tgtgcttctt gaacaacttc 480
taccctaaag acatcaatgt caagtggaag attgatggca gtgaacgaca aaatggcgtc 540
ctgaacagtt ggactgatca ggacagcaa gacagcacct acagcatgag cagcacctc 600
acgttgacca aggacgagta tgaacgacat aacagctata cctgtgaggc cactcacaag 660
acatcaactt caccattgt caagagcttc aacaggaatg agtgtag 708

```

<210> 121

<211> 445

5 <212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 121

Glu Val Gln Val Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala  
 1 Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Tyr  
 20 Phe Ile His Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile  
 35 Gly Arg Leu Asp Pro Glu Asp Gly Glu Ser Asp Tyr Ala Pro Lys Phe  
 50 Gln Asp Lys Ala Ile Met Thr Ala Asp Thr Ser Asn Thr Ala Tyr  
 65 Leu Gln Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys  
 85 Glu Arg Glu Asp Tyr Asp Gly Thr Tyr Thr Phe Phe Pro Tyr Trp Gly  
 100 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser  
 115 Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val

130 Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val  
 145 Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala  
 165 Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro  
 180 Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro  
 195 Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly  
 210 Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile  
 225 Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys  
 245 Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln  
 260 Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln  
 275 Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu  
 290 Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg  
 305 Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys  
 325 Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro  
 340 Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val ser Leu Thr Cys Met Ile Thr  
 355 Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln  
 370 Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly  
 385 Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu  
 405 Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn  
 420 His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys  
 435 440 445

<210> 122  
 <211> 1338  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

5

<400> 122

```

gaggttcagg tgcagcagtc tgggccagaa cttgtgaagc caggggcctc agtcaagttg 60
tcctgcacag cttctggctt caacattaaa gactacttta tacactgggt gaagcagagg 120
cctgaacagg gcctggagtg gattggaagg cttgatcctg aggatggtga aagtgattat 180
gccccgaagt tccaggacaa ggccattatg acagcagaca catcatcaa cacagcctat 240
cttcagctca gaagcctgac atctgaggac actgccatct attattgtga gagagaggac 300
tacgatggta cctacacctt ttttccttac tggggccaag ggactctggt cactgtctct 360
gcagccaaaa cgacaccccc atctgtctat ccactggccc ctggatctgc tgcccaaact 420
aactccatgg tgaCctggg atgcctggtc aagggctatt tccctgagcc agtgacagtg 480
acctggaact ctggatccct gtccagcggg gtgcacacct tcccagctgt cctgcagtct 540
gacctctaca ctctgagcag ctcagtgact gtcccccca gcacctggcc cagcgagacc 600
gtcacctgca acgttgccca cccggccagc agcaccaagg tggacaagaa aattgtgccc 660
agggattgtg gttgtaagcc ttgcatatgt acagtcccag aagtatcatc tgtcttcatc 720
ttcccccaa agccaagga tgtgtcacc attactctga ctctaaggc cacgtgtgtt 780
gtggtagaca tcagcaagga tgatcccag gtccagttca gctggttgt agatgatgtg 840
gagggtgcaca cagctcagac gcaaccccgg gaggagcagt tcaacagcac tttccgctca 900
gtcagtgaac ttcccatcat gcaccaggac tggctcaatg gcaaggagt caaatgcagg 960
gtcaacagtg cagctttccc tgccccatc gagaaaacca tctccaaaac caaaggcaga 1020
ccgaaggctc cacaggtgta caccattcca cctcccaagg agcagatggc caaggataaa 1080
gtcagctctga cctgcatgat aacagacttc ticcctgaag acattactgt ggagtggcag 1140
tggaatgggc agccagcggg gaactacaag aacactcagc ccatcatgga cacagatggc 1200
tcttacttca tctacagcaa gctcaatgtg cagaagagca actgggaggc aggaaatact 1260

```

```

ttcacctgct ctgtgttaca tgagggcctg cacaaccacc atactgagaa gagcctctcc 1320
cactctcctg gtaaatga

```

- <210> 123
- <211> 464
- <212> PRT
- <213> Mus musculus
- <400> 123

5

Met Lys Cys Ser Trp Val Ile Phe Phe Leu Met Ala Val Val Thr Gly  
 1 Asn Ser Glu Val Gln Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys  
 20 Pro Gly Ala Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile  
 35 Lys Asp Tyr Phe Ile His Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu  
 50 Glu Trp Ile Gly Arg Leu Asp Pro Glu Asp Gly Ser Asp Tyr Ala  
 65 Pro Lys Phe Gln Asp Lys Ala Ile Met Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn  
 85 Thr Ala Tyr Leu Gln Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Ile  
 100 Tyr Tyr Cys Glu Arg Glu Asp Tyr Asp Gly Thr Tyr Thr Phe Phe Pro  
 115 Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Lys Thr Thr  
 130 Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn  
 145 Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro  
 165 Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr  
 180 Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Val  
 195 Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val  
 210 Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg  
 225 Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser  
 245 Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu  
 260 Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro  
 275 Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala  
 290 Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val  
 305 Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe  
 325 Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr  
 340 Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile  
 355 Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys  
 370 Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp  
 385 Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp  
 405 Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser  
 420 Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly  
 435 Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys  
 450 455 460

<210> 124  
 <211> 1395  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

5

<400> 124

```

atgaaatgca gctgggtcat cttcttcctg atggcagtggt ttacaggggt caattcagag 60
gttcagggtgc agcagtcctgg gccagaactt gtgaaagccag gggcctcagt caagttgtcc 120
tgcacagctt ctggcttcaa cattaagac tactttatac actgggtgaa gcagaggcct 180
gaacagggcc tggagtggat tggaaaggctt gatcctgagg atggtgaaag tgattatgcc 240
ccgaagtcc aggacaaggc cattatgaca gcagacacat catccaacac agcctatctt 300
cagctcagaa gcctgacatc tgaggacact gccatctatt attgtgagag agaggactac 360
gatggtacct acaccttttt tccttactgg ggccaaggga ctctggtcac tgtctctgca 420
gccaaaacga caccctcctc tgtctatcca ctggcccctg gatctgctgc ccaactaac 480
tccatggtga ccctgggatg cctggtaaac ggctatttcc ctgagccagt gacagtgacc 540
tggaaactct gatccctgtc cagcgggtgtg cacaccttcc cagctgtcct gcagtctgac 600
ctctacactc tgagcagctc agtgactgtc ccctccagca cctggcccag cgagaccgtc 660
acctgcaacg ttgccacccc ggccagcagc accaagggtgg acaagaaaat tgtgcccagg 720
gattgtgggt gtaagccttg catatgtaca gtcccagaag tatcatctgt cttcatcttc 780
ccccaaagc ccaaggatgt gctcaccatt actctgactc ctaaggtcac gtgtgtttgtg 840
gtagacatca gcaaggatga tcccgaggctc cagttcagct ggtttgtaga tgatgtggag 900
gtgcacacag ctccagacgca accccgggag gagcagttca acagcacttt ccgctcagtc 960
agtgaacttc ccatcatgca ccaggactgg ctcaatggca aggagttaa atgcagggtc 1020
aacagtgcag ctttccctgc ccccctcagc aaaaccatc ccaaaccaa aggcagaccg 1080
aaggctccac aggtgtacac cattccacct cccaaggagc agatggccaa ggataaagtc 1140
agtctgacct gcatgataac agacttcttc cctgaagaca ttactgtgga gtggcagtggt 1200
aatgggcagc cagcggagaa ctacaagaac actcagccca tcatggacac agatggctct 1260
tacttcatct acagcaagct caatgtgcag aagagcaact gggaggcagg aaatactttc 1320
acctgctctg tgttacatga gggcctgcac aaccaccata ctgagaagag cctctccac 1380
tctcctggta aatga 1395

```

<210> 125  
 <211> 215  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

5

<400> 125

```

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

```

10

<210> 126  
 <211> 648  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

15

<400> 126

```

gaaattgtgc tcaccagtc tccagcactc atggctgcat ctccggggga gaaggtcacc 60
atcacctgca gtgtcagttc aactataagt tccaaccact tgcactgggt ccagcagaag 120
tcagacacct cccccaacc ctggatttat ggcacatcca acctggcttc tggagtcctt 180
gttcgcttca gtggcagtgg atctgggacc tcttattctc tcacaatcag cagcatggag 240
gctgaggatg ctgccactta ttactgtcaa cagtggagta gttaccact cacttcggc 300
gctgggacca agctggagct gagacgggct gatgctgcac caactgtatc catcttcca 360
ccatccagtg agcagttaac atctggaggt gcctcagtcg tgtgcttctt gaacaacttc 420
taccctaaag acatcaatgt caagtggag attgatggca gtgaacgaca aatggcgctc 480
ctgaacagtt ggactgatca ggacagcaa gacagcacct acagcatgag cagcacctc 540
acgttgacca aggacgagta tgaacgacat aacagctata cctgtgaggc cactcacaag 600
acatcaactt caccattgt caagagcttc aacaggaatg agtgtag 648
    
```

5 <210> 127  
 <211> 237  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

10 <400> 127

```

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

15 <210> 128  
 <211> 714  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

20 <400> 128

ES 2 689 143 T3

```

atggattttc atgtgcagat tttcagcttc atgctaataca gtgtcacagt cattttgtcc 60
agtggagaaa ttgtgctcac ccagtctcca gcactcatgg ctgcatctcc gggggagaag 120
gtcaccatca cctgcagtgt cagttcaact ataagttcca accacttgca ctggttccag 180
cagaagtcag acacctcccc caaacctgg atttatggca catccaacct ggcttctgga 240
gtccctgttc gcttcagtgg cagtggatct gggacctctt attctctcac aatcagcagc 300
atggaggctg aggatgctgc cacttattac tgtcaacagt ggagtagtta cccactcacg 360

```

```

ttcggcgctg ggaccaagct ggagctgaga cgggctgatg ctgcaccaac tgtatccatc 420
ttcccaccat ccagtgagca gttaacatct ggaggtgcct cagtcgtgtg cttcttgaac 480
aacttctacc ccaaagacat caatgtcaag tggagattg atggcagtga acgacaaaat 540
ggcgtcctga acagttggac tgatcaggac agcaaagaca gcacctacag catgagcagc 600
accctcacgt tgaccaagga cgagtatgaa cgacataaca gctataacctg tgaggccact 660
cacaagacat caacttcacc cattgtcaag agcttcaaca ggaatgagtg ttag 714

```

<210> 129  
 <211> 449  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
  
 <400> 129

5

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala  
 1 5 10  
 Leu Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Asp Phe Asn Ile Lys Asp Phe  
 20 25 30  
 Tyr Leu His Trp Met Arg Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Asp Trp Ile  
 35 40 45  
 Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Leu Tyr Asp Pro Lys Phe  
 50 55 60  
 Gln Asp Lys Ala Thr Leu Thr Thr Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr  
 65 70 75  
 Leu Gln Leu Ser Gly Leu Thr Ser Glu Thr Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ser Arg Glu Ala Asp Tyr Phe His Asp Gly Thr Ser Tyr Trp Tyr Phe  
 100 105  
 Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Ile Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr  
 115 120 125  
 Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr  
 130 135 140  
 Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu  
 145 150 155  
 Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His  
 165 170 175  
 Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser  
 180 185 190  
 Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn  
 195 200 205  
 Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro  
 210 215 220  
 Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser  
 225 230 235 240  
 Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr  
 245 250 255  
 Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp  
 260 265 270  
 Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr  
 275 280 285  
 Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser  
 290 295 300  
 Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu  
 305 310 315 320  
 Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys  
 325 330 335  
 Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr  
 340 345 350  
 Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr  
 355 360 365  
 Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln  
 370 375 380  
 Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met  
 385 390 395 400  
 Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys  
 405 410 415  
 Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu  
 420 425 430  
 Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly

Lys

435

440

445

- <210> 130
  - <211> 1350
  - <212> ADN
  - <213> Mus musculus
- 5
- <400> 130

```

gaggttcagc tgcagcagtc tggggctgaa cttgtgaggc caggggcctt agtcaagttg 60
tcctgcacag cttctgactt caacattaaa gacttctatc tacactggat gaggcagcgg 120
cctgaacagg gcctggactg gattggaagg attgatcctg agaatgggta tactttatat 180
gacccgaagt tccaggacaa ggccactctt acaacagaca catcctccaa cacagcctac 240
ctgcagctca gcggcctgac atctgagacc actgccgtct attactgttc tagagaggcg 300
gattatttcc acgatggtag ctctacttgg tacttctgatg tctggggcgc agggaccaca 360
atcaccgtct cctcagccaa aacgacaccc ccattctgtct atccactggc ccctggatct 420
gctgcccaaa ctaactccat ggtgaccctg ggatgcctgg tcaagggcta ttccctgag 480
ccagtgcacg tgacctggaa ctctggatcc ctgtccagcg gtgtgcacac cttcccagct 540
gtcctgcagt ctgacctcta cactctgagc agctcagtga ctgtcccctc cagcacctgg 600
cccagcgaga ccgtcacctg caacgttgcc caccggcca gcagcaccaa ggtggacaag 660
aaaattgtgc ccagggattg tggttgtaag ccttgcatat gtacagtccc agaagtatca 720
tctgtcttca tcttcccccc aaagcccaag gatgtctca ccattactct gactcctaag 780
gtcacgtgtc ttgtggtaga catcagcaag gatgatcccg aggtccagtt cagctgggtt 840
gtagatgatg tggaggtgca cacagctcag acgcaacccc gggaggagca gttcaacagc 900
actttccgct cagtcaagtga acttcccctc atgcaccagg actggctcaa tggcaaggag 960
ttcaaatgca gggtaaacag tgcagcttcc cctgccccca tcgagaaaac catctccaaa 1020
accaaaggca gaccgaaggc tccacaggtg tacaccattc cacctcccaa ggagcagatg 1080
gccaaggata aagtcagctc gacctgcctg ataacagact tcttccctga agacattact 1140
gtggagtggc agtggaatgg gcagccagcg gagaactaca agaacactca gcccatctg 1200
gacacagatg gctcttactt catctacagc aagctcaatg tgcagaagag caactgggag 1260
gcaggaaata ctttcacctg ctctgtgtta catgaggggc tgcacaacca ccatactgag 1320
aagagcctct cccactctcc tggtaaata 1350

```

<210> 131  
 <211> 468  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

5

<400> 131

```

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

```

10

210	Thr	Cys	Asn	Val	Ala	His	215	Pro	Ala	Ser	Ser	Thr	220	Lys	Val	Asp	Lys	Lys
225	Ile	Val	Pro	Arg	Asp	Cys	230	Gly	Cys	Lys	Pro	Cys	235	Ile	Cys	Thr	Val	Pro
					245	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Val	Leu
					260	Thr	Pro	Lys	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Val	Asp	Ile	Ser
					275	Leu	Thr	Gln	Phe	Ser	Trp	Phe	Val	Asp	Asp	Val	Glu	
					290	Asp	Pro	Gln	295	Gln	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser
					305	Val	His	Thr	Ala	Gln	Thr	Gln	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe
					310	Phe	Arg	Ser	Val	Ser	Glu	Leu	Pro	Ile	Met	His	Gln	Asp
					325	Gly	Lys	Glu	Phe	Lys	Cys	Arg	Val	Asn	Ser	Ala	Ala	Phe
					340	Ile	Glu	Lys	Thr	Lys	Thr	Lys	Gly	Arg	Pro	Lys	Ala	Pro
					355	Val	Tyr	Thr	Ile	Pro	Pro	Pro	Lys	Glu	Gln	Met	Ala	Lys
					370	Ser	Leu	Thr	Cys	Met	Ile	Thr	Asp	Phe	Phe	Pro	Glu	Asp
					385	Glu	Trp	Gln	Trp	Asn	Gly	Gln	Pro	Ala	Glu	Asn	Tyr	Lys
					405	Pro	Ile	Met	Asp	Thr	Asp	Gly	Ser	Tyr	Phe	Ile	Tyr	Ser
					420	Val	Gln	Lys	Ser	Asn	Trp	Glu	Ala	Gly	Asn	Thr	Phe	Thr
					435	Leu	His	Glu	Gly	Leu	His	Asn	His	His	Thr	Glu	Lys	Ser
					450	Ser	Pro	Gly	Lys									
					465													

<210> 132  
 <211> 1407  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

5

<400> 132

atgaaatgca	gctgggtcat	cttcttcctg	atggcagtg	ttacaggggt	caattcagag	60
gttcagctgc	agcagtctgg	ggctgaactt	gtgaggccag	gggccttagt	caagttgtcc	120
tgcacagctt	ctgacttcaa	cattaaagac	ttctatctac	actggatgag	gcagcggcct	180
gaacagggcc	tggactggat	tggaaggatt	gatcctgaga	atggtgatac	tttatatgac	240
ccgaagtcc	aggacaaggc	cactcttaca	acagacacat	cctccaacac	agcctacctg	300
cagctcagcg	gcctgacatc	tgagaccact	gccgtctatt	actgttctag	agagggcgat	360
tatttcacg	atggtacctc	ctactggtag	ttcgatgtct	ggggcgagg	gaccacaatc	420
accgtctcct	cagccaaaac	gacaccccc	tctgtctatc	cactggcccc	tggatctgct	480
gcccaacta	actccatggt	gaccctggga	tgctgggtca	agggctatct	ccctgagcca	540
gtgacagtga	cctggaactc	tggatcccctg	tccagcgggtg	tgcacacctt	cccagctgtc	600
ctgcagtctg	acctctacac	tctgagcagc	tcagtgactg	tcccctccag	cacctggccc	660
agcgagaccg	tcacctgcaa	cgttgcccac	ccggccagca	gcaccaaggt	ggacaagaaa	720
attgtgcccc	gggattgtgg	ttgtaagcct	tgcatatgta	cagtcccaga	agtatcatct	780
gtcttcatct	tcccccaaaa	gcccaaggat	tggtctacca	ttactctgac	tcctaaggctc	840
acgtgtgttg	tggtagacat	cagcaaggat	gatcccagg	tccagttcag	ctggtttgta	900
gatgatgtgg	aggtgcacac	agctcagacg	caaccctggg	aggagcagtt	caacagcact	960
ttccgctcag	tcagtgaact	tcccatcatg	caccaggact	ggctcaatgg	caaggagttc	1020
aaatgcaggg	tcaacagtgc	agctttccct	gccccatcg	agaaaacct	ctccaaaacc	1080
aaaggcagac	cgaaggctcc	acaggtgtac	accattccac	ctcccaagga	gcagatggcc	1140
aaggataaag	tcagtctgac	ctgcatgata	acagacttct	tccctgaaga	cattactgtg	1200
gagtggcagt	ggaatgggca	gccagcggag	aactacaaga	acactcagcc	catcatggac	1260
acagatggct	cttacttcat	ctacagcaag	ctcaatgtgc	agaagagcaa	ctggggaggca	1320
ggaaatactt	tcacctgtct	tgtgttacat	gagggcctgc	acaaccacca	tactgagaag	1380
agcctctccc	actctcctgg	taaatga				1407

10

<210> 133

ES 2 689 143 T3

<211> 214  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

5 <400> 133

```

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

<210> 134  
 <211> 645  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

10

<400> 134

15

```

gatatccaga tgacacagat tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagggctctcc 60
atcagttgca gggcaagtca agacattagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca 120
gatggaactt ttaaactcct tatcttctac acatcaagat tactctcagg agtcccacatca 180
aggttcagtg gcagtgggtc tggaaacagat tattctctca ccatttataca cctggagcaa 240
gaagattttg ccacttactt ttgccaacag ggagatacgc ttccgtacac tttcggaggg 300
gggaccaagc tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca 360
tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 420
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 480
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 540
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 600
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag 645
    
```

<210> 135  
 <211> 234  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

20

<400> 135

ES 2 689 143 T3

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

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Tyr  
 85 90 95  
 Asn Leu Glu Gln Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp  
 100 105 110  
 Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg  
 115 120 125  
 Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln  
 130 135 140  
 Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr  
 145 150 155 160  
 Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln  
 165 170 175  
 Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr  
 180 185 190  
 Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg  
 195 200 205  
 His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro  
 210 215 220  
 Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys  
 225 230

<210> 136  
 <211> 705  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

5

<400> 136

atgatgtcct ctgctcagtt ccttggcttc ctgttgcct gttttcaagg taccagatgt 60  
 gatatccaga tgacacagat tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagggtctcc 120  
 atcagttgca gggcaagtca agacattagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca 180  
 gatggaactt ttaactcct tatcttctac acatcaagat tactctcagg agtcccatca 240  
 aggttcagtg gcagtggtc tggaacagat tattctctca ccatttcaa cctggagcaa 300  
 gaagattttg ccacttact ttgccaacag ggagatacgc ttccgtacac tttcggaggg 360  
 gggaccaagc tggaaataaa acgggtgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca 420  
 tccagtgagc agttaacatc tggagggtgcc tcagtcggtg gcttctttaa caacttctac 480  
 cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 540  
 aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 600  
 ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 660  
 tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gtttag 705

10

<210> 137  
 <211> 447  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

15

<400> 137

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Met Lys Pro Gly Ala  
 1 Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr  
 20 Asn Met His Trp Val Lys Gln Asn Gln Gly Lys Thr Leu Glu Trp Ile  
 35 Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Lys Phe  
 50 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Thr Thr Ala Tyr  
 65 Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 Ala Arg Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val  
 100 Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro  
 115 Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser  
 130 Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val  
 145 Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe

Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr  
 165 170 175  
 180 Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala  
 195 His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp  
 210 Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val  
 225 Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr  
 245 250 255  
 Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu  
 260 265 270  
 Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln  
 275 280 285  
 Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser  
 290 295 300  
 Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys  
 305 310 315 320  
 Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile  
 325 330 335  
 Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro  
 340 345 350  
 Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met  
 355 360 365  
 Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn  
 370 375 380  
 Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr  
 385 390 395 400  
 Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn  
 405 410 415  
 Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu  
 420 425 430 435  
 His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys  
 435 440 445

<210> 138  
 <211> 1344  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

5

<400> 138

```

gagggtccaac  tgcaacagtc  tggacctgaa  ctaatgaagc  ctggggcttc  agtgaagatg  60
tcctgcaagg  cttctggata  tacattcact  gactacaaca  tgcactgggt  gaagcagaac  120
caaggaaaga  ccctagagtg  gataggagaa  attaatccta  acagtgggtg  tgctggctac  180
aaccagaagt  tcaagggcaa  ggccacattg  actgtagaca  agtccctccac  cacagcctac  240
atggagctcc  gcagcctgac  atctgaggac  tctgcagtct  attactgtgc  aagattgggc  300
tacgatgata  tctacgacga  ctggtacttc  gatgtctggg  gcgcagggac  cacggtcacc  360
gtctcctcag  ccaaaacgac  acccccattc  gtctatccac  tggcccctgg  atctgctgcc  420
caactaact  ccatggtgac  cctgggatgc  ctggtcaagg  gctatttccc  tgagccagtg  480
acagtgacct  ggaactctgg  atccctgtcc  agcgggtgtc  acaccttccc  agctgtcctg  540
cagtctgacc  tctacactct  gagcagctca  gtgactgtcc  cctccagcac  ctggcccagc  600
gagaccgtca  cctgcaacgt  tgcccacccg  gccagcagca  ccaaggtgga  caagaaaatt  660
gtgccaggg  attgtggttg  taagccttgc  atatgtacag  tcccagaagt  atcatctgtc  720
ttcatcttcc  ccccaaagcc  caaggatgtg  ctcaccatta  ctctgactcc  taaggtcacg  780
tgtgttgagg  tagacatcag  caaggatgat  cccgagggtcc  agttcagctg  gttttagat  840
gatgtggagg  tgcacacagc  tcagacgcaa  ccccgggagg  agcagttcaa  cagcactttc  900
cgctcagtca  gtgaacttcc  catcatgcac  caggactggc  tcaatggcaa  ggagttcaa  960
tgcagggta  acagtgcagc  tttccctgcc  cccatcgaga  aaaccatctc  caaaaccaa  1020
ggcagaccga  aggctccaca  ggtgtacacc  attccacctc  ccaaggagca  gatggccaag  1080
gataaagtca  gtctgacctg  catgataaca  gacttcttcc  ctgaagacat  tactgtggag  1140
tggcagtgga  atgggcagcc  agcggagaac  tacaagaaca  ctcagcccat  catggacaca  1200
gatggctctt  acttcatcta  cagcaagctc  aatgtgcaga  agagcaactg  ggaggcagga  1260
aatactttca  cctgctctgt  gttacatgag  ggctgcaca  accaccatac  tgagaagagc  1320
ctctcccact  ctctggtaa  atga  1344

```

<210> 139  
 <211> 466  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

5

<400> 139

Met Gly Trp Ser Trp Thr Phe Leu Phe Leu Leu Ser Gly Thr Ala Gly  
 1 Val Leu Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Met Lys  
 20 25 30  
 Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe  
 35 40 45  
 Thr Asp Tyr Asn Met His Trp Val Lys Gln Asn Gln Gly Lys Thr Leu  
 50 55 60  
 Glu Trp Ile Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn  
 65 70 75 80  
 Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Thr  
 85 90 95  
 Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val  
 100 105 110  
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr  
 115 120 125  
 Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Lys  
 130 135 140  
 Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln  
 145 150 155 160  
 Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro  
 165 170 175  
 Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val  
 180 185 190  
 His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser  
 195 200 205  
 Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys  
 210 215 220  
 Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val  
 225 230 235 240  
 Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val  
 245 250 255  
 Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile  
 260 265 270  
 Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp  
 275 280 285  
 Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His  
 290 295 300  
 Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg  
 305 310 315 320  
 Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys  
 325 330 335  
 Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu  
 340 345 350  
 Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr  
 355 360 365  
 Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu  
 370 375 380  
 Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp  
 385 390 395 400  
 Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile  
 405 410 415  
 Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln  
 420 425 430  
 Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His  
 435 440 445  
 Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro  
 450 455 460  
 Gly Lys  
 465

<210> 140  
 <211> 1401  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

5

<400> 140

```

atgggatgga gctggacctt tctcttcttc ctgtcaggaa ctgcagggtgt cctctctgag 60
gtccaactgc aacagtctgg acctgaacta atgaagcctg gggcttcagt gaagatgtcc 120
tgcaaggcct ctggatatac attcactgac tacaacatgc actgggtgaa gcagaaccaa 180
ggaaagacc tagagtggat aggagaaatt aatcctaaca gtgggtggtgc tggctacaac 240
cagaagtca agggcaaggc cacattgact gtagacaagt cctccaccac agcctacatg 300
gagctccgca gcctgacatc tgaggactct gcagtctatt actgtgcaag attgggctac 360
gatgatatct acgacgactg gtacttctgat gctctggggcg cagggaccac ggtcaccgtc 420
tcttcagcca aaacgacacc cccatctgtc tatccactgg ccctggatc tgcctgcccc 480
actaactcca tgggtgacct gggatgcctg gtcaagggct atttccctga gccagtgaca 540
gtgacctgga actctggatc cctgtccagc ggtgtgcaca ccttcccagc tgtcctgacg 600
tctgacctct aactctgag cagctcagtg actgtcccct ccagcacctg gccagcgag 660
accgtcacct gcaacggtgc ccaccggcc agcagcacca aggtggacaa gaaaattgtg 720
cccagggatt gtggttgtaa gccttgcata tgtacagtcc cagaagtatc atctgtcttc 780
atcttcccc caaagcccaa ggatgtgctc accattactc tgactcctaa ggtcacgtgt 840
gttgtggtag acatcagcaa ggatgatccc gaggtccagt tcagctggtt tgtagatgat 900
gtggaggtgc acacagctca gacgcaacc cgggaggagc agttcaacag cactttccgc 960
tcagtcaagt aacttcccat catgcaccag gactggctca atggcaagga gttcaaattg 1020
agggtaaca gtgcagcttt ccctgcccc atcgagaaaa ccattctcaa aaccaaaggc 1080
agaccgaagg ctccacaggt gtacaccatt ccacctcca aggagcagat ggccaaggat 1140
aaagtcaatc tgacctgcat gataacagac ttcttccctg aagacattac tgtggagtgg 1200
cagtggaaat ggcagccagc ggagaactac aagaacactc agcccatcat ggacacagat 1260
ggctcttact tcatctacag caagctcaat gtgcagaaga gcaactggga ggcaggaaat 1320
actttcacct gctctgtgtt acatgagggc ctgcacaacc accatactga gaagagcctc 1380
tcccactctc ctggtaaatg a

```

<210> 141  
 <211> 214  
 5 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado  
 10 <400> 141

```

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

```

15 <210> 142  
 <211> 642

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 142

10

```

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctctccgcat ccgtaggcga ccgcgtaacc 60
ataacatgta gagcatctca agatatttcc aactatttga attggtacca acaaaaaccc 120
ggcaaagcac ctaaactcct cattactat acatcaagac tcctctccgg cgttccatca 180
cgattctcag gctccggctc cggcacagat ttcacactca ctatttcctc cctccaacca 240
gaagattttg caacctatta ctgtcaacaa ggcgatacac tcccatacac attcggcggc 300
ggcacaaaag ttgaaattaa acgtacggtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcc 360
tctgatgagc agttgaaatc tggaaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420
cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540
ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642
    
```

<210> 143

<211> 236

15 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de anticuerpo humanizado

20

<400> 143

```

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
 1      5      10      15
Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
      20
Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
      35
Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
      50
Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Leu Ser Gly Val
      65
Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
      85
Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
      100
Gly Asp Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
      115
Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
      130
Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
      145
Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
      165
Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
      180
Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
      195
Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
      210
Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
      225      230      235
    
```

25 <210> 144

<211> 708

ES 2 689 143 T3

<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

5 <220>  
<223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 144

```
atggacatga ggggtccccgc tcagctcctg gggctcctgc tactctggct ccgaggtgcc 60
agatgtgaca tccagatgac ccagctctcca tcctccctct ccgcatccgt aggcgaccgc 120
gtaaccataa catgtagagc atctcaagat atttccaact atttgaattg gtaccaacaa 180
aaacccggca aagcacctaa actcctcatt tactatacat caagactcct ctccggcggt 240
ccatcacgat tctcaggctc cggctccggc acagatttca cactcactat ttctccctc 300
caaccagaag attttgcaac ctattactgt caacaaggcg atacactccc atacacattc 360
ggcggcggca caaaagttga aattaaacgt acggtggtg caccatctgt cttcatcttc 420
ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac 480
ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg aagggtggata acgccctcca atcgggtaac 540
tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc aaggacagca cctacagcct cagcagcacc 600
ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat 660
cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc ttcaacaggg gagagtgt 708
```

10 <210> 145  
<211> 449  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

15 <220>  
<223> Secuencia de anticuerpo humanizado

20 <400> 145

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
 1 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser 10 Val Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr  
 20 Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
 35 Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Lys Phe  
 50 Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr  
 65 Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 Ala Arg Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val  
 100 Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly  
 115 Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser  
 130 Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val  
 145 Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe  
 165 Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val  
 180 Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val  
 195 Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys  
 210 Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro  
 225 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser  
 245 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp  
 260 Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn  
 275 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val  
 290 Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu  
 305 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys  
 325 Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr  
 340 Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr  
 355 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu  
 370 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu  
 385 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys  
 405 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu  
 420 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 435 Lys

<210> 146  
 <211> 1347  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

5

<220>  
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 146

```

gaggTgcagc  tggTgcagag  cggcgccgag  gtaaaaaaac  caggagcaag  cgttaaagtt  60
tcttgtaaag  caagcggata  tacatttaca  gattacaaca  tgcattgggt  aagacaagcg  120
ccaggacaag  gattggaatg  gatgggCGaa  aTtaacccta  atagtggagg  agcaggctac  180
aatcaaaaat  tcaaagggag  agttacaatg  acaacagaca  caagcacttc  aacagcatat  240
atggaactgc  gatcacttag  aagcgacgat  acagctgtat  actattgcgc  acgacttggg  300
tatgatgata  tatatgatga  ctggtatttc  gatgtttggg  gccagggAAC  aacagttacc  360
gtctctagtg  cctccacca  gggcccatcg  gtcttcccc  tggcgccctg  ctccaggagc  420
acctccgaga  gcacagcggc  cctgggctgc  ctggtcaagg  actacttccc  cgaaccgggtg  480
acggTgtcgt  ggaactcagg  cgctctgacc  agcggcgtgc  acaccttccc  agctgtccta  540
cagTcctcag  gactctactc  cctcagcagc  gtggtgaccg  tgccctccag  caacttcggc  600
accagacct  acacctgcaa  cgtagatcac  aagccagca  acaccaaggt  ggacaagaca  660
gttgagcgca  aatgttTgt  cgagtGCCa  ccgtgccag  caccacctgt  ggcaggaccg  720
tcagtcttcc  tcttcccccc  aaaaccCaag  gacacctca  tgatctcccg  gaccctgag  780
gtcacgtgcg  tggTggtgga  cgtgagccac  gaagaccCG  aggtccagtt  caactggtac  840
gtggacggcg  tggaggtgca  taatGCCaag  acaaagccac  gggaggagca  gttcaacagc  900
acgttccgtg  tggTcagcgt  cctcaccgtt  gtgcaccagg  actggctgaa  cggcaaggag  960
tacaagtGca  aggtctcaa  caaaggCctc  ccagcccca  tcgagaaaac  catctccaaa  1020
accaaaGGGc  agccccgaga  accacaggtg  tacaccctgc  cccatccccg  ggaggagatg  1080
accaagaacc  aggtcagcct  gacctgcctg  gtcaaaggct  tctaccccag  cgacatcgcc  1140
gtggagtggg  agagcaatgg  gcagccggag  acaactaca  agaccacacc  tcccatgctg  1200
gactccgagc  gctccttctt  cctctacagc  aagctcaccg  tggacaagag  caggtggcag  1260
caggGgaacg  tcttctcatg  ctccgtgatg  catgaggctc  tgcacaacca  ctacacgcag  1320
aagagcctct  ccctgtctcc  gggtaaa  1347
    
```

- 5 <210> 147
- <211> 468
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial

- 10 <220>
- <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 147

```

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

15

Glu Trp Met Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn  
 65 70 80  
 Gln Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser  
 85 90 95  
 Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val  
 100 105 110  
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr  
 115 120 125  
 Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser  
 130 135 140  
 Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr  
 145 150 155 160  
 Ser Glu Ser 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 Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr  
 210 215 220  
 Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val  
 225 230 235 240  
 Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val  
 245 250 255  
 Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu  
 260 265 270  
 Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser  
 275 280 285  
 His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu  
 290 295 300  
 Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr  
 305 310 315 320  
 Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn  
 325 330 335  
 Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro  
 340 345 350  
 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln  
 355 360 365  
 Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val  
 370 375 380  
 Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val  
 385 390 395 400  
 Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro  
 405 410 415  
 Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr  
 420 425 430  
 Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val  
 435 440 445  
 Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu  
 450 455 460  
 Ser Pro Gly Lys  
 465

<210> 148  
 <211> 1404  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

5

<400> 148

atggactgga cctggaggat cctcttcttg gtggcagcag ccacaggagc ccactccgag 60  
 gtgcagctgg tgcagagcgg cgccgaggta aaaaaaccag gagcaagcgt taaagtttct 120  
 tgtaaagcaa gcggatatac atttacagat tacaacatgc attgggtaag acaagcgcca 180  
 ggacaaggat tggaatggat gggcgaaatt aaccctaata gtggaggagc aggctacaat 240  
 caaaaattca aagggagagt tacaatgaca acagacacaa gcacttcaac agcatatata 300  
 gaactgcatg cacttagaag cgacgatata gctgtatact attgcgacag acttggggtat 360  
 gatgatatac atgatgactg gtatttcgat gtttggggcc agggaacaac agttaccgctc 420  
 tctagtgcct ccaccaaggg cccatcggtc ttccccctgg cgccctgctc caggagcacc 480

tccgagagca cagcggccct gggctgcctg gtcaaggact acttccccga accggtgacg 540  
 gtgtcgtgga actcaggcgc tctgaccagc ggcgtgcaca ccttcccagc tgtcctacag 600  
 tcctcaggac tctactccct cagcagcgtg gtgaccgtgc cctccagcaa cttcggcacc 660  
 cagacctaca cctgcaacgt agatcacaaag cccagcaaca ccaaggtgga caagacagtt 720  
 gagcgcaaat gttgtgtcga gtgcccaccg tgcccagcac cacctgtggc aggaccgtca 780  
 gtcttctctt tcccccaaa acccaaggac accctcatga tctcccggac ccctgaggtc 840  
 acgtgctggt tgggtggacgt gagccacgaa gaccccaggg tccagttaa ctggtacgtg 900  
 gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca aagccacggg aggagcagtt caacagcacg 960  
 ttccgtgtgg tcagcgtcct caccgtttgtg caccaggact ggctgaacgg caaggagtac 1020  
 aagtgcaagg tctccaacaa aggcctccca gcccccacatg agaaaacctt ctccaaaacc 1080  
 aaagggcagc cccgagaacc acaggtgtac accctgcccc catcccggga ggagatgacc 1140  
 aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggtc aaaggcttct accccagcga catcgccgtg 1200  
 gagtgggaga gcaatgggca gccggagaac aactacaaga ccacacctcc catgctggac 1260  
 tccgacggct ccttcttctc ctacagcaag ctcaccgtgg acaagagcag gtggcagcag 1320  
 gggaaacgtt tctcatgctc cgtgatgcat gaggctctgc acaaccacta cacgcagaag 1380  
 agcctctccc tgtctccggg taaa 1404

<210> 149  
 <211> 214  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

5

<400> 149

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

10

<210> 150  
 <211> 645  
 <212> ADN

<213> Mus musculus

<400> 150

5

```

gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc 60
atcagttgca gggcaagtca ggacattagc aattatttaa actggtttca gcagaaacca 120
gatggaactc ttaaactcct gatcttctac acatcaagat tacactcagg agttccatca 180
aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccattagcaa cctggagcaa 240
gaagatattg ccacttactt ttgccaacag ggtgatcgc ttcggtacac gttcgggggg 300
gggaccaagc tggaaataag acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat ctccccacca 360
tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 420
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 480
aacagttgga ctgattcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 540
    
```

```

ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 600
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gtttag 645
    
```

<210> 151

<211> 234

10

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 151

```

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

15

<210> 152

<211> 705

<212> ADN

20

<213> Mus musculus

<400> 152

ES 2 689 143 T3

```

atgatgtcct ctgctcagtt ccttgggtctc ctgttgctct gttttcaagg taccagatgt 60
gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc 120
atcagttgca gggcaagtca ggacattagc aattatttaa actggtttca gcagaaacca 180
gatggaactc ttaaactcct gatcttctac acatcaagat tacactcagg agttccatca 240
aggttcagtg gcagtgggtc tggaaacagat tattctctca ccattagcaa cctggagcaa 300
gaagatattg ccacttactt ttgccaaacag ggtgatcgc ttccgtacac gttcgggggg 360
gggaccaagc tggaaataag acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca 420
tccagtgagc agttaacatc tggagggtgcc tcagtcgtgt gcittctttaa caacttctac 480
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 540
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 600
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 660
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag 705

```

<210> 153  
 <211> 447  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
  
 <400> 153

5

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

10

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr  
 20 25 30  
 Asn Met His Trp Val Lys Gln Asn Gln Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile  
 35 40 45  
 Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Gly Tyr Asn Gln Lys Phe  
 50 55 60  
 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80  
 Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Arg Leu Val Tyr Asp Gly Ser Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Asp Val  
 100 105 110  
 Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro  
 115 120 125  
 Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser  
 130 135 140  
 Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val  
 145 150 155 160  
 Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe  
 165 170 175  
 Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr  
 180 185 190  
 Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala  
 195 200 205  
 His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp  
 210 215 220  
 Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val  
 225 230 235 240  
 Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr  
 245 250 255  
 Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu  
 260 265 270  
 Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln  
 275 280 285  
 Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser  
 290 295 300  
 Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys  
 305 310 315 320  
 Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile  
 325 330 335  
 Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro  
 340 345 350  
 Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met  
 355 360 365  
 Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn  
 370 375 380  
 Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr  
 385 390 395 400  
 Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn  
 405 410 415  
 Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu  
 420 425 430  
 His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys  
 435 440 445

- <210> 154
- <211> 1344
- <212> ADN
- <213> Mus musculus
- <400> 154

5

gagggtccagc tgcaacagtc tggacctgaa ctaatgaagc ctggggcttc agtgaagatg 60  
 tcctgcaagg cttctggata cacattcact gactacaaca tgcaactgggt gaaacagaac 120  
 caaggaaaga gcctagagtg gataggagaa attaaticta acagtgggtg tagtggctac 180  
 aaccaaaagt tcaaaggcaa ggccacattg actgtagaca agtcttccag cacagcctac 240  
 atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagattggtc 300  
 tacgatggca gctacgagga ctggtacttc gatgtctggg gcgcagggac cacggtcacc 360

gtctcctcag ccaaaacgac acccccatct gtctatccac tggcccctgg atctgctgcc 420  
 caaactaact ccatggtgac cctgggatgc ctggtcaagg gctatttccc tgagccagtg 480  
 acagtgacct ggaactctgg atccctgtcc agcgggtgtgc acaccttccc agctgtcctg 540  
 cagtctgacc tctacactct gagcagctca gtgactgtcc cctccagcac ctggcccagc 600  
 gagaccgtca cctgcaacgt tgcccaccg gccagcagca ccaaggtgga caagaaaatt 660  
 gtgcccaggg attgtggtg taagccttgc atatgtacag tcccagaagt atcatctgtc 720  
 ttcactcttc ccccaaagcc caaggatgtg ctcaccatta ctctgactcc taaggtcacg 780  
 tgtgttggtg tagacatcag caaggatgat cccgaggtcc agttcagctg grrttagat 840  
 gatgtggagg tgcacacagc tcagacgcaa ccccgggagg agcagttcaa cagcactttc 900  
 cgctcagtcg gtgaacttcc catcatgcac caggactggc tcaatggcaa ggagttcaaa 960  
 tgcaggggtca acagtgcagc tttccctgcc cccatcgaga aaaccatctc caaaaccaa 1020  
 ggcagaccga aggtccaca ggtgtacacc attccacctc ccaaggagca gatggccaag 1080  
 gataaagtca gtctgacctg catgataaca gacttcttcc ctgaagacat tactgtggag 1140  
 tggcagtgga atgggcagcc agcggagaac tacaagaaca ctgagcccat catggacaca 1200  
 gatggctctt acttcatcta cagcaagctc aatgtgcaga agagcaactg ggaggcagga 1260  
 aatactttca cctgctctgt gttacatgag ggcctgcaca accaccatac tgagaagagc 1320  
 ctctcccact ctcttggtaa atga 1344

- <210> 155
- <211> 466
- <212> PRT
- <213> Mus musculus
- <400> 155

5

Met Gly Trp Ser Trp Thr Phe Leu Phe Leu Leu Ser Gly Thr Ala Gly  
 1 Val Leu Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln 10 Ser Gly Pro Glu Leu Met Lys  
 20 Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe  
 35 Thr Asp Tyr Asn Met His Trp Val Lys Gln Asn Gln Gly Lys Ser Leu  
 50 Glu Trp Ile Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Gly Tyr Asn  
 65 Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser  
 85 Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val  
 100 Tyr Tyr Cys Ala Arg Leu Val Tyr Asp Gly Ser Tyr Glu Asp Trp Tyr  
 115 Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Lys  
 130 Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln  
 145 Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro  
 165 Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val  
 180 His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser  
 195 Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys  
 210 Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val  
 225 Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val  
 245 Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile  
 260 Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp  
 275 Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His  
 290 Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg  
 305 Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys  
 325 Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu  
 340

Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr  
 355 Thr Ile Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu  
 370 Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp  
 385 Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile  
 405 Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln  
 420 Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His  
 435 Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro  
 450 Gly Lys  
 465

<210> 156  
 <211> 1401  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

<400> 156

```

atgggatgga gctggacctt tctcttcctc ctgtcaggaa ctgcaggtgt cctctctgag 60
gtccagctgc aacagtctgg acctgaacta atgaagcctg gggcttcagt gaagatgtcc 120
tgcaaggctt ctggatacac attcactgac tacaacatgc actgggtgaa acagaaccaa 180
ggaaagagcc tagagtggat aggagaaatt aatcctaaca gtggtggttag tggctacaac 240
caaaagtcca aaggcaaggc cacattgact gtagacaagt cttccagcac agcctacatg 300
gagctccgca gcctgacatc tgaggactct gcagtctatt actgtgcaag attggtctac 360
gatggcagct acgaggactg gtacttcgat gtctggggcg cagggaccac ggtcaccgtc 420
tcctcagcca aaacgacacc cccatctgtc tatccactgg cccctggatc tgctgcccac 480
actaactcca tggtgaccct gggatgcctg gtcaagggct atttccctga gccagtgaca 540
gtgacctgga actctggatc cctgtccagc ggtgtgcaca ccttcccagc tgtcctgcag 600
tctgacctct acactctgag cagctcagtg actgtcccct ccagcacctg gcccagcgag 660
accgtcacct gcaacgrrgc ccaccggcc agcagacca aggtggacaa gaaaattgtg 720
cccagggatt gtggttgtaa gccttgcata tgtacagtcc cagaagtatc atctgtcttc 780
atcttcccc caaagcccaa ggatgtgctc accattactc tgactcctaa ggtcacgtgt 840
gtttgtggtag acatcagcaa ggatgatccc gaggtccagt tcagctgggt tgtagatgat 900
gtggagggtg acacagctca gacgcaacc cgggaggagc agttcaacag cactttccgc 960
tcagtcagtg aacttcccat catgcaccag gactggctca atggcaagga gttcaaatgc 1020
agggtaaca gtgcagcttt cctgcccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaggc 1080
agaccgaagg ctccacaggt gtacaccatt ccacctcca aggagcagat ggccaaggat 1140
aaagtcaatc tgacctgcat gataacagac ttcttccctg aagacattac tgtggagtgg 1200
cagtggaatg ggcagccagc ggagaactac aagaacactc agcccatcat ggacacagat 1260
ggctcttact tcactctacag caagctcaat gtgcagaaga gcaactggga ggcaggaaat 1320
actttcacct gctctgtgtt acatgagggc ctgcacaacc accatactga gaagagcctc 1380
tcccactctc ctggtaaatg a
    
```

5 <210> 157  
 <211> 214  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

10 <400> 157

```

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

          100           105           110
Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly
 115           120           125
Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile
 130           135           140
Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu
 145           150           155
Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser
 165           170           175
Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr
 180           185           190
Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser
 195           200           205
Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 210
    
```

<210> 158

ES 2 689 143 T3

<211> 642  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

5 <400> 158

```

gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc 60
atctggtgca gggcaagtca ggtcattacc aattatztat actggtatca gcagaaaacca 120
gatggaactt ttaaactcct gatctactac acatcaagat tacactcagg agtcccatca 180
aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccattagcaa cctggaacag 240
gaagatattg ccacttactt ttgccaacag ggtgatacgc ttccgtacac gttcggaggg 300
gggaccaagc tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca 360
tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtctgtg gcttcttgaa caacttctac 420
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 480
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 540
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 600
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gt 642
    
```

<210> 159  
 <211> 234  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

10

<400> 159

15

```

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

210  
 Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys  
 225 230 220

<210> 160  
 <211> 702  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

20

<400> 160

ES 2 689 143 T3

```

atgatgtcct ctgctcagtt ccttggctct ctgttgcct gttttcaagg taccagatgt 60
gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc 120
atctggtgca gggcaagtca ggtcattacc aattatttat actggtatca gcagaaacca 180
gatggaactt ttaaactcct gatctactac acatcaagat tacactcagg agtcccatca 240
aggttcagtg gcagtgggtc tggaaacagat tattctctca ccattagcaa cctggaacag 300
gaagatattg ccacttactt ttgccaacag ggtgatcgc ttcctgtacac gttcggagggg 360
gggaccaagc tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca 420
tccagtgagc agttaacatc tggagggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 480
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgctcctg 540
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 600
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 660
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gt 702

```

<210> 161  
 <211> 447  
 5 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 161

```

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Met Lys Pro Gly Ala
 1          5          10          15
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
          20          25          30
Asn Met His Trp Met Lys Gln Asn Gln Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
          35          40          45
Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Gln Phe
          50          55          60
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Arg Thr Ala Tyr
          65          70          75          80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
          85          90          95
Ala Arg Leu Gly Tyr Val Gly Asn Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Asp Val
          100          105          110
Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro
          115          120          125
Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser
          130          135          140
Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val
          145          150          155          160
Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe
          165          170          175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr
          180          185          190
Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala
          195          200          205
His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp
          210          215          220
Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val
          225          230          235          240
Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr
          245          250          255
Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu
          260          265          270
Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln
          275          280          285
Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser
          290          295          300

```

10

Glu	Leu	Pro	Ile	Met	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Phe	Lys
305					310					315					320
Cys	Arg	Val	Asn	Ser	Ala	Ala	Phe	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile
			325						330					335	
Ser	Lys	Thr	Lys	Gly	Arg	Pro	Lys	Ala	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Ile	Pro
			340					345					350		
Pro	Pro	Lys	Glu	Gln	Met	Ala	Lys	Asp	Lys	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Met
		355					360					365			
Ile	Thr	Asp	Phe	Phe	Pro	Glu	Asp	Ile	Thr	Val	Glu	Trp	Gln	Trp	Asn
	370					375					380				
Gly	Gln	Pro	Ala	Glu	Asn	Tyr	Lys	Asn	Thr	Gln	Pro	Ile	Met	Asp	Thr
385					390					395					400
Asp	Gly	Ser	Tyr	Phe	Ile	Tyr	Ser	Lys	Leu	Asn	Val	Gln	Lys	Ser	Asn
				405					410					415	
Trp	Glu	Ala	Gly	Asn	Thr	Phe	Thr	Cys	Ser	Val	Leu	His	Glu	Gly	Leu
			420					425					430		
His	Asn	His	His	Thr	Glu	Lys	Ser	Leu	Ser	His	Ser	Pro	Gly	Lys	
		435					440						445		

<210> 162  
 <211> 1341  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

5

<400> 162

gagggtccagc	tgcaacagtc	tggacctgaa	ctaatgaagc	ctggggcttc	agtgaagatg	60
tcctgcaagg	cttctggata	cacattcact	gactacaaca	tgcactggat	gaagcagaac	120
caaggaaaga	gcctagaatg	gataggagaa	attaatccta	acagtgggtg	tgctggctac	180
aaccagcagt	tcaaaggcaa	ggccacattg	actgtagaca	agtcctccag	gacagcctac	240
atggagctcc	gcagcctgac	atctgaggac	tctgcagtct	attactgtgc	aagattgggc	300
tacgttggta	attacgagga	ctggctactc	gatgtctggg	gcgcagggac	cacggtcacc	360
gtctcctcag	ccaaaacgac	acccccatct	gtctatccac	tggccccctg	atctgctgcc	420
caaactaact	ccatggtgac	cctgggatgc	ctgggtcaagg	gctatttccc	tgagccagtg	480
acagtgacct	ggaactctgg	atcccctgtcc	agcgggtgtgc	acaccttccc	agctgtcctg	540
cagtctgacc	tctacactct	gagcagctca	gtgactgtcc	cctccagcac	ctggcccagc	600
gagaccgtca	cctgcaacgt	tgccaccctg	gccagcagca	ccaagggtgga	caagaaaatt	660
gtgcccaggg	attgtgggtg	taagccttgc	atatgtacag	tcccagaagt	atcatctgtc	720
ttcatcttcc	ccccaaagcc	caaggatgtg	ctcaccatta	ctctgactcc	taaggtcacg	780
tgtgttgtgg	tagacatcag	caaggatgat	cccgaggtcc	agttcagctg	gtttgtagat	840
gatgtggagg	tgcacacagc	tcagacgcaa	ccccgggagg	agcagttcaa	cagcactttc	900
cgctcagtca	gtgaacttcc	catcatgcac	caggactggc	tcaatggcaa	ggagttcaaa	960
tgcaagggtca	acagtgcagc	tttccctgcc	cccatcgaga	aaaccatctc	caaaaccaa	1020
ggcagaccga	aggctccaca	ggtgtacacc	attccacctc	ccaaggagca	gatggccaag	1080
gataaagtca	gtctgacctg	catgataaca	gacttcttcc	ctgaagacat	tactgtggag	1140
tggcagtggg	atgggcagcc	agcggagaac	tacaagaaca	ctcagcccat	catggacaca	1200
gatggctctt	acttcatcta	cagcaagctc	aatgtgcaga	agagcaactg	ggaggcagga	1260
aatactttca	cctgctctgt	gttacatgag	ggcctgcaca	accaccatac	tgagaagagc	1320
ctctcccact	ctcctggtaa	a				1341

10

<210> 163  
 <211> 466  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

15

<400> 163

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

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val  
100 105 110  
Tyr Tyr Cys Ala Arg Leu Gly Tyr Val Gly Asn Tyr Glu Asp Trp Tyr  
115 120 125  
Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Lys  
130 135 140  
Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln  
145 150 155 160  
Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro  
165 170 175  
Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val  
180 185 190  
His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser  
195 200 205  
Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys  
210 215 220  
Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val  
225 230 235 240  
Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val  
245 250 255  
Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile  
260 265 270  
Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp  
275 280 285  
Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His  
290 295 300  
Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg  
305 310 315 320  
Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys  
325 330 335  
Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu  
340 345 350  
Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr  
355 360 365  
Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu  
370 375 380  
Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp  
385 390 395 400  
Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile  
405 410 415  
Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln  
420 425 430  
Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His  
435 440 445  
Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro  
450 455 460  
Gly Lys  
465

- <210> 164
- <211> 1398
- <212> ADN
- <213> Mus musculus

<400> 164

```

atgggatgga gctggacctt tctcttccct ctgtcaggaa ctgcaggtgt cctctctgag 60
gtccagctgc aacagtctgg acctgaacta atgaagcctg gggcttcagt gaagatgtcc 120
tgcaaggcct ctggatacac attcaactgac tacaacatgc actggatgaa gcagaaccaa 180
ggaaagagcc tagaatggat aggagaaaatt aatcctaaca gtggtggtgc tggctacaac 240
cagcagttca aaggcaaggc cacattgact gtagacaagt cctccaggac agcctacatg 300
gagctccgca gcctgacatc tgaggactct gcagtctatt actgtgcaag attgggctac 360
gttggttaatt acgaggactg gtacttcgat gtctggggcg cagggaccac ggtcaccgtc 420
tcctcagcca aaacgacacc cccatctgtc tatccactgg cccctggatc tgctgcccaa 480
actaactcca tgggtgaccct gggatgcctg gtcaagggtt atttccctga gccagtgaca 540
gtgacctgga actctggatc cctgtccagc ggtgtgcaca ccttcccagc tgctctgcag 600
tctgacctct acactctgag cagctcagtg actgtcccct ccagcacctg gccagcgag 660
accgtcacct gcaacgttgc ccacccggcc agcagacca aggtggacaa gaaaattgtg 720

```

```

cccagggatt gtggttgtaa gccttgcata tgtacagtcc cagaagtatc atctgtcttc 780
atcttcccc caaagcccaa ggatgtgctc accattactc tgactcctaa ggtcacgtgt 840
gttgtggtag acatcagcaa ggatgatccc gaggtccagt tcagctggtt ttagatgat 900
gtggaggtgc acacagctca gacgcaaccc cgggaggagc agttcaacag cactttccgc 960
tcagtcagtg aacttcccat catgcaccag gactggctca atggcaagga gttcaaatgc 1020
agggtaaca gtgcagcttt cctgcccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaaggc 1080
agaccgaagg ctccacaggt gtacaccatt ccacctcca aggagcagat ggccaaggat 1140
aaagtcagtc tgacctgcat gataacagac ttcttccctg aagacattac tgtggagtgg 1200
cagtggaatg ggcagccagc ggagaactac aagaacactc agcccacatc ggacacagat 1260
ggctcttact tcattctacag caagctcaat gtgcagaaga gcaactggga ggcaggaat 1320
actttcacct gctctgtgtt acatgagggc ctgcacaacc accatactga gaagagcctc 1380
tcccactctc ctggtaaa

```

5 <210> 165  
 <211> 214  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

10 <400> 165

```

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

```

<210> 166  
 <211> 645  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

5 <400> 166

```

gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagggtctcc 60
atcagttgca gggcaagtca agacattagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca 120
gatggaactt ttaaaactcct tatcttctac acatcaagat tactctcagg agtcccatca 180
aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccatttaca cctggagcaa 240
gaagattttg ccacttactt ttgccaacag ggagatacgc ttccgtacac tttcggaggg 300
gggacaaac tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca 360
tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 420
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 480
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcagc 540
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 600
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag 645
    
```

10 <210> 167  
 <211> 234  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

15 <400> 167

```

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

<210> 168  
 <211> 705  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

20 <400> 168

25 <400> 168

ES 2 689 143 T3

```

atgatgtcct ctgctcagtt ccttggtctc ctggtgctct gttttcaagg taccagatgt 60
gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagggctctcc 120
atcagttgca gggcaagtca agacattagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca 180
gatggaactt ttaaacctct tatcttctac acatcaagat tactctcagg agtcccatca 240
aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccatttaca cctggagcaa 300
gaagattttg ccacttactt ttgccaacag ggagatacgc ttccgtacac tttcggaggg 360
gggaccaaac tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca 420
tccagtgagc agttaacatc tggagggtgc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 480
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 540
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 600
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 660
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag 705

```

<210> 169  
 <211> 447  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

5

<400> 169

```

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Met Lys Pro Gly Ala
 1          5          10
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20
Asn Met His Trp Val Lys Gln Asn Gln Gly Lys Thr Leu Asp Trp Ile
 35          40          45

```

10

Gly	Glu	Ile	Asn	Pro	Asn	Ser	Gly	Gly	Ala	Gly	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe
	50					55					60				
Lys	Gly	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Ser	Thr	Thr	Ala	Tyr
65					70					75					80
Met	Glu	Leu	Arg	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Ala	Arg	Leu	Gly	Tyr	Asp	Asp	Ile	Tyr	Asp	Asp	Trp	Tyr	Phe	Asp	Val
			100					105					110		
Trp	Gly	Ala	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Lys	Thr	Thr	Pro
		115					120					125			
Pro	Ser	Val	Tyr	Pro	Leu	Ala	Pro	Gly	Ser	Ala	Ala	Gln	Thr	Asn	Ser
	130					135					140				
Met	Val	Thr	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val
145					150					155					160
Thr	Val	Thr	Trp	Asn	Ser	Gly	Ser	Leu	Ser	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe
				165					170					175	
Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Asp	Leu	Tyr	Thr	Leu	Ser	Ser	Ser	Val	Thr
			180					185					190		
Val	Pro	Ser	Ser	Thr	Trp	Pro	Ser	Glu	Thr	Val	Thr	Cys	Asn	Val	Ala
		195					200					205			
His	Pro	Ala	Ser	Ser	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Ile	Val	Pro	Arg	Asp
	210					215					220				
Cys	Gly	Cys	Lys	Pro	Cys	Ile	Cys	Thr	Val	Pro	Glu	Val	Ser	Ser	Val
225					230					235					240
Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Val	Leu	Thr	Ile	Thr	Leu	Thr
				245					250					255	
Pro	Lys	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Ile	Ser	Lys	Asp	Asp	Pro	Glu
			260					265					270		
Val	Gln	Phe	Ser	Trp	Phe	Val	Asp	Asp	Val	Glu	Val	His	Thr	Ala	Gln
		275					280					285			
Thr	Gln	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Phe	Arg	Ser	Val	Ser
	290					295					300				
Glu	Leu	Pro	Ile	Met	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Phe	Lys
305					310					315					320
Cys	Arg	Val	Asn	Ser	Ala	Ala	Phe	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile
				325					330					335	
Ser	Lys	Thr	Lys	Gly	Arg	Pro	Lys	Ala	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Ile	Pro
			340					345					350		
Pro	Pro	Lys	Glu	Gln	Met	Ala	Lys	Asp	Lys	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Met
		355					360					365			
Ile	Thr	Asp	Phe	Phe	Pro	Glu	Asp	Ile	Thr	Val	Glu	Trp	Gln	Trp	Asn
	370					375					380				
Gly	Gln	Pro	Ala	Glu	Asn	Tyr	Lys	Asn	Thr	Gln	Pro	Ile	Met	Asp	Thr
385					390					395					400
Asp	Gly	Ser	Tyr	Phe	Ile	Tyr	Ser	Lys	Leu	Asn	Val	Gln	Lys	Ser	Asn
				405					410					415	
Trp	Glu	Ala	Gly	Asn	Thr	Phe	Thr	Cys	Ser	Val	Leu	His	Glu	Gly	Leu
			420					425					430		
His	Asn	His	His	Thr	Glu	Lys	Ser	Leu	Ser	His	Ser	Pro	Gly	Lys	
		435					440					445			

<210> 170  
 <211> 1344  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

5

<400> 170

```

gagggtccaac tgcaacagtc tggacctgaa ctaatgaagc ctggggcttc agtgaagatg 60
tcctgcaagg cttctggata tacattcact gactacaaca tgcactgggt gaagcagaac 120
caaggaaaga ccctagactg gataggagaa attaatccta acagtgggtg tgctggctac 180
aaccagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccac cacagcctac 240
atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagattggggc 300
tacgatgata tctacgacga ctggtacttc gatgtctggg gcgcagggac cacggtcacc 360
gtctcctcag ccaaaacgac acccccatct gtctatccac tggcccctgg atctgctgcc 420
caaactaact ccatggtgac cctgggatgc ctggtcaagg gctatttccc tgagccagtg 480
acagtgacct ggaactctgg atccctgtcc agcgggtgtc acaccttccc agctgtcctg 540
cagtctgacc tctacactct gagcagctca gtgactgtcc cctccagcac ctggcccagc 600

```

```

gagaccgtca cctgcaacgt tgcccacccg gccagcagca ccaaggtgga caagaaaatt 660
gtgcccaggg attgtggtg taagccttgc atatgtacag tcccagaagt atcatctgtc 720
ttcatcttcc ccccaaagcc caaggatgtg ctcaccatta ctctgactcc taaggtcacg 780
tgtgttgtgg tagacatcag caaggatgat cccgagggtcc agttcagctg gttttagat 840
gatgtggagg tgcacacagc tcagacgcaa ccccgggagg agcagttcaa cagcactttc 900
cgctcagtca gtgaacttcc catcatgcac caggactggc tcaatggcaa ggagttcaaa 960
tgcaggggtca acagtgcagc tttccctgcc cccatcgaga aaaccatctc caaaaccaa 1020
ggcagaccga aggctccaca ggtgtacacc attccacctc ccaaggagca gatggccaag 1080
gataaagtca gtctgacctg catgataaca gacttcttcc ctgaagacat tactgtggag 1140
tggcagtgga atgggcagcc agcggagaac tacaagaaca ctcagcccat catggacaca 1200
gatggctctt acttcatcta cagcaagctc aatgtgcaga agagcaactg ggaggcagga 1260
aatactttca cctgctctgt gttacatgag ggctgcaca accaccatac tgagaagagc 1320
ctctccact ctctggtaa atga 1344

```

<210> 171  
 <211> 466  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
  
 <400> 171

5

Met Gly Trp Ser Trp Thr Phe Leu Phe Leu Leu Ser Gly Thr Ala Gly  
 1 Val Leu Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Met Lys  
 20 25 30  
 Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe  
 35 40 45  
 Thr Asp Tyr Asn Met His Trp Val Lys Gln Asn Gln Gly Lys Thr Leu  
 50 55 60  
 Asp Trp Ile Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn  
 65 70 75 80  
 Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Thr  
 85 90 95  
 Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val  
 100 105 110  
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Trp Tyr  
 115 120 125  
 Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Lys  
 130 135 140  
 Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln  
 145 150 155 160  
 Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro  
 165 170 175 180  
 Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val  
 185 190 200  
 His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser  
 195 205 210  
 Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys  
 215 220 225 230  
 Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val  
 235 240 245 250 255  
 Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val  
 255 260 265 270 275  
 Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile  
 275 280 285 290 295  
 Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp  
 295 300 305 310 315  
 Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His  
 315 320 325 330 335  
 Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg  
 335 340 345 350 355  
 Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys  
 355 360 365 370 375  
 Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu  
 370 375 380 385 390  
 Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr  
 385 390 395 400 405  
 Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu  
 395 400 405 410 415  
 Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp  
 395 400 405 410 415  
 Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile  
 410 415 420 425 430 435  
 Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln  
 420 425 430 435 440 445  
 Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His  
 435 440 445 450 455 460  
 Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro  
 450 455 460 465  
 Gly Lys

<210> 172  
 <211> 1401  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

<400> 172

```

atgggatgga gctggacctt tctcttcctc ctgtcaggaa ctgcaggtgt cctctctgag 60
gtccaactgc aacagtctgg acctgaacta atgaagcctg gggcttcagt gaagatgtcc 120
tgcaaggctt ctggatatac attcactgac tacaacatgc actgggtgaa gcagaaccaa 180
ggaaagaccc tagactggat aggagaaatt aatcctaaca gtggtggtgc tggctacaac 240
cagaagttca agggcaaggc cacattgact gtagacaagt cctccaccac agcctacatg 300
gagctccgca gcctgacatc tgaggactct gcagtctatt actgtgcaag attgggctac 360
gatgatattc acgacgactg gtacttcgat gtctggggcg cagggaccac ggtcaccgtc 420
tcctcagcca aaacgacacc cccatctgtc tatccactgg cccctggatc tgctgcccaa 480
actaactcca tggtgaccct gggatgcctg gtcaagggct atttccctga gccagtgaca 540
gtgacctgga actctggatc cctgtccagc ggtgtgcaca ccttcccagc tgtcctgcag 600
tctgacctct acactctgag cagctcagtg actgtcccct ccagcacctg gcccagcgag 660
accgtcacct gcaacggtgc ccaccggcc agcagcacca aggtggacaa gaaaattgtg 720
cccagggatt gtggttghta gccttgcata tgtacagtcc cagaagtatc atctgtcttc 780
atcttcccc caaagcccaa ggatgtgctc accattactc tgactcctaa ggtcacgtgt 840
gttgtggtag acatcagcaa ggatgatccc gaggtccagt tcagctgggt tgtagatgat 900
gtggaggtgc acacagctca gacgcaacc cgggaggagc agttcaacag cactttccgc 960
tcagtcagtg aacttcccat catgcaccag gactggctca atggcaagga gttcaaatgc 1020
agggtaaca gtgcagcttt cctgcccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaggc 1080
agaccgaagg ctccacaggt gtacaccatt ccacctcca aggagcagat ggccaaggat 1140
aaagtcagtc tgacctgcat gataacagac ttcttccctg aagacattac tgtggagtgg 1200
cagtggaatg ggcagccagc ggagaactac aagaacactc agccatcat ggacacagat 1260
ggctcttact tcatctacag caagctcaat gtgcagaaga gcaactggga ggcaggaat 1320
actttcacct gctctgtgrr acatgagggc ctgcacaacc accatactga gaagagcctc 1380
tcccactctc ctggtaaatg a
    
```

5 <210> 173  
 <211> 214  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

10 <400> 173

```

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

          130          135          140
Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu
 145          150          155          160
Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser
          165          170          175
Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr
          180          185          190
Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser
 195          200          205
Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 210
    
```

<210> 174  
 <211> 642  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

5 <400> 174

```

gatatccaga tgacacagat tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagggctctcc 60
atcagttgca gggcaagtca agacattagc aattatttaa attggtatca gcagaaacca 120
gatggaactt ttaaactcct tatcttctac acatcaagat tattttcagg agtcccatca 180
aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccatttaca cctggagcaa 240
gaagattttg ccacttactt ttgccaacag ggagatacgc ttccgtacac ttccggaggg 300
gggaccaagg tggaataaaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca 360
tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 420
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaa tggcgtcctg 480
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 540
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 600
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gt 642
    
```

10 <210> 175  
 <211> 234  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

15 <400> 175

```

Met Met Ser Ser Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Leu Leu Cys Phe Gln
 1      5
Gly Thr Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ile Thr Ser Ser Leu Ser
      20
Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp
      35
Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Phe
 50
Lys Leu Leu Ile Phe Tyr Thr Ser Arg Leu Phe Ser Gly Val Pro Ser
 65
Arg Phe ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Tyr
      85
Asn Leu Glu Gln Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp
 100
Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 115
Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln
 130
Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr
 145
Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln
      165
Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
      180
Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg
 195
His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro
 210
Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 225
      230
    
```

20 <210> 176  
 <211> 702  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

25 <400> 176

```

atgatgtcct ctgctcagtt ccttggcttc ctgttgctct gttttcaagg taccagatgt 60
gatatccaga tgacacagat tacatcctcc ctctgggaga cagggctctcc 120
atcagttgca gggcaagtca agacattagc aattatttaa attggtatca gcagaaacca 180
gatggaactt ttaaactcct tatcttctac acatcaagat tattttcagg agtcccatca 240
aggttcagtg gcagtgggtc tggaaacagat tattctctca ccatttaca cctggagcaa 300
gaagattttg ccacttactt ttgccaacag ggagatacgc ticcgtacac tttcggaggg 360
gggaccaagg tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca 420
tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttctttaa caacttctac 480
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 540
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcag 600
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 660
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gt 702
    
```

<210> 177  
 <211> 450  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
  
 <400> 177

5

```

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Met Lys Pro Gly Thr
 1          5          10          15
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
          20          25          30
Asn Met His Trp Val Lys Gln Thr Gln Gly Lys Thr Leu Glu Trp Ile
          35          40          45
Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Lys Phe
 50          55          60
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Thr Thr Ala Tyr
 65          70          75          80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
          85          90          95
Ala Lys Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val
 100          105          110
Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Ala
 115          120          125
Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser
 130          135          140
Ser Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val
 145          150          155          160
Thr Leu Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Asp Val His Thr Phe
          165          170          175
Pro Ala Leu Leu Gln Ser Gly Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr
          180          185          190
Val Thr Thr Trp Pro Ser Gln Thr Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro
 195          200          205
Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg Gly Ser Pro
 210          215          220
Thr His Lys Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly
 225          230          235          240
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile
          245          250          255
Ser Leu Ser Pro Met Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp
          260          265          270
Asp Pro Asp Val His Val Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His
          275          280          285
Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Ile Arg
          290          295          300
Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys
 305          310          315          320
Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
          325          330          335
    
```

10

ES 2 689 143 T3

Arg	Thr	Ile	Ser	Lys	Pro	Lys	Gly	Pro	Val	Arg	Ala	Pro	Gln	Val	Tyr
			340					345					350		
Val	Leu	Pro	Pro	Pro	Glu	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Lys	Gln	Val	Thr	Leu
		355					360					365			
Thr	Cys	Met	Ile	Thr	Asp	Phe	Met	Pro	Glu	Asp	Ile	Tyr	Val	Glu	Trp
	370					375					380				
Thr	Asn	Asn	Gly	Gln	Thr	Glu	Leu	Asn	Tyr	Lys	Asn	Thr	Glu	Pro	Val
385					390					395					400
Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Tyr	Phe	Met	Tyr	Ser	Lys	Leu	Arg	Val	Glu
				405					410					415	
Lys	Lys	Asn	Trp	Val	Glu	Arg	Asn	Ser	Tyr	Ser	Cys	Ser	Val	Val	His
		420						425					430		
Glu	Gly	Leu	His	Asn	His	His	Thr	Thr	Lys	Ser	Phe	Ser	Arg	Thr	Pro
		435					440					445			
Gly	Lys														
	450														

<210> 178  
 <211> 1350  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

5

<400> 178

```

gagggtccaac tgcaacagtc tggacctgaa ctaatgaagc ctgggacttc agtgaagatg 60
tcctgcaagg cttctggata tacattcact gactacaaca tgcactgggt gaagcagacc 120
caaggaaaga ccctagagtg gataggagaa attaatccta acagtgggtg tgctggctac 180
aaccagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccac cacagcctac 240
atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aaaattgggc 300
tacgatgata tctacgacga ctggtatttc gatgtctggg gcgcagggac cacggtcacc 360
gtctctcag ccaaaacaac agccccatcg gtctatccac tggccccgtg gtgtggagat 420
acaactggct cctcggtgac tctaggatgc ctgggtcaagg gttatttccc tgagccagtg 480
accttgacct ggaactctgg atccctgtcc agtgatgtgc acaccttccc agctctcctg 540
cagctctggcc tctacaccct cagcagctca gtgactgtaa ccacctggcc cagccagacc 600
atcacctgca atgtggccca cccggcaagc agcaccaaag tggacaagaa aattgagccc 660
agagggctcc caacacataa accctgtcct ccatgcccag ctctaacct cttgggtgga 720
ccatccgtct tcattctccc tccaaagatc aaggatgtac tcatgatctc cctgagcccc 780
atggtcacgt gtgtggtggt ggatgtgagc gaggatgacc cagatgtcca tgtcagctgg 840
ttcgtgaaca acgtggaagt acacacagct cagacacaaa cccatagaga ggattacaac 900
agtactatcc gggtggtcag tgcctcccc atccagcacc aggactggat gagtggcaag 960
gagttcaaat gcaaggtcaa caacaaagcc ctcccagcgc ccatcgagag aaccatctca 1020
aaacccaaag ggccagtaag agctccacag gtatatgtct tgcctccacc agaagaagag 1080
atgactaaga aacaggtcac tctgacctgc atgatcacag acttcatgcc tgaagacatt 1140
tacgtggagt ggaccaacaa cgggcaacaa gagctaaact acaagaacac tgaaccagtc 1200
ctggactctg atggttctta cticattgtac agcaagctga gagtggaaaa gaagaactgg 1260
gtggaaagaa atagctactc ctgttcagtg gtcccagagg gtctgcacaa tcaccacacg 1320
actaagagct tctcccggac tccgggtaaa 1350
    
```

10

<210> 179  
 <211> 469  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

15

<400> 179

Met Gly Trp Ser Trp Thr Phe Leu Phe Leu Leu Ser Gly Thr Ala Gly  
 1 Val Leu Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Met Lys  
 20 Pro Gly Thr Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe  
 35 Thr Asp Tyr Asn Met His Trp Val Lys Gln Thr Gln Gly Lys Thr Leu  
 50 Glu Trp Ile Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn  
 65 Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Thr  
 80 Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val  
 100

Tyr Tyr Cys Ala Lys Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr  
 115 Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Lys  
 130 Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr  
 145 Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro  
 165 Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Asp Val  
 180 His Thr Phe Pro Ala Leu Leu Gln Ser Gly Leu Tyr Thr Leu Ser Ser  
 195 Ser Val Thr Val Thr Thr Trp Pro Ser Gln Thr Ile Thr Cys Asn Val  
 210 Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg  
 225 Gly Ser Pro Thr His Lys Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Asn Leu  
 245 Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val  
 260 Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Met Val Thr Cys Val Val Val Asp Val  
 275 Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val His Val Ser Trp Phe Val Asn Asn Val  
 290 Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser  
 305 Thr Ile Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met  
 325 Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Ala Leu Pro Ala  
 340 Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Pro Val Arg Ala Pro  
 355 Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln  
 370 Val Thr Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr  
 385 Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Gln Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr  
 405 Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu  
 420 Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser  
 435 Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser  
 450 Arg Thr Pro Gly Lys  
 465

- <210> 180
- <211> 1407
- <212> ADN
- <213> Mus musculus

<400> 180

```

atgggatgga gctggacctt tctcttctc ctgtcaggaa ctgcaggtgt cctctctgag 60
gtccaactgc aacagtctgg acctgaacta atgaagcctg ggacttcagt gaagatgtcc 120
tgcaaggctt ctggatatac attcactgac tacaacatgc actgggtgaa gcagacccaa 180
ggaaagacc tagagtggat aggagaaatt aatcctaaca gtggtggtgc tggctacaac 240
cagaagtca agggcaaggc cacattgact gtagacaagt cctccaccac agcctacatg 300
gagctccgca gcctgacatc tgaggactct gcagtctatt actgtgcaaa attgggctac 360
gatgatctct acgacgactg gtatttcgat gtctggggcg cagggaccac ggtcaccgtc 420
tcctcagcca aaacaacagc cccatcggtc tatccactgg cccctgtgtg tggagataca 480
actggctcct cggtgactct aggatgcctg gtcaagggtt atttccctga gccagtgacc 540
ttgacctgga actctggatc cctgtccagt gatgtgcaca ccttcccagc tctcctgcag 600
tctggcctct acaccctcag cagctcagtg actgtaacca cctggcccag ccagaccatc 660
acctgcaatg tgcgccaccc ggcaagcagc accaaagtgg acaagaaaat tgagcccaga 720
gggtcccaa cacataaacc ctgtcctcca tgcccagctc ctaacctctt ggggtggacca 780
tccgtcttca tcttccctcc aaagatcaag gatgtactca tgatctcctt gagccccatg 840
    
```

```

gtcacgtgtg tgggtggtgga tgtgagcgag gatgacccag atgtccatgt cagctgggttc 900
gtgaacaacg tggaaagtaca cacagctcag acacaaacc atagagagga ttacaacagt 960
actatccggg tggtcagtgc cctccccatc cagcaccagg actggatgag tggcaaggag 1020
ttcaaatgca aggtcaacaa caaagccctc ccagcgccca tcgagagaac catctcaaaa 1080
cccaaagggc cagtaagagc tccacaggta tatgtcttgc ctccaccaga agaagagatg 1140
actaagaaac aggtcactct gacctgcatg atcacagact tcatgcctga agacatttac 1200
gtggagtgga ccaacaacgg gcaaacagag ctaaactaca agaactactga accagtcctg 1260
gactctgatg gttcttactt catgtacagc aagctgagag tggaaaagaa gaactgggtg 1320
gaaagaaata gtactcctg ttcagtggtc cagcaggggtc tgcacaatca ccacacgact 1380
aagagcttct cccggactcc gggtaaa
    
```

- 5 <210> 181
- <211> 214
- <212> PRT
- <213> Mus musculus

10 <400> 181

```

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

<210> 182

ES 2 689 143 T3

<211> 645  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

5 <400> 182

```

gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagggtctcc 60
atcagttgca gggcaagtca agacattagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca 120
gatggaactt ttaaactcct tatcttctac acatcaagat tactctcagg agtcccatca 180
aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccatttaca cctggagcaa 240
gaagattttg ccacttactt ttgccaacag ggagatacgc ttccgtacac tttcggaggg 300
gggaccaaac tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacta 360
tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 420
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 480
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcagc 540
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 600
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag 645
    
```

<210> 183  
 <211> 234  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

10

<400> 183

15

```

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

<210> 184  
 <211> 705  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

20

<400> 184

ES 2 689 143 T3

```

atgatgtcct ctgctcagtt ccttggtctc ctgttgctct gtttcaagg taccagatgt 60
gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagggtctcc 120
atcagttgca gggcaagtca agacattagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca 180
gatggaactt ttaaactcct tatcttctac acatcaagat tactctcagg agtcccatca 240
aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccatttaca cctggagcaa 300
gaagattttg ccacttactt ttgccaacag ggagatacgc ttccgtacac tttcggaggg 360
gggaccaaac tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat ctteccacta 420
tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 480
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 540
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 600
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 660
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag 705

```

<210> 185

<211> 447

5 <212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 185

Glu 1	Val	Gln	Leu	Gln 5	Gln	Ser	Gly	Pro	Glu 10	Leu	Met	Lys	Pro	Gly 15	Ala
Ser	Val	Lys	Met 20	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser 25	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr 30	Asp	Tyr
Asn	Met	His 35	Trp	Val	Lys	Gln	Asn 40	Gln	Gly	Lys	Thr	Leu 45	Glu	Trp	Ile
Gly	Glu 50	Ile	Asn	Pro	Asn	Ser 55	Gly	Gly	Ala	Gly	Tyr 60	Asn	Gln	Lys	Phe
Lys 65	Gly	Lys	Ala	Thr	Leu 70	Thr	Val	Asp	Lys	Ser 75	Ser	Thr	Thr	Ala	Tyr 80
Met	Glu	Leu	Arg	Ser 85	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp 90	Ser	Ala	Val	Tyr	Tyr 95	Cys
Ala	Arg	Leu	Gly 100	Tyr	Asp	Asp	Ile	Tyr 105	Asp	Asp	Trp	Tyr	Phe 110	Asp	Val
Trp	Gly	Ala 115	Gly	Thr	Thr	Val	Thr 120	Val	Ser	Ser	Ala	Lys 125	Thr	Thr	Pro
Pro	Ser 130	Val	Tyr	Pro	Leu	Ala 135	Pro	Gly	Ser	Ala	Ala 140	Gln	Thr	Asn	Ser
Met 145	Val	Thr	Leu	Gly	Cys 150	Leu	Val	Lys	Gly	Tyr 155	Phe	Pro	Glu	Pro	Val 160
Thr	Val	Thr	Trp	Asn 165	Ser	Gly	Ser	Leu	Ser 170	Ser	Gly	Val	His	Thr 175	Phe
Pro	Ala	Val	Leu 180	Gln	Ser	Asp	Leu	Tyr 185	Thr	Leu	Ser	Ser	Ser	Ser 190	Val
Val	Pro	Ser 195	Thr	Trp	Pro	Ser	Glu	Thr	Val	Thr	Cys 205	Asn	Val	Ala	
His	Pro 210	Ala	Ser	Ser	Thr	Lys 215	Val	Asp	Lys	Lys	Ile 220	Val	Pro	Arg	Asp
Cys 225	Gly	Cys	Lys	Pro	Cys 230	Ile	Cys	Thr	Val	Pro	Glu	Val	Ser	Ser	Val 240
Phe	Ile	Phe	Pro	Pro 245	Lys	Pro	Lys	Asp	Val 250	Leu	Thr	Ile	Thr	Leu 255	Thr
Pro	Lys	Val	Thr 260	Cys	Val	Val	Val	Asp 265	Ile	Ser	Lys	Asp	Asp 270	Pro	Glu
Val	Gln	Phe 275	Ser	Trp	Phe	Val	Asp 280	Asp	Val	Glu	Val	His 285	Thr	Ala	Gln
Thr	Gln 290	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln 295	Phe	Asn	Ser	Thr	Phe 300	Arg	Ser	Val	Ser
Glu 305	Leu	Pro	Ile	Met	His 310	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn 315	Gly	Lys	Glu	Phe	Lys 320
Cys	Arg	Val	Asn	Ser 325	Ala	Ala	Phe	Pro	Ala 330	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr 335	Ile
Ser	Lys	Thr	Lys 340	Gly	Arg	Pro	Lys	Ala 345	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr 350	Ile	Pro
Pro	Pro	Lys 355	Glu	Gln	Met	Ala	Lys 360	Asp	Lys	Val	Ser	Leu 365	Thr	Cys	Met
Ile	Thr 370	Asp	Phe	Phe	Pro	Glu 375	Asp	Ile	Thr	Val	Glu 380	Trp	Gln	Trp	Asn
Gly 385	Gln	Pro	Ala	Glu	Asn 390	Tyr	Lys	Asn	Thr	Gln 395	Pro	Ile	Met	Asp	Thr 400
Asp	Gly	Ser	Tyr	Phe 405	Ile	Tyr	Ser	Lys	Leu 410	Asn	Val	Gln	Lys	Ser 415	Asn
Trp	Glu	Ala	Gly 420	Asn	Thr	Phe	Thr	Cys 425	Ser	Val	Leu	His	Glu 430	Gly	Leu
His	Asn	His 435	His	Thr	Glu	Lys	Ser 440	Leu	Ser	His	Ser	Pro	Gly	Lys	

<210> 186  
 <211> 1344  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

5

<400> 186

```

gaggccaac tgcaacagtc tggacctgaa ctaatgaagc ctggggcttc agtgaagatg 60
tcctgcaagg cttctggata tacattcact gactacaaca tgcactgggt gaagcagaac 120
caaggaaaga ccctagaatg gataggagaa attaatccta acagtgggtg tgctggctac 180
aaccagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccac cacagcctac 240
atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagattgggc 300
tacgatgata tctacgacga ctgggtacttc gatgtctggg gcgcagggac cacggtcacc 360
gtctcctcag ccaaaacgac acccccatct gtctatccac tggcccctgg atctgctgcc 420
caactaact ccatggtgac cctgggatgc ctggtcaagg gctatttccc tgagccagtg 480
acagtgacct ggaactctgg atccctgtcc agcgggtgtc acaccttccc agctgtcctg 540
cagctgacc tctacactct gagcagctca gtgactgtcc cctccagcac ctggcccagc 600
gagaccgtca cctgcaacgt tggccacccg gccagcagca ccaaggtgga caagaaaatt 660
gtgccagggt attgtggttg taagccttgc atatgtacag tcccagaagt atcatctgtc 720

```

```

ttcatcttcc ccccaaagcc caaggatgtg ctaccatta ctctgactcc taaggtcacg 780
tgtgttgggg tagacatcag caaggatgat cccgaggtcc agttcagctg gtttgtagat 840
gatgtggagg tgcacacagc tcagacgcaa ccccgggagg agcagttcaa cagcactttc 900
cgctcagtca gtgaacttcc catcatgcac caggactggc tcaatggcaa ggagttcaaa 960
tgcaggggtca acagtgcagc tttccctgcc cccatcgaga aaaccatctc caaaaccaa 1020
ggcagaccga aggtccaca ggtgtacacc attccacctc ccaaggagca gatggccaag 1080
gataaagtca gtctgacctg catgataaca gacttcttcc ctgaagacat tactgtggag 1140
tggcagtgga atgggcagcc agcggagaac tacaagaaca ctcagcccat catggacaca 1200
gatggctctt acttcatcta cagcaagctc aatgtgcaga agagcaactg ggaggcagga 1260
aatactttca cctgctctgt gttacatgag ggcctgcaca accaccatac tgagaagagc 1320
ctctcccact ctctggttaa atga 1344

```

<210> 187

<211> 466

5 <212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 187

Met 1	Gly	Trp	Ser	Trp 5	Thr	Phe	Leu	Phe	Leu 10	Leu	Ser	Gly	Thr	Ala 15	Gly
Val	Leu	Ser	Glu 20	Val	Gln	Leu	Gln	Gln 25	Ser	Gly	Pro	Glu	Leu 30	Met	Lys
Pro	Gly	Ala 35	Ser	Val	Lys	Met	Ser 40	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly 45	Tyr	Thr	Phe
Thr	Asp 50	Tyr	Asn	Met	His	Trp 55	Val	Lys	Gln	Asn 60	Gln	Gly	Lys	Thr	Leu
Glu 65	Trp	Ile	Gly	Glu	Ile 70	Asn	Pro	Asn	Ser	Gly 75	Gly	Ala	Gly	Tyr	Asn 80
Gln	Lys	Phe	Lys	Gly 85	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr 90	Val	Asp	Lys	Ser	Ser 95	Thr
Thr	Ala	Tyr	Met 100	Glu	Leu	Arg	Ser	Leu 105	Thr	Ser	Glu	Asp	Ser 110	Ala	Val
Tyr	Tyr	Cys 115	Ala	Arg	Leu	Gly	Tyr 120	Asp	Asp	Ile	Tyr	Asp 125	Asp	Trp	Tyr
Phe 130	Asp	Val	Trp	Gly	Ala	Gly 135	Thr	Thr	Val	Thr	Val 140	Ser	Ser	Ala	Lys
Thr 145	Thr	Pro	Pro	Ser	Val 150	Tyr	Pro	Leu	Ala	Pro 155	Gly	Ser	Ala	Ala	Gln 160
Thr	Asn	Ser	Met 165	Val	Thr	Leu	Gly	Cys 170	Leu	Val	Lys	Gly	Tyr	Phe 175	Pro
Glu	Pro	Val	Thr 180	Val	Thr	Trp	Asn 185	Ser	Gly	Ser	Leu	Ser	Ser 190	Gly	Val
His	Thr	Phe 195	Pro	Ala	Val	Leu	Gln 200	Ser	Asp	Leu	Tyr	Thr 205	Leu	Ser	Ser
Ser	Val 210	Thr	Val	Pro	Ser	Ser 215	Thr	Trp	Pro	Ser	Glu 220	Thr	Val	Thr	Cys
Asn 225	Val	Ala	His	Pro	Ala 230	Ser	Ser	Thr	Lys	Val 235	Asp	Lys	Lys	Ile	Val 240
Pro	Arg	Asp	Cys	Gly 245	Cys	Lys	Pro	Cys	Ile 250	Cys	Thr	Val	Pro	Glu 255	Val
Ser	Ser	Val	Phe 260	Ile	Phe	Pro	Pro	Lys 265	Pro	Lys	Asp	Val	Leu 270	Thr	Ile
Thr	Leu	Thr 275	Pro	Lys	Val	Thr	Cys 280	Val	Val	Val	Asp	Ile 285	Ser	Lys	Asp
Asp 290	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Ser 295	Trp	Phe	Val	Asp	Asp 300	Val	Glu	Val	His
Thr 305	Ala	Gln	Thr	Gln	Pro 310	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe 315	Asn	Ser	Thr	Phe	Arg 320
Ser	Val	Ser	Glu	Leu 325	Pro	Ile	Met	His	Gln 330	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly 335	Lys
Glu	Phe	Lys	Cys 340	Arg	Val	Asn	Ser	Ala 345	Ala	Phe	Pro	Ala	Pro 350	Ile	Glu
Lys	Thr	Ile 355	Ser	Lys	Thr	Lys	Gly 360	Arg	Pro	Lys	Ala	Pro 365	Gln	Val	Tyr
Thr 370	Ile	Pro	Pro	Pro	Lys	Glu 375	Gln	Met	Ala	Lys	Asp 380	Lys	Val	Ser	Leu
Thr 385	Cys	Met	Ile	Thr	Asp 390	Phe	Phe	Pro	Glu	Asp 395	Ile	Thr	Val	Glu	Trp 400
Gln	Trp	Asn	Gly	Gln 405	Pro	Ala	Glu	Asn	Tyr 410	Lys	Asn	Thr	Gln	Pro 415	Ile
Met	Asp	Thr	Asp 420	Gly	Ser	Tyr	Phe	Ile 425	Tyr	Ser	Lys	Leu	Asn 430	Val	Gln
Lys	Ser	Asn 435	Trp	Glu	Ala	Gly	Asn 440	Thr	Phe	Thr	Cys	Ser 445	Val	Leu	His
Glu 450	Gly	Leu	His	Asn	His	His 455	Thr	Glu	Lys	Ser	Leu 460	Ser	His	Ser	Pro
Gly 465	Lys														

<210> 188  
 <211> 1401  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

<400> 188

```

atgggatgga gctggacctt tctcttcctc ctgtcaggaa ctgcaggtgt cctctctgag 60
gtccaactgc aacagtctgg acctgaacta atgaagcctg gggcttcagt gaagatgtcc 120
tgcaaggcct ctggatatac attcactgac tacaacatgc actgggtgaa gcagaaccaa 180
ggaaagacct tagaatggat aggagaaatt aatcctaaca gtgggtggtc tggctacaac 240
cagaagtcca agggcaaggc cacattgact gtagacaagt cctccaccac agcctacatg 300
gagctccgca gcctgacatc tgaggactct gcagcttatt actgtgcaag attgggctac 360
gatgatatct acgacgactg gtacttcgat gtctggggcg cagggaccac ggtcaccgct 420
tcctcagcca aaacgacacc cccatctgtc tatccactgg cccctggatc tgctgcccaa 480
actaactcca tggtgaccct gggatgcctg gtcaagggct atttccctga gccagtgaca 540
gtgacctgga actctggatc cctgtccagc ggtgtgcaca ccttcccagc tgtcctgcag 600
tctgacctct aactctgag cagctcagtg actgtcccct ccagcacctg gcccagcgag 660
accgtcacct gcaacggttc ccaccggcc agcagacca aggtggacaa gaaaattgtg 720
cccagggatt gtggttgtaa gccttgcata tgtacagtcc cagaagtatc atctgtcttc 780
atcttcccc caaagcccaa ggatgtgctc accattactc tgactcctaa ggtcacgtgt 840
gttgtggtag acatcagcaa ggatgatccc gaggtccagt tcagctgggt tgtagatgat 900
gtggaggtgc acacagctca gacgcaacc cgggaggagc agttcaacag cactttccgc 960
tcagtcagtg aacttcccat catgcaccag gactggctca atggcaagga gttcaaatgc 1020
agggtaaca gtgcagcttt cctgcccc atcgagaaaa ccatctcaa aaccaaaggc 1080
agaCCgaagg ctccacaggt gtacaccatt ccacctcca aggagcagat ggccaaggat 1140
aaagtcagtc tgacctgcat gataacagac ttcttccctg aagacattac tgtggagtgg 1200
cagtggaatg ggcagccagc ggagaactac aagaacactc agcccatcat ggacacagat 1260
ggctcttact tcatctacag caagctcaat gtgcagaaga gcaactggga ggcaggaaat 1320
actttcacct gctctgtgtt acatgagggc ctgcacaacc accatactga gaagagcctc 1380
tcccactctc ctggtaaatg a
    
```

<210> 189

5 <211> 213

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 189

10

```

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

           145           150           155           160
Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser
           165           170           175
Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr
           180           185           190
Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe
           195           200           205
Asn Arg Asn Glu Cys
           210
    
```

<210> 190

<211> 642  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

5 <400> 190

```

caaattggtc tctcccagtc tccagcattc ctgtctgtat ctccagggga taaggtcaca 60
atgacttgca gggccagctc aagtataagt tacatacact ggtttcagca gaagccagga 120
tcctcccccga gatcctggat ttatgccaca tccaacctgg cttctggagt ccctggtcgc 180
ttcagtgcca gtgggtctgg gacctcttac tctctcaca tcagcagagt ggaggctgag 240
gatgctgcca cttattactg ccagcagtggt agtagtgacc cactcacggt cggtgctggg 300
.accaagctgg agctgaaacg ggctgatgct gcaccaactg tatccatctt cccaccatcc 360
agtgagcagt taacatctgg aggtgcctca gtcgtgtgct tcttgaacaa cttctacccc 420
aaagacatca atgtcaagtg gaagattgat ggcagtgaac gacaaaatgg cgtcctgaac 480
agttggactg atcaggacag caaagacagc acctacagca tgagcagcac cctcacgttg 540
accaaggacg agtatgaacg acataacagc tatacctgtg aggccactca caagacatca 600
acttcacca ttgtcaagag cttcaacagg aatgagtgtt ag 642
    
```

<210> 191  
 <211> 235  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

10

<400> 191

15

```

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

<210> 192  
 <211> 708  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

20

<400> 192

```

atggattttc aagtgcagat tttcagcttc ctgctaataca gtgcttcagt cataatgtcc 60
agaggacaaa ttgttctctc ccagtcctcca gcattcctgt ctgtatctcc aggggataag 120
gtcacaatga cttgcagggc cagctcaagt ataagttaca tacactgggt tcagcagaag 180
ccaggatcct ccccagatc ctggatttat gccacatcca acctggcttc tggagtccct 240
ggtcgcttca gtggcagtggt gtctgggacc tcttactctc tcacaatcag cagagtggag 300
gctgaggatg ctgccactta ttactgccag cagtggagta gtgaccact cacgttcggt 360
gctgggacca agctggagct gaaacgggct gatgctgcac caactgtatc catcttcca 420
ccatccagtg agcagttaac atctggaggt gcctcagtcg tgtgcttctt gaacaacttc 480
taccctaaag acatcaatgt caagtggaaag attgatggca gtgaacgaca aaatggcgtc 540
ctgaacagtt ggactgatca ggacagcaaa gacagcacct acagcatgag cagcaccttc 600
acgttgacca aggacgagta tgaacgacat aacagctata cctgtgaggc cactcacaag 660
acatcaactt caccattgt caagagcttc aacaggaatg agtgtag 708
    
```

<210> 193  
 <211> 445  
 5 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 193

```

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Asp Leu Val Gln Pro Gly Ala
 1      5      10
Ser Val Lys Val Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asp Ile Lys Asp Tyr
 20
Tyr Ile His Trp Met Lys Gln Arg Pro Asp Gln Gly Leu Trp Ile
 35      40
Gly Arg Val Asp Pro Asp Asn Gly Glu Thr Glu Phe Ala Pro Lys Phe
 50      55      60
Pro Gly Lys Ala Thr Phe Thr Thr Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
 65      70      75      80
Leu Gln Leu Arg Gly Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
 85      90      95
Gly Arg Glu Asp Tyr Asp Gly Thr Tyr Thr Trp Phe Pro Tyr Trp Gly
 100      105
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser
 115      120
Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val
 130      135      140
Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
 145      150      155      160
Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
 165      170      175
Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro
 180      185      190
Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro
 195      200      205
Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly
 210      215      220
Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile
 225      230      235
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys
 245      250      255
Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln
 260      265      270
Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln
 275      280      285
Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu
 290      295      300
Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg
 305      310      315
Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
 325      330      335
Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro
 340      345      350
    
```

Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr  
 355 360  
 Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln  
 370 375 380  
 Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly  
 385 390 395 400  
 Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu  
 405 410 415  
 Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn  
 420 425 430  
 His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys  
 435 440 445

<210> 194  
 <211> 1338  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

5

<400> 194

gaagttcagc tgcaacagtc tggggcagac cttgtgcagc caggggcctc agtcaaggtg 60  
 tcctgcacag cttctggctt cgacattaag gactactata tacactggat gaaacagagg 120  
 cctgaccagg gcctggagtg gattggaagg gttgatcctg acaatgggta gactgaattt 180  
 gccccgaagt tccccggcaa ggccactttt acaacagaca catcctcaa cacagcctac 240  
 ctacaactca gaggcctgac atctgaggac actgccatct attactgtgg gagagaagac 300  
 tacgatggta cctacacctg gtttccttat tggggccaag ggactctggg cactgtctct 360  
 gcagccaaaa cgacaccccc atctgtctat ccactggccc ctggatctgc tgccaaact 420  
 aactccatgg tgaccctggg atgcctggtc aagggctatt tccctgagcc agtgacagtg 480  
 acctggaact ctggatccct gtccagcggg gtgcacacct tcccagctgt cctgcagtct 540  
 gacctctaca ctctgagcag ctcagtgact gtccccctca gcacctggcc cagcgagacc 600  
 gtcacctgca acgttgccca cccggccagc agcaccaagg tggacaagaa aattgtgcc 660  
 agggattgtg gttgtaagcc ttgcatatgt acagtccag aagtatcatc tgtcttcac 720  
 tccccccaa agcccaagga tgtgctcacc attactctga ctctaaggt cacgtgtgt 780  
 gtggtagaca tcagcaagga tgatcccag gtccagttca gctggttgt agatgatgtg 840  
 gaggtgcaca cagctcagac gcaaccccgg gaggagcagt tcaacagcac tttccgctca 900  
 gtcagtgaac ttcccatcat gcaccaggac tggctcaatg gcaaggagt caaatgcagg 960  
 gtcaacagtg cagctttccc tgccccatc gagaaaacca tctccaaaac caaaggcaga 1020  
 ccgaaggctc cacaggtgta caccattcca cctcccaagg agcagatggc caaggataaa 1080  
 gtcagtctga cctgcatgat aacagacttc ttccctgaag acattactgt ggagtggcag 1140  
 tggaatgggc agccagcggg gaactacaag aacactcagc ccatcatgga cacagatggc 1200  
 tcttacttca tctacagcaa gctcaatgtg cagaagagca actgggaggc aggaaatact 1260  
 ttcacctgct ctgtgttaca tgagggcctg cacaaccacc atactgagaa gagcctctcc 1320  
 cactctcctg gtaaatga 1338

10

<210> 195  
 <211> 464  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

15

<400> 195

Met 1	Lys	Cys	Ser	Trp 5	Val	Ile	Phe	Phe	Leu 10	Met	Ala	Val	Val	Thr 15	Gly
Val	Asn	Ser	Glu 20	Val	Gln	Leu	Gln	Gln 25	Ser	Gly	Ala	Asp	Leu 30	Val	Gln
Pro	Gly	Ala 35	Ser	Val	Lys	Val	Ser 40	Cys	Thr	Ala	Ser	Gly 45	Phe	Asp	Ile
Lys	Asp 50	Tyr	Tyr	Ile	His	Trp 55	Met	Lys	Gln	Arg	Pro 60	Asp	Gln	Gly	Leu
Glu 65	Trp	Ile	Gly	Arg	Val 70	Asp	Pro	Asp	Asn 75	Gly	Glu	Thr	Glu	Phe 80	Ala
Pro	Lys	Phe	Pro	Gly 85	Lys	Ala	Thr	Phe	Thr 90	Thr	Asp	Thr	Ser	Ser 95	Asn
Thr	Ala	Tyr	Leu 100	Gln	Leu	Arg	Gly	Leu 105	Thr	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala 110	Ile
Tyr	Tyr	Cys 115	Gly	Arg	Glu	Asp	Tyr 120	Asp	Gly	Thr	Tyr	Thr 125	Trp	Phe	Pro
Tyr	Trp 130	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu 135	Val	Thr	Val	Ser	Ala 140	Ala	Lys	Thr	Thr
Pro 145	Pro	Ser	Val	Tyr 150	Pro	Leu	Ala	Pro	Gly	Ser 155	Ala	Ala	Gln	Thr	Asn 160
Ser	Met	Val	Thr 165	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys 170	Gly	Tyr	Phe	Pro	Glu 175	Pro
Val	Thr	Val	Thr 180	Trp	Asn	Ser	Gly	Ser 185	Leu	Ser	Ser	Gly	Val 190	His	Thr
Phe	Pro	Ala 195	Val	Leu	Gln	Ser	Asp 200	Leu	Tyr	Thr	Leu	Ser 205	Ser	Ser	Val
Thr	Val 210	Pro	Ser	Ser	Thr	Trp 215	Pro	Ser	Glu	Thr	Val 220	Thr	Cys	Asn	Val
Ala 225	His	Pro	Ala	Ser 230	Ser	Thr	Lys	Val	Asp	Lys 235	Lys	Ile	Val	Pro	Arg 240
Asp	Cys	Gly	Cys 245	Lys	Pro	Cys	Ile	Cys	Thr 250	Val	Pro	Glu	Val	Ser 255	Ser
Val	Phe	Ile 260	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys 265	Asp	Val	Leu	Thr	Ile 270	Thr	Leu
Thr	Pro	Lys 275	Val	Thr	Cys	Val	Val 280	Val	Asp	Ile	Ser	Lys 285	Asp	Asp	Pro
Glu 290	Val	Gln	Phe	Ser	Trp	Phe 295	Val	Asp	Asp	Val	Glu 300	Val	His	Thr	Ala
Gln 305	Thr	Gln	Pro	Arg	Glu 310	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser 315	Thr	Phe	Arg	Ser	Val 320
Ser	Glu	Leu	Pro	Ile 325	Met	His	Gln	Asp	Trp 330	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu 335	Phe
Lys	Cys	Arg	Val 340	Asn	Ser	Ala	Ala	Phe 345	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu 350	Lys	Thr
Ile	Ser	Lys 355	Thr	Lys	Gly	Arg	Pro 360	Lys	Ala	Pro	Gln	Val 365	Tyr	Thr	Ile
Pro	Pro 370	Pro	Lys	Glu	Gln	Met 375	Ala	Lys	Asp	Lys	Val 380	Ser	Leu	Thr	Cys
Met 385	Ile	Thr	Asp	Phe	Phe 390	Pro	Glu	Asp	Ile	Thr	Val 395	Glu	Trp	Gln	Trp 400
Asn	Gly	Gln	Pro	Ala 405	Glu	Asn	Tyr	Lys	Asn 410	Thr	Gln	Pro	Ile	Met 415	Asp
Thr	Asp	Gly	Ser 420	Tyr	Phe	Ile	Tyr	Ser 425	Lys	Leu	Asn	Val 430	Gln	Lys	Ser
Asn	Trp	Glu 435	Ala	Gly	Asn	Thr	Phe 440	Thr	Cys	Ser	Val	Leu 445	His	Glu	Gly
Leu	His 450	Asn	His	His	Thr	Glu 455	Lys	Ser	Leu	Ser	His 460	Ser	Pro	Gly	Lys

<210> 196  
 <211> 1395  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

5

<400> 196

```

atgaaatgca gctgggtcat cttcttcctg atggcagtg ttacaggggt caattcagaa 60
gttcagctgc aacagtctgg ggcagacct gtgcagccag gggcctcagt caagggtgcc 120
tgcacagctt ctggcttcga cattaaggac tactatatac actggatgaa acagaggcct 180
gaccagggcc tggagtggat tggaaagggt gatcctgaca atggtgagac tgaatttgcc 240
ccgaagtcc cgggcaaggc cacttttaca acagacacat cctccaacac agcctaccta 300
caactcagag gcctgacatc tgaggacact gccatctatt actgtgggag agaagactac 360
gatggtacct acacctggtt tccttattgg ggccaagggg ctctgggtcac tgtctctgca 420
gccaaaacga caccctcctc tgtctatcca ctggcccctg gatctgctgc ccaaactaac 480
tccatgggtga ccttgggatg cctgggtcaag ggctatttcc ctgagccagt gacagtgacc 540
tggaaactctg gatccctgtc cagcgggtgtg cacaccttcc cagctgtcct gcagtctgac 600
ctctacactc tgagcagctc agtgactgtc ccctccagca cctggcccag cgagaccgtc 660
acctgcaacg ttgccacc ccgagcagc accaagggtg acaagaaaat tgtgccagg 720
gattgtggtt gtaagccttg catatgtaca gtcccagaag tatcatctgt cttcatcttc 780
ccccaaagc ccaaggatgt gctcaccatt actctgactc ctaaggtcac gtgtgtttgtg 840
gtagacatca gcaaggatga tcccggagtc cagttcagct ggttttaga tgatgtggag 900
gtgcacacag ctcagacgca accccgggag gagcagttca acagcacttt ccgctcagtc 960
agtgaacttc ccatcatgca ccaggactgg ctcaatggca aggagttcaa atgcaggggtc 1020
aacagtgcag ctttccctgc ccccatcgag aaaaccatct ccaaaaccaa aggcagaccg 1080
aaggctccac aggtgtacac cattccacct cccaaggagc agatggccaa ggataaagtc 1140
agtctgacct gcatgataac agacttcttc cctgaagaca ttactgtgga gtggcagtg 1200

```

```

aatggggcagc cagcggagaa ctacaagaac actcagccca tcatggacac agatggctct 1260
tacttcatct acagcaagct caatgtgcag aagagcaact gggaggcagg aaatactttc 1320
acctgctctg tgttacatga gggcctgcac aaccaccata ctgagaagag cctctccacc 1380
tctcctggta aatga 1395

```

- <210> 197
- <211> 214
- <212> PRT
- <213> Mus musculus
  
- <400> 197

```

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

```

- 10
- <210> 198
- <211> 645
- <212> ADN
- 15 <213> Mus musculus

<400> 198

```

gatctccaga tgacacagac tacttctctc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc 60
atcagttgca gggcaagtca ggacattagc aattatttaa actgggatca gcagaaacca 120
gatggaactg ttaagctcct gatcttctac acatcaacat tacagtcagg agtcccatcg 180
aggttcagtg gcagtgggtc tggaacaaat tattctctca ccattacca cctggagcaa 240
gatgatgctg ccacttactt ttgccaacag ggtgatacgc ttccgtacac gttcggaggg 300
gggaccaagc tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca 360
tccagtgagc agttaacatc tggagggtgc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 420
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 480
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcag 540
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 600
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gtag 645
    
```

5 <210> 199  
 <211> 234  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

10 <400> 199

```

Met Met Ser Ser Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Leu Leu Cys Phe Gln
 1      5      10      15
Gly Ser Arg Cys Asp Leu Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser

                20                25                30
Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp
 35      40      45      50      55      60      65      70      75      80
Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val
 85      90      95      100      105      110      115      120      125
Lys Leu Leu Ile Phe Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser
 130      135      140      145      150      155      160      165      170
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asn Tyr Ser Leu Thr Ile Thr
 175      180      185      190      195      200      205      210      215
Asn Leu Glu Gln Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp
 220      225      230      235      240      245      250      255      260
Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 265      270      275      280      285      290      295      300      305
Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln
 310      315      320      325      330      335      340      345      350
Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr
 355      360      365      370      375      380      385      390      395
Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln
 400      405      410      415      420      425      430      435      440
Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 445      450      455      460      465      470      475      480      485
Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg
 490      495      500      505      510      515      520      525      530
His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro
 535      540      545      550      555      560      565      570      575
Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 580      585      590      595      600
    
```

15 <210> 200  
 <211> 705  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

20 <400> 200

```

atgatgtcct ctgctcagtt ccttgggtctc ctgttgctct gttttcaagg ttccagatgt 60
gatctccaga tgacacagac tacttcctcc ctgtctgctt ctctgggaga cagagtcacc 120
atcagttgca gggcaagtca ggacattagc aattatntaa actggtatca gcagaaacca 180
gatggaactg ttaagctcct gatcttctac acatcaacat tacagtcagg agtcccatcg 240
aggttcagtg gcagtgggtc tggaaacaaat tattctctca ccattaccaa cctggagcaa 300
gatgatgctg ccacttactt ttgccaacag ggtgatacgc ttccgtacac gttcggaggg 360
gggaccaagc tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca 420
tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 480
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 540
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 600
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 660
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gtttag 705
    
```

<210> 201  
 <211> 447  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

5

<400> 201

```

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

10

Trp	Gly	Ala	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Lys	Thr	Thr	Pro
		115					120					125			
Pro	Ser	Val	Tyr	Pro	Leu	Ala	Pro	Gly	Ser	Ala	Ala	Gln	Thr	Asn	Ser
		130				135					140				
Met	Val	Thr	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val
145					150					155					160
Thr	Val	Thr	Trp	Asn	Ser	Gly	Ser	Leu	Ser	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe
				165					170					175	
Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Asp	Leu	Tyr	Thr	Leu	Ser	Ser	Ser	Val	Thr
			180					185					190		
Val	Pro	Ser	Ser	Thr	Trp	Pro	Ser	Glu	Thr	Val	Thr	Cys	Asn	Val	Ala
		195					200					205			
His	Pro	Ala	Ser	Ser	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Ile	Val	Pro	Arg	Asp
		210				215					220				
Cys	Gly	Cys	Lys	Pro	Cys	Ile	Cys	Thr	Val	Pro	Glu	Val	Ser	Ser	Val
225					230					235					240
Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Val	Leu	Thr	Ile	Thr	Leu	Thr
			245					250						255	
Pro	Lys	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Ile	Ser	Lys	Asp	Asp	Pro	Glu
			260					265					270		
Val	Gln	Phe	Ser	Trp	Phe	Val	Asp	Asp	Val	Glu	Val	His	Thr	Ala	Gln
		275					280					285			
Thr	Gln	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Phe	Arg	Ser	Val	Ser
	290					295					300				
Glu	Leu	Pro	Ile	Met	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Phe	Lys
305					310					315					320
Cys	Arg	Val	Asn	Ser	Ala	Ala	Phe	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile
			325					330						335	
Ser	Lys	Thr	Lys	Gly	Arg	Pro	Lys	Ala	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Ile	Pro
			340					345					350		
Pro	Pro	Lys	Glu	Gln	Met	Ala	Lys	Asp	Lys	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Met
		355					360					365			
Ile	Thr	Asp	Phe	Phe	Pro	Glu	Asp	Ile	Thr	Val	Glu	Trp	Gln	Trp	Asn
	370					375					380				
Gly	Gln	Pro	Ala	Glu	Asn	Tyr	Lys	Asn	Thr	Gln	Pro	Ile	Met	Asp	Thr
385					390					395					400
Asp	Gly	Ser	Tyr	Phe	Ile	Tyr	Ser	Lys	Leu	Asn	Val	Gln	Lys	Ser	Asn
				405					410					415	
Trp	Glu	Ala	Gly	Asn	Thr	Phe	Thr	Cys	Ser	Val	Leu	His	Glu	Gly	Leu
			420					425					430		
His	Asn	His	His	Thr	Glu	Lys	Ser	Leu	Ser	His	Ser	Pro	Gly	Lys	
		435					440					445			

<210> 202  
 <211> 1344  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

5

<400> 202

```

gagggtccagt tgcaacagtc tggacctgaa ctaatgaagc ctggggcttc agtgaagatg 60
tcctgcaagg cttctggata cacattcact gactacaaca tgcactggat gaagcagaac 120
caaggaaaga gcctagagtg gataggagag attaatccta acagtggagg ttctggttac 180
aaccagaagt tcaaaggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccag cacagcctac 240
atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagattgggc 300
tactatggta actacgagga ctggtatctc gatgtctggg gcgcagggac cacggtcacc 360
gtctcctctg ccaaaacgac acccccactc gtctatccac tggcccctgg atctgctgcc 420
caactaact ccatggtgac cctgggatgc ctggtcaagg gctatttccc tgagccagtg 480
acagtgacct ggaactctgg atccctgtcc agcgggtgtc acaccttccc agctgtcctg 540
cagtctgacc tctacactct gagcagctca gtgactgtcc cctccagcac ctggcccagc 600
gagaccgtca cctgcaacgt tgcccacccg gccagcagca ccaaggtgga caagaaaatt 660
gtgcccaggg attgtgggtg taagccttgc atatgtacag tcccagaagt atcatctgtc 720
ttcatcttcc ccccaaagcc caaggatgtg ctcaccatta ctctgactcc taaggtcacg 780
tgtgttggtg tagacatcag caaggatgat cccgaggtcc agttcagctg gtttgtagat 840
gatgtggagg tgcacacagc tcagacgcaa ccccgaggag agcagttcaa cagcactttc 900
cgctcagtcg gtgaacttcc catcatgcac caggactggc tcaatggcaa ggagttcaaa 960
tgcagggcca acagtgcagc tttccctgcc cccatcgaga aaaccatctc caaaaccaa 1020
ggcagaccga aggtccaca ggtgtacacc attccaacc ccaaggagca gatggccaag 1080

```

```

gataaagtca gtctgacctg catgataaca gacttcttcc ctgaagacat tactgtggag 1140
tggcagtgga atgggcagcc agcggagaac tacaagaaca ctcagcccat catggacaca 1200
gatggctctt acttcatcta cagcaagctc aatgtgcaga agagcaactg ggaggcagga 1260
aatactttca cctgctctgt gttacatgag ggcctgcaca accaccatac tgagaagagc 1320
ctctcccact ctctggtata atga

```

- <210> 203
- <211> 466
- <212> PRT
- <213> Mus musculus
  
- <400> 203

5

Met Gly Trp Ser Trp Thr Phe Leu Phe Leu Leu Ser Gly Thr Ser Gly  
 1 Val Leu Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Met Lys  
 20  
 Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe  
 35  
 Thr Asp Tyr Asn Met His Trp Met Lys Gln Asn Gln Gly Lys Ser Leu  
 50  
 Glu Trp Ile Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Gly Tyr Asn  
 65  
 Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser  
 85  
 Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val  
 100  
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Leu Gly Tyr Tyr Gly Asn Tyr Glu Asp Trp Tyr  
 115  
 Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Lys  
 130  
 Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln  
 145  
 Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro  
 165  
 Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val  
 180  
 His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser  
 195  
 Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys  
 210  
 Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val  
 225  
 Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val  
 245  
 Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile  
 260  
 Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp  
 275  
 Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His  
 290  
 Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg  
 305  
 Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys  
 325  
 Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu  
 340  
 Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr  
 355  
 Thr Ile Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu  
 370  
 Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp  
 385  
 Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile  
 405  
 Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln  
 420  
 Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His  
 435  
 440  
 445  
  
 Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro  
 450  
 Gly Lys  
 465

<210> 204  
 <211> 1401  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

<400> 204

```

atgggatgga gctggacctt tctcttcctc ctgtcaggaa cttcgggtgt cctctctgag 60
gtccagtggc aacagtctgg acctgaacta atgaagcctg gggcttcagt gaagatgtcc 120
tgcaaggcct ctggatacac attcactgac tacaacatgc actggatgaa gcagaaccaa 180
ggaaagagcc tagagtggat aggagagatt aatcctaaca gtggtggttc tggttacaac 240
cagaagtcca aaggcaaggc cacattgact gtagacaagt cctccagcac agcctacatg 300
gagctccgca gcctgacatc tgaggactct gcagtctatt actgtgcaag attgggctac 360
tatggtaact acgaggactg gtatttcgat gtctggggcg cagggaccac ggtcaccgtc 420
tcctctgcca aaacgacacc cccatctgtc tatccactgg cccctggatc tgctgcccaa 480
actaaccca tggtgaccct gggatgcctg gtcaagggct atttcctga gccagtgaca 540
gtgacctgga actctggatc cctgtccagc ggtgtgcaca ccttcccagc tgtcctgcag 600
tctgacctct acactctgag cagctcagtg actgtcccct ccagcacctg gcccagcgag 660
accgtcacct gcaacgttgc ccaccggcc agcagcacca aggtggacaa gaaaattgtg 720
cccagggatt gtggttataa gccttgcata tgtacagtc cagaagtatc atctgtcttc 780
atcttcccc caaagcccaa ggatgtgctc accattactc tgactcctaa ggtcacgtgt 840
gttgtggtag acatcagcaa ggatgatccc gaggtccagt tcagctggtt ttagatgat 900
gtggaggtgc acacagctca gacgcaacc cgggaggagc agttcaacag cactttccgc 960
tcagtcagtg aacttcccat catgcaccag gactggctca atggcaagga gttcaaatgc 1020
aggtcaaca gtgcagcttt cctgcccc atcgagaaaa ccatctcaa aaccaaaggc 1080
agaccgaagg ctccacaggt gtacaccatt ccacctccca aggagcagat ggccaaggat 1140
aaagtcagtc tgacctgcat gataacagac ttcttccctg aagacattac tgtggagtgg 1200
cagtggaatg ggcagccagc ggagaactac aagaacactc agcccatcat ggacacagat 1260
ggctcttact tcatctacag caagctcaat gtgcagaaga gcaactggga ggcaggaaat 1320
actttcacct gctctgtgtt acatgagggc ctgcacaacc accatactga gaagagcctc 1380
tcccactctc ctggtaaatg a
    
```

5 <210> 205  
 <211> 215  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

10 <400> 205

```

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

<210> 206

ES 2 689 143 T3

<211> 645  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

5 <400> 206

```

cagattgttc tcacccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctccagggga gaaggtcacc 60
atgacctgca gggccagctc aagtgttaact tccagttact tgaactggta ccagcagaag 120
ccaggatctt cccccaact ctggatttat agcacatcca acctggcttc aggagtccca 180
gctcgcttca gtggcagtgg gtctgggacc tcttactctc tcacaatcag cagtgtggag 240
gctgaggatg ctgccactta ttactgccag cagtatgatt ttttcccatc gacgttcggt 300
ggaggcacca agctggaaat caagcgggct gatgctgcac caactgtatc catcttccca 360
ccatccagtg agcagttaac atctggaggt gcctcagtcg tgtgcttctt gaacaacttc 420
taccccaag acatcaatgt caagtggaaag attgatggca gtgaacgaca aaatggcgtc 480
ctgaacagtt ggactgatca ggacagcaaa gacagcacct acagcatgag cagcaccctc 540
acgttgacca aggacgagta tgaacgacat aacagctata cctgtgaggc cactcacaag 600
acatcaactt caccatcgt caagagcttc aacaggaatg agtgt 645
    
```

<210> 207  
 <211> 237  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

10

<400> 207

15

```

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

<210> 208  
 <211> 711  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

20

<400> 208

atggattctc aagtgcagat tttcagcttc cttctaataca gtgccttagt caaaatgtcc 60

```

agaggacaga ttgttctcac ccagtctcca gcaatcatgt ctgcatctcc aggggagaag 120
gtcaccatga cctgcagggc cagctcaagt gtaacttcca gttacttgaa ctggtaccag 180
cagaagccag gatcttcccc caaactctgg atttatagca catccaacct ggcttcagga 240
gtcccagctc gcttcagtgg cagtgggtct gggacctctt actctctcac aatcagcagt 300
gtggaggctg aggatgctgc cacttattac tgccagcagt atgatttttt cccatcgacg 360
ttcggaggag gcaccaagct ggaaatcaag cgggctgatg ctgcaccaac tgtatccatc 420
ttcccacat ccagtgagca gttaacatct ggaggcct cagtcgtgtg cttcttgaac 480
aacttctaCC ccaagacat caatgtcaag tggaagattg atggcagtga acgacaaaat 540
ggcgtcctga acagttggac tgatcaggac agcaaagaca gcacctacag catgagcagc 600
accctcacgt tgaccaagga cgagtatgaa cgacataaca gctatacctg tgaggccact 660
cacaagacat caacttcacc catcgtcaag agcttcaaca ggaatgagtg t 711
    
```

<210> 209

<211> 445

5 <212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 209

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala  
 1 Ser Val Lys Met 5 Ser Cys Lys Ala Ser 10 Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr  
 20 Tyr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Glu Ser Leu Glu Trp Ile  
 35 Gly Asp Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Thr Tyr Asn His Lys Phe  
 50 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr  
 65 Met Gln Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 Ala Arg Glu Thr Ala Val Ile Thr Thr Asn Ala Met Asp Tyr Trp Gly  
 100 Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser  
 115 Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val  
 130 Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val  
 145 Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala  
 165 Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro  
 180 Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro  
 195 Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly  
 210 Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile  
 225 Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys  
 245 Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln  
 260 Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln  
 275 Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu  
 290 Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg  
 305 Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys  
 325 Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro  
 340 Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr  
 355 Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln  
 370 Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly  
 385 Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu  
 405 Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn  
 420 His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys  
 435 440 445

<210> 210  
 <211> 1335  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

5

<400> 210

```

gagggtccagc tgcaacaatc tggacctgag ctggtgaagc ctggggcttc agtgaagatg 60
tcctgtaagg cttctggata cacattcact gactactaca tgaactgggt gaagcagagc 120
catggagaga gccttgagtg gattggagat attaatcctt acaacgatga tactacctac 180
aaccacaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca aatcctcaa cacagcctac 240
atgcagctca acagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagagagacg 300
gccgttatta ctacgaatgc tatggactac tgggtcaag gaacctcagt caccgtctcc 360
tcagccaaaa cgacaccccc atctgtctat ccactggccc ctggatctgc tgcccaaaact 420
aactccatgg tgaccctggg atgcctggtc aagggtatt tccctgagcc agtgacagtg 480
acctggaact ctggatccct gtccagcggg gtgcacacct tcccagctgt cctgcagtct 540
gacctctaca ctctgagcag ctgagtgact gtcccctcca gcacctggcc cagcgagacc 600
gtcacctgca acgttgccca cccggccagc agcaccaagg tggacaagaa aattgtgccc 660
agggattgtg gttgtaagcc ttgcatatgt acagtcaccag aagtatcatc tgtcttcatc 720
ttcccccaa agcccaagga tgtgctcacc attactctga ctccaaaggt cacgtgtgtt 780
gtggtagaca tcagcaagga tgatcccag gtccagttca gctggtttgt agatgatgtg 840
gaggtgcaca cagctcagac gcaaccccgg gaggagcagt tcaacagcac ttcccgctca 900
gtcagtgaac ttcccatcat gcaccaggac tggctcaatg gcaaggagtt caaatgcagg 960
gtcaacagtg cagctttccc tgcccccatc gagaaaacca tctccaaaac caaaggcaga 1020
ccgaaggctc cacaggtgta caccattcca cctcccaagg agcagatggc caaggataaa 1080
gtcagtctga cctgcatgat aacagacttc ttccctgaag acattactgt ggagtggcag 1140
tggaatgggc agccagcggg gaactacaag aacctcagc ccatcatgga cacagatggc 1200
tcttacttca tctacagcaa gctcaatgtg cagaagagca actggggaggc aggaaatact 1260
ttcacctgct ctgtgttaca tgagggcctg cacaaccacc atactgagaa gagcctctcc 1320
cactctcctg gtaaa 1335

```

<210> 211  
 <211> 464  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

5

<400> 211

```

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

```

10

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val  
 195 200 205  
 Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val  
 210 215 220  
 Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg  
 225 230 235 240  
 Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser  
 245 250 255  
 Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu  
 260 265  
 Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro  
 275 280 285  
 Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala  
 290 295 300  
 Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val  
 305 310 315 320  
 Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe  
 325 330 335  
 Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr  
 340 345 350  
 Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile  
 355 360 365  
 Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys  
 370 375 380  
 Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp  
 385 390 395 400  
 Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp  
 405 410 415  
 Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser  
 420 425 430  
 Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly  
 435 440 445  
 Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys  
 450 455 460

<210> 212  
 <211> 1392  
 5 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

<400> 212

```

atgggatgga actggatcct tctcttcctc ttgtcaggaa ctgcaggtgt ctactctgag 60
gtccagctgc aacaatctgg acctgagctg gtgaagcctg gggcttcagt gaagatgtcc 120
tgtaaggctt ctggatacac attcactgac tactacatga actgggtgaa gcagagccat 180
ggagagagcc ttgagtggat tggagatatt aatccttaca acgatgatac tacctacaac 240
cacaagttca agggcaaggc cacattgact gtagacaaat cctccaacac agcctacatg 300
cagctcaaca gcctgacatc tgaggactct gcagtctatt actgtgcaag agagacggcc 360
gttattacta cgaatgctat ggactactgg ggtcaaggaa cctcagtcac cgtctcctca 420
gccaaaacga ccccccatc tgtctatcca ctggcccctg gatctgctgc ccaaactaac 480
tccatggtga ccctgggatg cctgggtcaag ggctatttcc ctgagccagt gacagtgacc 540
tggaactctg gatccctgtc cagcgggtg cacaacctcc cagctgtcct gcagtctgac 600
ctctacactc tgagcagctc agtgactgtc ccctccagca cctggcccag cgagaccgtc 660
acctgcaacg ttgccacccc ggccagcagc accaaggtgg acaagaaat tgtgcccagg 720
gattgtggtt gtaagccttg catatgtaca gtcccagaag tatcatctgt ctctcatctc 780
cccccaaagc ccaaggatgt gctcaccatt actctgactc ctaaggtcac gtgtgtttgtg 840
gtagacatca gcaaggatga tcccagggtc cagttcagct ggttttaga tgaagtggag 900
gtgcacacag ctcagacgca acccggggag cagcagttca acagcacttt cgcctcagtc 960
agtgaacttc ccatcatgca ccaggactgg ctcaatggca aggagttcaa atgcagggtc 1020
aacagtgacg ctttcctgac ccccatcgag aaaaccatct ccaaaaccaa aggcagaccg 1080
aaggctccac aggtgtacac cattccacct cccaaggagc agatggccaa ggataaagtc 1140
agtctgacct gcatgataac agacttcttc cctgaagaca ttactgtgga gtggcagttg 1200
aatgggcagc cagcggagaa ctacaagaac actcagccca tcatggacac agatggctct 1260
tacttcatct acagcaagct caatgtgcag aagagcaact gggaggcagg aaatactttc 1320
acctgctctg tgttacatga gggcctgcac aaccaccata ctgagaagag cctctcccac 1380
tctcctggtg aa 1392
    
```

<210> 213  
 <211> 215  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

5

<220>  
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 213

10

```

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

<210> 214  
 <211> 645  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

15

<220>  
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 214

20

```

gacatccagc tgaccagag cccagcttc ctttccgcat ccgttggtga ccgagtaaca 60
atcacatgcc gcgcctcatc ttcagttaca tcttcttatac ttaattggta tcaacaaaaa 120
ccaggaaaag cacctaaact tcttatatac tctacatcta atctcgcatc aggagttccc 180
tctcgatttt caggatctgg atcaggcaca gaatttacac ttactatac atcactccaa 240
ccagaagact tcgccactta ttactgcca caatacgatt ttttccaag cacattcgga 300
ggaggtacaa aagtagaaat caagcgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 360
ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctggtg tgtgctgct gaataacttc 420
tatcccagagc aggcacaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc 480
caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcacctcg 540
acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt cacccatcag 600
ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgt 645
    
```

<210> 215  
 <211> 237  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

25

<220>  
<223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 215

5

```

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
 1      5      10      15
Leu Pro Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe
 20      25      30
Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
 35      40      45
Ser Ser Val Thr Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
 50      55      60
Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly
 65      70      75
Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu
 85      90      95
Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
100     105
Gln Tyr Asp Phe Phe Pro Ser Thr 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
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> 216  
<211> 711  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

10

<220>  
<223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 216

15

```

atggacatga gggctcccgc tcagctcctg gggctcctgc tactctggct cccaggtgcc 60
agatgtgaca tccagctgac ccagagcccc agcttccttt ccgcatccgt tggtgaccga 120
gtaacaatca catgccgcgc ctcatcttca gttacatctt cttatcttaa ttggtatcaa 180
caaaaaccag gaaaagcacc taaacttctt atatactcta catctaactc cgcatacagga 240
gttccctctc gattttcagg atctggatca ggacagaat ttacacttac tatatcatca 300
ctccaaccag aagacttcgc cacttattac tgccaacaat acgatttttt tccaagcaca 360
ttcggaggag gtacaaaagt agaaatcaag cgtacggtgg ctgcaccatc tgtcttcac 420
ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct ggaactgcct ctggtgtgtg cctgctgaat 480
aacttctatc ccagagaggc caaagtacag tggaagggtg ataacgcctt ccaatcgggt 540
aactcccagg agagtgtcac agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc 600
acctgagcg tgagcaaagc agactacgag aaacacaag tctacgctg cgaagtcacc 660
catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaga agcttcaaca ggggagagtg t 711
    
```

<210> 217  
<211> 447  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Secuencia de anticuerpo humanizado

25

<400> 217

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
 1 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr  
 Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met  
  
 Gly Asp Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Thr Tyr Asn His Lys Phe  
 50 Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr  
 65 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 Ala Arg Glu Thr Ala Val Ile Thr Thr Asn Ala Met Asp Tyr Trp Gly  
 100 Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser  
 115 Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala  
 130 Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val  
 145 Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala  
 165 Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val  
 180 Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His  
 195 Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys  
 210 Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val  
 225 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr  
 245 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu  
 260 Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys  
 275 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser  
 290 Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys  
 305 Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile  
 325 Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro  
 340 Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu  
 355 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn  
 370 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Met Leu Asp Ser  
 385 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg  
 405 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu  
 420 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 435 440 445

5

<210> 218  
 <211> 1341  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 218

```

gaggtgcagc tgggtgcagag cggcgccgag gtcaagaaac ctggagcaag cgtaaagggt 60
agttgcaaag catctggata cacatttacc gactactaca tgaattgggt acgacaagcc 120
cctggacaaa gacttgaatg gatgggagac attaaccctt ataacgacga cactacatac 180
aatcataaat ttaaaggaag agttacaatt acaagagata catccgcac aaccgcctat 240
atggaacttt cctcattgag atctgaagac actgctgttt attactgtgc aagagaaact 300
gccgttatta ctactaacgc tatggattac tgggggtcaag gaaccactgt tacctctct 360

```

```

agtgcctcca ccaagggccc atcggctctc cccctggcgc cctgctccag gagcacctcc 420
gagagcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tcccgaacc ggtgacggtg 480
tcgtggaact caggcgctct gaccagcggc gtgcacacct tcccagctgt cctacagtcc 540
tcaggactct actccctcag cagcgtggtg accgtgccct ccagcaactt cggcacccag 600
acctacacct gcaacgtaga tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gacagttgag 660
cgcaaatggt gtgtcgagtg cccaccgtgc ccagcaccac ctgtggcagg accgtcagtc 720
ttctctctcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg 780
tgcgtggtag tggacgtgag ccacgaagac cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggac 840
ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccacgggagg agcagttcaa cagcacgttc 900
cgtgtgggtca gcgtcctcac cgttgtgcac caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag 960
tgcaaggtct ccaacaaagg cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaaaccaa 1020
gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag 1080
aaccaggtca gcctgacctg cctgggtcaa ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag 1140
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cacctcccat gctggactcc 1200
gacggctcct tcttctctc cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1260
aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320
ctctcctgt ctccgggtaa a 1341

```

5

<210> 219

<211> 466

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de anticuerpo humanizado

15 <400> 219

Met 1	Asp	Trp	Thr	Trp 5	Arg	Ile	Leu	Phe	Leu 10	Val	Ala	Ala	Ala	Thr 15	Gly
Ala	His	Ser	Glu 20	Val	Gln	Leu	Val	Gln 25	Ser	Gly	Ala	Glu	Val 30	Lys	Lys
Pro	Gly	Ala 35	Ser	Val	Lys	Val	Ser 40	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly 45	Tyr	Thr	Phe
Thr	Asp 50	Tyr	Tyr	Met	Asn	Trp 55	Val	Arg	Gln	Ala	Pro 60	Gly	Gln	Arg	Leu
Glu 65	Trp	Met	Gly	Asp	Ile 70	Asn	Pro	Tyr	Asn	Asp 75	Asp	Thr	Thr	Tyr	Asn 80
His	Lys	Phe	Lys	Gly 85	Arg	Val	Thr	Ile	Thr 90	Arg	Asp	Thr	Ser	Ala 95	Ser
Thr	Ala	Tyr	Met 100	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu 105	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr 110	Ala	Val
Tyr	Tyr	Cys 115	Ala	Arg	Glu	Thr	Ala 120	Val	Ile	Thr	Thr	Asn 125	Ala	Met	Asp
Tyr 130	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr 135	Val	Thr	Val	Ser	Ser 140	Ala	Ser	Thr	Lys
Gly 145	Pro	Ser	Val	Phe	Pro 150	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser 155	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu 160
Ser	Thr	Ala	Ala	Leu 165	Gly	Cys	Leu	Val	Lys 170	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu 175	Pro
Val	Thr	Val	Ser 180	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala 185	Leu	Thr	Ser	Gly	Val 190	His	Thr
Phe	Pro	Ala 195	Val	Leu	Gln	Ser	Ser 200	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu 205	Ser	Ser	Val
Val	Thr 210	Val	Pro	Ser	Ser	Asn 215	Phe	Gly	Thr	Gln	Thr 220	Tyr	Thr	Cys	Asn
Val 225	Asp	His	Lys	Pro	Ser 230	Asn	Thr	Lys	Val	Asp 235	Lys	Thr	Val	Glu	Arg 240
Lys	Cys	Cys	Val	Glu 245	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro 250	Ala	Pro	Pro	Val	Ala 255	Gly
Pro	Ser	Val	Phe 260	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys 265	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu 270	Met	Ile
Ser	Arg	Thr 275	Pro	Glu	Val	Thr	Cys 280	Val	Val	Val	Asp	Val 285	Ser	His	Glu
Asp	Pro 290	Glu	Val	Gln	Phe	Asn 295	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly 300	Val	Glu	Val	His
Asn 305	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro 310	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe 315	Asn	Ser	Thr	Phe	Arg 320
Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Val	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys
				325					330					335	
Glu	Tyr	Lys	Cys 340	Lys	Val	Ser	Asn	Lys 345	Gly	Leu	Pro	Ala	Pro 350	Ile	Glu
Lys	Thr	Ile 355	Ser	Lys	Thr	Lys	Gly 360	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro 365	Gln	Val	Tyr
Thr	Leu 370	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu 375	Met	Thr	Lys	Asn 380	Gln	Val	Ser	Leu
Thr 385	Cys	Leu	Val	Lys	Gly 390	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp 395	Ile	Ala	Val	Glu	Trp 400
Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn 410	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro 415	Met
Leu	Asp	Ser	Asp 420	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu 425	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr 430	Val	Asp
Lys	Ser	Arg 435	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn 440	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His
Glu	Ala 450	Leu	His	Asn	His	Tyr 455	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro
Gly 465	Lys														

<210> 220  
 <211> 1398  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 220

5

```

atggactgga cctggaggat cctcttcttg gtggcagcag ccacaggagc cactccgag 60
gtgcagctgg tgcagagcgg cgccgaggtc aagaaacctg gagcaagcgt aaaggtagt 120
tgcaaagcat ctggatacac atttaccgac tactacatga attgggtacg acaagcccct 180
ggacaaagac ttgaatggat gggagacatt aacccttata acgacgacac tacatacaat 240
cataaattta aaggaagagt tacaattaca agagatacat ccgcatcaac cgcctatatg 300
gaactttcct cattgagatc tgaagacact gctgtttatt actgtgcaag agaaactgcc 360
gttattacta ctaacgctat ggattactgg ggtcaaggaa ccaactgttac cgtctctagt 420
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 480
agcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgctg 540
tggaaactcag gcgctctgac cagcggcgtg cacaccttcc cagctgtcct acagtcctca 600
ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcaacttcgg caccagacc 660
tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagac agttgagcgc 720
aaatgttgtg tcgagtgcc accgtgcccc gcaccacctg tggcaggacc gtcagtcttc 780
ctcttcccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggaccctga ggtcacgtgc 840
gtggtggtgg acgtgagcca cgaagacccc gaggtccagt tcaactggtg cgtggacggc 900
gtggagggtgc ataatgcca gacaaagcca cgggaggagc agttcaacag cacgttccgt 960
gtggtcagcg tcctcacctg tgtgcaccag gactggctga acggcaagga gtacaagtgc 1020
aagggtctca acaaaggcct cccagcccc atcgagaaaa ccatctcaa aaccaagggg 1080
cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg ccccatccc gggaggagat gaccaagaac 1140
caggtcagcc tgacctgect ggtcaaaggc ttctaccca gcgacatcgc cgtggagtgg 1200
gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacac ctcccattgct ggactccgac 1260
ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac 1320
gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 1380
tcctgtctc cgggtaa 1398
    
```

<210> 221

<211> 215

10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de anticuerpo humanizado

15

<400> 221

```

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 Ser Val Ser Ser Thr Ile Ser Ser Asn
          20           25           30
    
```

His Leu His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu  
 Ile Tyr Gly Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser  
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln  
 Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Tyr Pro  
 Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala  
 Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser  
 Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu  
 Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser  
 Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu  
 Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val  
 Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys  
 Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 210 215

- <210> 222
- <211> 645
- 5 <212> ADN
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- 10 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado
- <400> 222

```

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctctcagcat ccgtaggcga tagagttaca 60
ataacatgca gcgtatcatc aactatatca tcaaatcatc ttcattgggt ccaacagaaa 120
cccggcaaag cacctaaatc acttatatac ggcacatcaa atctcgcac aggcgttcct 180
tcaagatfff caggctctgg ctccagccacc gactttactc ttacaatata ctcctcccaa 240
cccgaagact tcgcaaccta ttactgtcaa caatggctct catatccact cacatttggc 300
ggcggcacia aagtagaaat taaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 360
ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 420
tatcccagag agccaaagt acagtggaag gtggataacg cctccaatc gggtactcc 480
caggagatg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccctg 540
acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt caccatcag 600
ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgt 645
    
```

- 15 <210> 223
- <211> 237
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- 20 <220>
- <223> Secuencia de anticuerpo humanizado
- <400> 223

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

Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln  
 100 105 110  
 Gln Trp Ser Ser Tyr Pro Leu Thr 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

5 <210> 224  
 <211> 711  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado  
 <400> 224

```
atggacatga gggctccccgc tcagctcctg gggctcctgc tactctggct ccgaggtgcc 60
agatgtgaca tccagatgac ccagctccea tcctccctct cagcatccgt aggcgataga 120
gttacaataa catgcagcgt atcatcaact atatcatcaa atcatcttca ttggttccaa 180
cagaaaccg gcaaagcacc taaatcactt atatacggca catcaaactc cgcacaggc 240
gttccttcaa gattticagg ctctggctca ggcaccgact ttactcttac aatatcctcc 300
ctccaaccg aagacttcgc aacctattac tgtcaacaat ggtcctcata tccactcaca 360
tttggcggcg gcacaaaagt agaaattaa cgtacgggtg ctgcaccatc tgtcttcatc 420
ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct ggaactgcct ctgttggtg cctgctgaat 480
aacttctatc ccagagaggc caaagtacag tgggaagggtg ataacgccct ccaatcgggt 540
aactcccagg agagtgtcac agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc 600
accctgacgc tgagcaaagc agactacgag aaacacaaag tctacgcctg cgaagtacc 660
catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaga agcttcaaca ggggagagtg t 711
```

15 <210> 225  
 <211> 451  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado  
 <400> 225

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
 1 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Asp Phe Asn Ile Lys Asp Phe  
 Tyr Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile  
 Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Leu Tyr Asp Pro Lys Phe  
 50 Gln Asp Lys Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr  
 65 Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 Ala Arg Glu Ala Asp Tyr Phe His Asp Gly Thr Ser Tyr Trp Tyr Phe  
 100 Asp Val Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr  
 115 Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser  
  
 130 Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu  
 145 Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His  
 165 Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser  
 180 Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys  
 195 Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu  
 210 Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala  
 225 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met  
 245 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His  
 260 Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val  
 275 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe  
 290 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly  
 305 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile  
 325 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val  
 340 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser  
 355 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu  
 370 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro  
 385 Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val  
 405 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met  
 420 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser  
 435 Pro Gly Lys  
 450

<210> 226  
 <211> 1353  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

5

<220>  
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 226

```

gagggtgcagc  tgggtgcagtc  tggggctgag  gtgaagaagc  ctggggcctc  agtgaaggtc  60
tcctgcaagg  cttctgactt  caacattaa  gactttctatc  tacactgggt  gcgacaggcc  120
cctggacaag  ggcttgagtg  gattggaagg  attgatcctg  agaatgggta  tactttatat  180
gacccgaagt  tccaggacaa  ggtcaccatg  accacagaca  cgtccaccag  cacagcctac  240
atggagctga  ggagcctgag  atctgacgac  acggccgtgt  attactgtgc  gagagaggcg  300
gattatctcc  acgatggtac  ctctactgg  tacttcgatg  tctggggccg  tggcaccctg  360
gtcaccgtct  ctagtgcctc  caccaagggc  ccatcggctt  tccccctggc  gccctgctcc  420
aggagcacct  ccgagagcac  agcggccctg  ggctgcctgg  tcaaggacta  cttccccgaa  480
ccggtgacgg  tgtcgtggaa  ctcaggcgct  ctgaccagcg  gcgtgcacac  cttcccagct  540
gtcctacagt  cctcaggact  ctactccctc  agcagcgtgg  tgaccgtgcc  ctccagcaac  600
ttcggcaccc  agacctacac  ctgcaacgta  gatcacaagc  ccagcaaac  caagggtggac  660
aagacagttg  agcgcaaatg  ttgtgtcgag  tgcccaccgt  gccagcacc  acctgtggca  720
ggaccgtcag  tcttctctt  cccccaaaa  cccaaggaca  ccctcatgat  ctcccggacc  780
cctgaggtca  cgtgcgtggt  ggtggacgtg  agccacgaag  accccgaggt  ccagttcaac  840
tggtaacgtg  acggcgtgga  ggtgcataat  gccaaagaca  agccacggga  ggagcagttc  900
aacagcacgt  tccgtgtggt  cagcgtcctc  accgttgtgc  accaggactg  gctgaacggc  960

```

```

aaggagtaca  agtgcaaggt  ctccaacaaa  ggctccccag  cccccatcga  gaaaaccatc  1020
tccaaaacca  aagggcagcc  ccgagaacca  caggtgtaca  ccctgcccc  atcccgggag  1080
gagatgacca  agaaccaggt  cagcctgacc  tgcctggta  aaggctteta  ccccagcgac  1140
atcgccgtgg  agtgggagag  caatggggcag  ccggagaaca  actacaagac  cacacctccc  1200
atgctggact  ccgacggctc  cttcttctc  tacagcaagc  tcaccgtgga  caagagcagg  1260
tggcagcagg  ggaacgtctt  ctcatgctcc  gtgatgcatg  aggctctgca  caaccactac  1320
acgcagaaga  gcctctccct  gtctccgggt  aaa  1353

```

- 5 <210> 227
- <211> 470
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial

- 10 <220>
- <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 227

Met	Asp	Trp	Thr	Trp	Arg	Ile	Leu	Phe	Leu	Val	Ala	Ala	Ala	Thr	Gly
1				5				10						15	
Ala	His	Ser	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys
			20					25					30		
Pro	Gly	Ala	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Asp	Phe	Asn	Ile
		35					40					45			
Lys	Asp	Phe	Tyr	Leu	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu
	50					55					60				
Glu	Trp	Ile	Gly	Arg	Ile	Asp	Pro	Glu	Asn	Gly	Asp	Thr	Leu	Tyr	Asp
65					70					75					80
Pro	Lys	Phe	Gln	Asp	Lys	Val	Thr	Met	Thr	Thr	Asp	Thr	Ser	Thr	Ser
				85					90					95	
Thr	Ala	Tyr	Met	Glu	Leu	Arg	Ser	Leu	Arg	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val
			100					105					110		
Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Glu	Ala	Asp	Tyr	Phe	His	Asp	Gly	Thr	Ser	Tyr
		115					120					125			
Trp	Tyr	Phe	Asp	Val	Trp	Gly	Arg	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser
	130					135					140				
Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg
145					150					155					160
Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	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	Asn	Phe	Gly	Thr	Gln	Thr
	210					215					220				
Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys
225					230					235					240
Thr	Val	Glu	Arg	Lys	Cys	Cys	Val	Glu	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro
				245					250					255	
Pro	Val	Ala	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	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly
		290				295					300				
Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn
					310					315					320
Ser	Thr	Phe	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Val	His	Gln	Asp	Trp
				325					330					335	
Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro
			340					345					350		
Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Thr	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu
		355					360					365			
Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	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	Met	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> 228  
 <211> 1410  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 228

5

```

atggactgga cctggaggat cctcttcttg gtggcagcag ccacaggagc cactccgag 60
gtgcagctgg tgcagtctgg ggctgagggt aagaagcctg gggcctcagt gaaggctctc 120
tgcaaggctt ctgacttcaa cattaagac ttctatctac actgggtgcg acaggcccct 180
ggacaagggc ttgagtggat tggaggatt gatcctgaga atggtgatac tttatatgac 240
ccgaagtcc aggacaaggt caccatgacc acagacacgt ccaccagcac agcctacatg 300
gagctgagga gcctgagatc tgacgacacg gccgtgtatt actgtgagag agagggcgat 360
tatttccacg atggtacctc ctactggtac ttcgatgtct ggggcccgtg caccctggtc 420
accgtctcta gtgcctccac caagggccca tcggtcttcc cctggcgcc ctgctccagg 480
agcacctccg agagcacagc ggccctgggc tgcctggtca aggactactt ccccgaaaccg 540
gtgacggtgt cgtggaactc aggcgctctg accagcggcg tgcacacctt cccagctgtc 600
ctacagtcct caggactcta ctccctcagc agcgtggtga ccgtgccctc cagcaacttc 660
ggcaccaga cctacacctg caacgtagat cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag 720
acagttgagc gcaaagtgtg tgtcgagtgc ccaccgtgcc cagcaccacc tgtggcagga 780
ccgtcagttc tcctcttccc cccaaaacc aaggacacc tcatgatctc ccggaccctc 840
gaggtcacgt gcgtgggtgg ggacgtgagc cacgaagacc ccgaggtcca gttcaactgg 900
tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cacgggagga gcagttcaac 960
agcacgttcc gtgtggtcag cgtcctcacc gttgtgcacc aggactggct gaacggcaag 1020
gagtacaagt gcaaggtctc caacaaaggc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 1080
aaaaccaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacacc tgccccatc ccgggaggag 1140
atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctacc cagcgacatc 1200
gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac acctcccatg 1260
ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gacgaggtgg 1320
cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa cactacacg 1380
cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 1410
    
```

<210> 229  
 <211> 213  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

10

<220>  
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 229

15

```

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

ES 2 689 143 T3

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr  
 115 120 125  
 Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys  
 130 135 140  
 Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu  
 145 150 155 160  
 Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser  
 165 170 175  
 Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala  
 180 185 190  
 Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe  
 195 200 205  
 Asn Arg Gly Glu Cys  
 210

- 5 <210> 230
- <211> 639
- <212> ADN
- <213> Secuencia artificial
- 10 <220>
- <223> Secuencia de anticuerpo humanizado
- <400> 230

```

gacatccagt tgaccagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgca gggccagctc aagtataagt tacatacact ggtatcagca aaaaccaggg 120
aaagccccta agctcctgat ctatgccaca tccaacctgg cttctggggg cccatcaagg 180
ttcagcggca gtggatctgg gacagaattc actctcacia tcagcagcct gcagcctgaa 240
gattttgcaa cttattactg tcagcagtg agtagtgacc cactcacggt cggcggaggg 300
accaaggtgg agatcaaacg tacggtggct gcaccatctg tcttcatctt cccgccatct 360
gatgagcagt tgaaatctgg aactgcctct gttgtgtgcc tgetgaataa cttctatccc 420
agagaggcca aagtacagtg gaaggtggat aacgccctcc aatcgggtaa ctcccaggag 480
agtgtcacag agcaggacag caaggacagc acctacagcc tcagcagcac cctgacgctg 540
agcaaagcag actacgagaa acacaaagtc tacgcctgcg aagtcaccca tcagggcctg 600
agctcgcccg tcacaaagag cttcaacagg ggagagtg 639
    
```

- 15 <210> 231
- <211> 235
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- 20 <220>
- <223> Secuencia de anticuerpo humanizado
- <400> 231

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

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser  
 180 185 190  
 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu  
 195 200 205  
 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser  
 210 215 220  
 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 225 230 235

5 <210> 232  
 <211> 705  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado  
 <400> 232

```

atggacatga ggggtccccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctctggct cccaggtgcc 60
agatgtgaca tccagttgac ccagctccca tccttcctgt ctgcatctgt aggagacaga 120
gtcaccatca cttgcagggc cagctcaagt ataagttaca tacactggta tcagcaaaaa 180
ccagggaaag cccctaagct cctgatctat gccacatcca acctggcttc tgggggccca 240
tcaaggttca gcggcagtg atctgggaca gaattcactc tcacaatcag cagcctgcag 300
cctgaagatt ttgcaactta ttactgtcag cagtggagta gtgaccact cacgttcggc 360
ggagggacca aggtggagat caaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catctccccg 420
ccaictgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 480
tatcccagag aggccaaaagt acagtggaag gtggataacg cctccaatc gggtactcc 540
caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcacctcg 600
acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt caccatcag 660
ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgt 705
    
```

15 <210> 233  
 <211> 447  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado  
 <400> 233

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
 1 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asp Ile Lys Asp Tyr  
 Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile  
 Gly Arg Val Asp Pro Asp Asn Gly Glu Thr Glu Phe Ala Pro Lys Phe  
 Pro Gly Lys Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr  
 Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 Ala Arg Glu Asp Tyr Asp Gly Thr Tyr Thr Trp Phe Pro Tyr Trp Gly  
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser  
 Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala  
 Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val  
 Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala  
 Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val  
 Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His  
 Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val  
 210 215 220  
 225 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr  
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu  
 Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys  
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr phe Arg Val Val Ser  
 Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys  
 305 310 315 320  
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile  
 Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro  
 Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu  
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn  
 370 375 380  
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser  
 385 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg  
 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu  
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 435 440 445

<210> 234  
 <211> 1341  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

5

10

<400> 234

```

gaggtgcagc  tgggtgcagtc  tggggctgag  gtgaagaagc  ctggggcctc  agtgaaggtc  60
tcctgcaagg  cttctggatt  cgacattaag  gactactata  tacactgggt  gcgacaggcc  120
cctggacaag  ggcttgagtg  gatcgggaag  gttgatcctg  acaatgggtg  gactgaattt  180
gccccgaagt  tcccgggcaa  ggtcaccatg  accacagaca  cgtccatcag  cacagcctac  240
atggagctga  gcaggctgag  atctgacgac  acggccgtgt  attactgtgc  gagagaagac  300
tacgatggta  cctacacctg  gtttccttat  tggggccaag  ggactctggt  caccgtctct  360
agtgcctcca  ccaagggcc  atcggctctc  cccctggcgc  cctgctccag  gagcacctcc  420
gagagcacag  cggccctggg  ctgcctggtc  aaggactact  tccccgaacc  ggtgacggtg  480
tcgtggaact  cagggcgtct  gaccagcggc  gtgcacacct  tcccagctgt  cctacagtcc  540
tcaggactct  actccctcag  cagcgtgggt  accgtgccct  ccagcaactt  cggcaccagg  600
acctacacct  gcaacgtaga  tcacaagccc  agcaacacca  aggtggacaa  gacagttgag  660
cgaaatggt  gtgtcgagtg  cccaccgtgc  ccagaccac  ctgtggcagg  accgtcagtc  720
ttcctcttc  cccaaaacc  caaggacacc  ctcatgatct  cccggacccc  tgaggtcacg  780
tgcgtgggtg  tggacgtgag  ccacgaagac  cccgagggtc  agttcaactg  gtacgtggac  840
ggcgtggagg  tgcataatgc  caagacaaag  ccacgggagg  agcagttcaa  cagcacgttc  900
cgtgtgggtc  gcgtcctcac  cgttgtgcac  caggactggc  tgaacggcaa  ggagtacaag  960
tgcaaggctc  ccaacaaagg  cctcccagcc  cccatcgaga  aaaccatctc  caaaaacaaa  1020
gggcagcccc  gagaaccaca  ggtgtacacc  ctgccccat  cccgggagga  gatgaccaag  1080
aaaccaggta  gcctgacctg  cctgggtcaaa  ggcttctacc  ccagcgacat  cgccgtggag  1140
tgggagagca  atgggcagcc  ggagaacaac  tacaagacca  cacctccat  gctggactcc  1200
gacggctcct  tcttctcta  cagcaagctc  accgtggaca  agagcagggt  gcagcagggg  1260
aacgtcttct  catgctccgt  gatgcatgag  gctctgcaca  accactacac  gcagaagagc  1320
ctctccctgt  ctccgggtaa  a

```

- 5 <210> 235
- <211> 466
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial

- 10 <220>
- <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 235

Met Asp Trp Thr Trp Arg Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Gly  
 1 5 10 15  
 Ala His Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys  
 20 25 30  
 Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asp Ile  
 35 40 45  
 Lys Asp Tyr Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu  
 50 55 60  
 Glu Trp Ile Gly Arg Val Asp Pro Asp Asn Gly Glu Thr Glu Phe Ala  
 65 70 75 80  
 Pro Lys Phe Pro Gly Lys Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Ile Ser  
 85 90 95  
 Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val  
 100 105  
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Asp Tyr Asp Gly Thr Tyr Thr Trp Phe Pro  
 115 120 125  
 Tyr 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 Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu  
 145 150 155 160  
 Ser 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 Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn  
 210 215 220  
 Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg  
 225 230 235 240  
 Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly  
 245 250 255  
 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile  
 260 265 270  
 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu  
 275 280 285  
 Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His  
 290 295 300  
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg  
 305 310 315 320  
 Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys  
 325 330 335  
 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu  
 340 345 350  
 Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr  
 355 360 365  
 Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu  
 370 375 380  
 Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp  
 385 390 395 400  
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met  
 405 410 415  
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp  
 420 425 430  
 Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His  
 435 440 445  
 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro  
 450 455 460  
 Gly Lys  
 465

<210> 236  
 <211> 1398  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

5

<220>  
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 236

```

atggactgga cctggaggat cctcttcttg gtggcagcag ccacaggagc ccaactccgag 60
gtgcagctgg tgcagtctgg ggctgagggtg aagaagcctg gggcctcagt gaaggctctc 120
tgcaaggctt ctggattcga cattaaggac tactatatac actgggtgcg acaggcccct 180
ggacaagggc ttgagtggat cggaaggggtt gatcctgaca atggtgagac tgaatttgcc 240
ccgaagtcc cgggcaaggt caccatgacc acagacacgt ccatcagcac agcctacatg 300
gagctgagca ggctgagatc tgacgacacg gccgtgtatt actgtgagag agaagactac 360
gatggtacct acacctggtt tccttattgg ggccaagggg ctctgggtcac cgtctctagt 420
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 480
agcacagcgg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggg gacgggtgctg 540
tggaactcag gcgctctgac cagcggcgtg cacaccttcc cagctgtcct acagtcctca 600
ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcaacttcgg caccagacc 660
tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagac agttgagcgc 720
aaatggtgtg tcgagtgcc accgtgccc gcaccacctg tggcaggacc gtcagtcttc 780
ctcttcccc caaaaccxaa ggacaccctc atgatctccc ggaccctga ggtcacgtgc 840
gtggtgggtg acgtgagcca cgaagacccc gaggtccagt tcaactggta cgtggacggc 900
gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagcca cgggaggagc agttcaacag cacgttccgt 960
gtggtcagcg tcctcaccgt tgtgcaccag gactggctga acggcaagga gtacaagtgc 1020
aaggctctca acaaaggcct cccagcccc atcgagaaaa ccatctcaa aaccxaaagg 1080
cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg cccccatccc gggaggagat gaccaagaac 1140
caggtcagcc tgacctgctt ggtcaaaggc ttctacccca gcgacatcgc cgtggagtg 1200
gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacac ctcccatgct ggactccgac 1260
gtcttctcat tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac 1320
tcctgtctc cgggtaaa gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 1398
    
```

5 <210> 237  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

10 <400> 237

Gly Thr Ser Asn Leu Ala Ser  
 1 5

15 <210> 238  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

20 <400> 238

Gln Gln Trp Thr Thr Tyr Thr  
 1 5

25 <210> 239  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 239

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

30 <210> 240  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 240

ES 2 689 143 T3

Ser Thr Ser Arg Leu Asn Ser  
1 5

5  
<210> 241  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> Mus musculus  
  
<400> 241

Gln Gln Asp Ile Lys His Pro Thr  
1 5

10  
  
15  
<210> 242  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> Mus musculus  
  
<400> 242

Lys Ala Ser Gln Asp Val Phe Thr Ala Val Ala  
1 5 10

20  
  
25  
<210> 243  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> Mus musculus  
  
<400> 243

Trp Ala Ser Thr Arg His Thr  
1 5

30  
  
35  
<210> 244  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Mus musculus  
  
<400> 244

Gln Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Leu Thr  
1 5

40  
  
45  
<210> 245  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> Mus musculus  
  
<400> 245

Asp Tyr Asn Met His  
1 5

50  
  
<210> 246  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> Mus musculus  
  
<400> 246

ES 2 689 143 T3

Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Lys Phe Lys  
 1 5 10 15  
 Gly

5  
 <210> 247  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 247

10  
 Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val  
 1 5 10

15  
 <210> 248  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 248

Asp Tyr Asn Met His  
 1 5

20  
 <210> 249  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 249

25  
 Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Gly Tyr Asn Gln Lys Phe Lys  
 1 5 10 15  
 Gly

30  
 <210> 250  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 250

35  
 Leu Val Tyr Asp Gly Ser Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Asp Val  
 1 5 10

40  
 <210> 251  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 251

Asp Tyr Asn Met His  
 1 5

45  
 <210> 252  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 252

ES 2 689 143 T3

Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Gln Phe Lys  
 1 5 10 15  
 Gly

5 <210> 253  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 253

10 Leu Gly Tyr Val Gly Asn Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Asp Val  
 1 5 10

15 <210> 254  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 254

20 Asp Tyr Asn Met His  
 1 5

25 <210> 255  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 255

Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Lys Phe Lys  
 1 5 10 15  
 Gly

30 <210> 256  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 35 <400> 256

Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val  
 1 5 10

40 <210> 257  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 45 <400> 257

Asp Tyr Asn Met His  
 1 5

50 <210> 258  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 258

ES 2 689 143 T3

Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Lys Phe Lys  
1 5 10 15  
Gly

5 <210> 259  
<211> 14  
<212> PRT  
<213> Mus musculus

<400> 259

Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val  
1 5 10

10 <210> 260  
<211> 5  
<212> PRT  
15 <213> Mus musculus

<400> 260

Asp Tyr Asn Met His  
1 5

20 <210> 261  
<211> 17  
<212> PRT  
25 <213> Mus musculus

<400> 261

Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Lys Phe Lys  
1 5 10 15  
Gly

30 <210> 262  
<211> 14  
<212> PRT  
<213> Mus musculus

35 <400> 262

Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val  
1 5 10

40 <210> 263  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> Mus musculus

45 <400> 263

Asp Tyr Asn Met His  
1 5

50 <210> 264  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> Mus musculus

<400> 264

ES 2 689 143 T3

**Glu** **Ile** **Asn** **Pro** **Asn** **Ser** **Gly** **Gly** **Ser** **Gly** **Tyr** **Asn** **Gln** **Lys** **Phe** **Lys**  
1 5 10 15  
**Gly**

5  
<210> 265  
<211> 14  
<212> PRT  
<213> Mus musculus  
  
<400> 265

**Leu** **Gly** **Tyr** **Tyr** **Gly** **Asn** **Tyr** **Glu** **Asp** **Trp** **Tyr** **Phe** **Asp** **Val**  
1 5 10

10  
  
15  
<210> 266  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> Mus musculus  
  
<400> 266

**Asp** **Tyr** **Tyr** **Ile** **His**  
1 5

20  
  
25  
<210> 267  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> Mus musculus  
  
<400> 267

**Arg** **Ile** **Asp** **Pro** **Asp** **Asn** **Gly** **Glu** **Ser** **Thr** **Tyr** **Val** **Pro** **Lys** **Phe** **Gln**  
1 5 10 15  
**Gly**

30  
<210> 268  
<211> 13  
<212> PRT  
<213> Mus musculus  
  
35  
<400> 268

**Glu** **Gly** **Leu** **Asp** **Tyr** **Gly** **Asp** **Tyr** **Tyr** **Ala** **Val** **Asp** **Tyr**  
1 5 10

40  
<210> 269  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> Mus musculus  
  
45  
<400> 269

**Asp** **Tyr** **Ile** **Met** **His**  
1 5

50  
<210> 270  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> Mus musculus  
  
<400> 270

ES 2 689 143 T3

Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Glu Tyr Asn Glu Lys Phe Lys  
 1 5 10 15  
 Gly

5 <210> 271  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 271

Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe Ala Tyr  
 1 5 10

10 <210> 272  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 15 <213> Mus musculus  
 <400> 272

Asp Tyr Tyr Met His

1 5

20 <210> 273  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 25 <400> 273

Arg Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Ile Ile Tyr Asp Pro Lys Phe Gln  
 1 5 10 15  
 Gly

30 <210> 274  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 35 <400> 274

Asp Ala Gly Asp Pro Ala Trp Phe Thr Tyr  
 1 5 10

40 <210> 275  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 45 <400> 275

Arg Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met His  
 1 5 10

50 <210> 276  
 <211> 7

ES 2 689 143 T3

<212> PRT  
<213> Mus musculus

<400> 276

5

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser  
1 5

<210> 277  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Mus musculus

10

<400> 277

Gln Gln Trp Ser Ser Asp Pro Leu Thr  
1 5

15

<210> 278  
<211> 12  
<212> PRT  
<213> Mus musculus

20

<400> 278

Ser Val Ser Ser Thr Ile Ser Ser Asn His Leu His  
1 5 10

25

<210> 279  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> Mus musculus

30

<400> 279

Gly Thr Ser Asn Leu Ala Ser  
1 5

35

<210> 280  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Mus musculus

40

<400> 280

Gln Gln Trp Ser Ser Tyr Pro Leu Thr  
1 5

45

<210> 281  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> Mus musculus

<400> 281

50

Arg Ala Ser Ser Ser Ile Ser Tyr Ile His  
1 5 10

55

<210> 282  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> Mus musculus

<400> 282

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser  
 1 5

5 <210> 283  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

10 <400> 283

Gln Gln Trp Ser Ser Asp Pro Leu Thr  
 1 5

15 <210> 284  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

20 <400> 284

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

25 <210> 285  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 285

Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser  
 1 5

30 <210> 286  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

35 <400> 286

Gln Gln Tyr Asp Phe Phe Pro Ser Thr  
 1 5

40 <210> 287  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

45 <400> 287

Asp Tyr Phe Ile His  
 1 5

50 <210> 288  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

55 <400> 288

Arg Leu Asp Pro Glu Asp Gly Glu Ser Asp Tyr Ala Pro Lys Phe Gln  
 1 5 10 15  
 Asp

5 <210> 289  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 289

Glu Asp Tyr Asp Gly Thr Tyr Thr Phe Phe Pro Tyr  
 1 5 10

10 <210> 290  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 15 <213> Mus musculus  
 <400> 290

Asp Phe Tyr Leu His  
 1 5

20 <210> 291  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 25 <400> 291

Arg Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Leu Tyr Asp Pro Lys Phe Gln  
 1 5 10 15  
 Asp

30 <210> 292  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 35 <400> 292

Glu Ala Asp Tyr Phe His Asp Gly Thr Ser Tyr Trp Tyr Phe Asp Val  
 1 5 10 15

40 <210> 293  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 45 <400> 293

Asp Tyr Tyr Ile His  
 1 5

50 <210> 294  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 294

ES 2 689 143 T3

Arg Val Asp Pro Asp Asn Gly Glu Thr Glu Phe Ala Pro Lys Phe Pro  
 1 5 10 15  
 Gly

5 <210> 295  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

10 <400> 295

Glu Asp Tyr Asp Gly Thr Tyr Thr Trp Phe Pro Tyr  
 1 5 10

15 <210> 296  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 296

Asp Tyr Tyr Met Asn  
 1 5

20 <210> 297  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 297

Asp Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Thr Tyr Asn His Lys Phe Lys  
 1 5 10 15  
 Gly

30 <210> 298  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

35 <400> 298

Glu Thr Ala Val Ile Thr Thr Asn Ala Met Asp  
 1 5 10

40 <210> 299  
 <211> 130  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

45 <400> 299

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

<210> 300  
 <211> 390  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

5

<400> 300

atggattttc aggtgcagat tttcagcttc atgctaataca gtgtcacagt catattgtcc 60  
 agtggagaaa ttgtgctcac ccagctctcca gcactcatgg ctgcatctcc aggggagaag 120  
 gtcaccatca cctgcagtgt cagctcgagt ataagttcca gcaacttaca ctggctccag 180  
 cagaagtcag gaacctcccc caaactctgg atttatggca catccaacct tgcctctgga 240  
 gtcctgtttc gcttcagtggt cagtggatct gggacctctt attctctcac aatcagcagc 300  
 atggaggctg aagatgctgc cacttattac tgtcaacagt ggactactac gtatacgttc 360  
 ggatcgggga ccaagctgga gctgaaactg 390

10

<210> 301  
 <211> 141  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

15

<400> 301

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

20

<210> 302  
 <211> 423  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

25

<400> 302

```

atgggatgga actggatcat cttcttctcg atggcagtgg ttacaggggt caattcagag 60
gtgcagtgc ggcagtctgg ggcagacctt gtgaagccag gggcctcagt caagttgtcc 120
tgcacagctt ctggcttcaa cattaagac tactatatac actgggtgaa gcagaggcct 180
gaacagggcc tggagtggat tggaaaggatt gatcctgata atggtgaaag tacatatgtc 240
ccgaagtcc agggcaaggc cactataaca gcagacacat catccaacac agcctaccta 300
caactcagaa gcctgacatc tgaggacact gccatctatt attgtgggag agaggggctc 360
gactatggtg actactatgc tgtggactac tggggccaag gaacctcggg cacagtctcg 420
agc 423
    
```

5

<210> 303  
 <211> 130  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

10

<220>  
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

15

<400> 303

```

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

20

<210> 304  
 <211> 390  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

25

<220>  
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 304

```

atggatatgc gcgtgccggc gcagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gccgggcgcg 60
cgctgcgata ttcagctgac ccagagcccg agctttctga gcgcgagcgt gggcgatcgc 120
gtgaccatta cctgcagcgt gagcagcagc attagcagca gcaacctgca ttggtatcag 180
cagaaacccg gcaaagcgcc gaaactgctg atttatggca ccagcaacct ggcgagcggc 240
gtgccgagcc gctttagcgg cagcggcagc ggcaccgaat ttaccctgac cattagcagc 300
ctgcagccgg aagattttgc gacctattat tgccagcagc ggaccaccac ctataccttt 360
ggccagggca ccaaaactgga aattaaactg
    
```

30

<210> 305  
 <211> 141  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 305

5

```

Met Asp Trp Thr Trp Ser Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Pro Thr Gly
 1      5      10
Ala His Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
      20
Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile
      35      40      45
Lys Asp Tyr Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
      50      55      60
Glu Trp Met Gly Arg Ile Asp Pro Asp Asn Gly Glu Ser Thr Tyr Val
      65      70      75
Pro Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser
      85      90      95
Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val
      100      105
Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Gly Leu Asp Tyr Gly Asp Tyr Ala Val
      115      120      125
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
      130      135      140
    
```

<210> 306  
<211> 423  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

10

<220>  
<223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 306

15

```

atggattgga cctggagcat tctgtttctg gtggcggcgc cgaccggcgc gcatagcgaa 60
gtgcagctgg tgcagagcgg cgcggaagtg aaaaaaccgg gcgagcgcgt gaaagtgagc 120
tgcaaagcga gcggctttaa cattaagat tattatattc attgggtgcg ccaggcgccg 180
ggccagggcc tggatggat gggccgcat gatccggata acggcgaag cacctatgtg 240
ccgaaatttc agggccgcgt gaccatgacc accgatacca gcaccagcac cgcgtatatg 300
gaactgcgca gcctgcgcag cgatgatacc gcggtgtatt attgcgcgcg cgaaggcctg 360
gattatggcg attattatgc ggtggattat tggggccagg gcaccctggt gaccgtctcg 420
agc
    
```

<210> 307  
<211> 127  
<212> PRT  
<213> Mus musculus

<400> 307

25

```

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

ES 2 689 143 T3

<210> 308  
 <211> 381  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

5 <400> 308

```

atgatgtcct ctgctcagtt ccttggtctc ctggtgctct gttttcaagg taccagatgt 60
gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcaac 120
atcagctgca gggcaagtca ggacattagc agttatttaa actggtatca gcagaaacca 180
gatggaactg ttaaactcct gatctactcc acatcaagat taaactcagg agtcccatca 240
aggttcagtg gcagtggttc tgggacagat tattctctca ctattagcaa cctggcacia 300
gaagatattg ccacttactt ttgccaacag gatattaagc atccgacggt cgggtggaggc 360
accaagttgg agctgaaacg t 381
    
```

10 <210> 309  
 <211> 139  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

15 <400> 309

```

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

<210> 310  
 <211> 417  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

20 <400> 310  
 25

```

atggaatgga tctggatatt tctcttctc ctgtcaggaa ctgcaggtgt ccactctgag 60
gtccagctgc agcagctctg acctgagctg gtaaagcctg gggcttcagt gaagatgtcc 120
tgcaaggctt ctgggttcac attcactgac tacattatgc actgggtgaa gcagaagcct 180
gggcagggcc ttgagtggat tggatatatt aatccttaca atgatgatac tgaatacaat 240
gagaagttca aaggcaaggc cacactgact tcagacaaat cctccagcac agcctacatg 300
gatctcagca gtctgacctc tgagggtctc gcggtctatt actgtgcaag atcgatttat 360
tactacgatg ccccgtttgc ttactggggc caagggactc tggtcacagt ctcgagc 417
    
```

<210> 311  
 <211> 127  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado  
 35

ES 2 689 143 T3

<400> 311

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

5 <210> 312  
 <211> 381  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 312

atgatgtcct	ctgctcagtt	ccttggcttc	ctgttgcctc	gttttcaagg	taccagatgt	60
gatatccaga	tgaccagtc	tccatcctcc	ctgtctgcat	ctgtagggtga	ccgtgtcacc	120
atcacttgcc	gcgcaagtca	ggatattagc	agctatttaa	attggtatca	gcagaaacca	180
gggaaagccc	ctaagctcct	gatctattct	acttcccgtt	tgaatagtgg	gggtccatca	240
cgcttcagtg	gcagtggtc	tgggacagat	ttcactctca	ccatcagcag	tctgcaacct	300
gaagattttg	caacttacta	ctgtcaacag	gatattaaac	accctacggt	cggtcaaggc	360
accaaggtgg	agatcaaacg	t				381

15 <210> 313  
 <211> 139  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

25 <400> 313

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

<210> 314  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

5

<400> 314

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

10

<210> 315  
 <211> 128  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

15

<400> 315

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

<210> 316  
 <211> 381  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

5 <400> 316

```

atgaagtcac agaccaggt cttgtatac atgttgctgt gttgtctgg tgttgaagga 60
gacattgtga tgaccagtc tcacaaattc atgtccacgt cagtaggaga cagggtcacc 120
atcacctgca aggccagtc ggatgtcttt actgctgtag cctgggatca acagaaacca 180
ggacaatctc ctaactact gatttactgg gcatccacc ggcacactgg agtcctgat 240
cgcttcacag gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccattagcaa tgtgcagtct 300
gaagacttgg cagattatct ctgtcaacaa tatagcagct atcctctcac gttcggtgct 360
gggaccaagt tggagctgaa a 381
    
```

10 <210> 317  
 <211> 138  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

15 <400> 317

```

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

      Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
      130      135
    
```

<210> 318  
 <211> 411  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

20 <400> 318

```

atgggatgga actggatcat cttcttctcg atggcagtgg ttacaggggt caattcagag 60
gttcagctgc agcagtctgg ggctgagctt gtgaggccag gggccttagt caagttgtcc 120
tgcaaagctt ctggcttcaa tattaaagac tactatatgc actgggtgaa gcagaggcct 180
gaacagggcc tggagtggat tggaggatt gatcctgaga atggtgatat tatatatgac 240
ccgaagtcc agggcaaggc cagtataaca acagacacat cctccaacac agcctacctg 300
cagctcagca gcctgacgtc tgaggacact gccgtctatt actgtgctta cgatgctggg 360
gaccccgctt ggtttactta ctggggccaa gggactctgg tcaccgtctc g 411
    
```

30 <210> 319  
 <211> 130  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 319

```

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

5 <210> 320  
 <211> 390  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 320

```

atggatatgc gcgtagcggc gcagctgctg ggctgctgct tgctgtggct gcgaggcgcg 60
cgctgcgata tccagatgac ccagagcccg agcagcctga gcgagcgt gggcgatcgc 120
gtgaccatta cctgcaaagc gagccaggat gtgtttaccg cggtagcgtg gtatcagcag 180
aaaccgggca aagcggcga actgctgatt tattgggcca gcacccgcca taccggcgtg 240
ccgagtcgct ttagcggcag cggcagcggc accgatttta ccctgacat tagcagcctg 300
cagccggaag atttgcgac ctattattgc cagcagtata gcagctatcc gctgaccttt 360
ggcggcggca ccaaagtgga aattaaactg
    
```

15 <210> 321  
 <211> 138  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

25 <400> 321

```

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

```

- 5 <210> 322
- <211> 414
- <212> ADN
- <213> Secuencia artificial
- 10 <220>
- <223> Secuencia de anticuerpo humanizado
- <400> 322

```

atggattgga cctggagcat tctgtttctg gtggcggcgc cgaccggcgc gcatagcgaa 60
gtgcagctgg tgcagagcgg cgcggaagtg aaaaaaccgg gcgcgagcgt gaaagtgagc 120
tgcaaagcga gcggctttaa cattaagat tattatatgc attgggtgcg ccagggcgccg 180
ggccagggcc tggaatggat cggccgcatt gatccggaaa acggcgatat tatttatgat 240
ccgaaatttc agggccgcgt gacatgacc accgatacca gcaccagcac cgcgtatatg 300
gaactgcgca gcctgcgcag cgatgatacc gcggtgtatt attgcgcgta tgatgcgggc 360
gatccggcgt ggtttacctt ttggggccag ggcaccctgg tgaccgtctc gaggc 414

```

- 15 <210> 323
- <211> 106
- <212> PRT
- <213> Mus musculus
- 20 <400> 323

```

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

```

- 25 <210> 324
- <211> 324
- <212> PRT
- <213> Mus musculus
- <400> 324

Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala  
 1 5 10 15  
 Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr  
 20 25 30  
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser  
 35 40  
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu  
 50 55 60  
 Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val  
 65 70 75 80  
 Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys  
 85 90 95  
 Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro  
 100 105 110  
 Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu  
 115 120 125  
 Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser  
 130 135 140  
 Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu  
 145 150 155 160  
 Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr  
 165 170 175  
 Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn  
 180 185 190  
 Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro  
 195 200 205  
 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln  
 210 215 220  
 Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val  
 225 230 235 240  
 Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val  
 245 250 255  
 Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln  
 260 265 270  
 Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Leu Asn  
 275 280 285  
 Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val  
 290 295 300  
 Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His  
 305 310 315 320  
 Ser Pro Glv Lvs

<210> 325  
 <211> 106  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

5

<400> 325

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

10

<210> 326  
 <211> 327  
 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 326

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg  
 1 5 10 15  
 Ser Thr Ser Glu Ser 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 Lys Thr  
 65 70 75 80  
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys  
 85 90 95  
 Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro  
 100 105 110  
 Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys  
 115 120 125  
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val  
 130 135 140  
 Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp  
 145 150 155 160  
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe  
 165 170 175  
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp  
 180 185 190  
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu  
 195 200 205  
 Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg  
 210 215 220  
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys  
 225 230 235 240  
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp  
 245 250 255  
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys  
 260 265 270  
 Thr Thr Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser  
 275 280 285  
 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser  
 290 295 300  
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser  
 305 310 315 320  
 Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys  
 325

5

<210> 327

<211> 120

<212> PRT

10

<213> Mus musculus

<400> 327

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

Ala Arg Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln  
 100 105 110  
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

5  
 <210> 328  
 <211> 120  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 328

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

10  
 <210> 329  
 <211> 120  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 329

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

20  
 <210> 330  
 <211> 226  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 330

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

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

- <210> 331
- <211> 447
- 5 <212> PRT
- <213> Mus musculus
  
- <400> 331

Glu 1	Val	Gln	Leu	Val 5	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu 10	Val	Lys	Lys	Pro	Gly 15	Ser
Ser	Val	Lys	Val 20	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser 25	Gly	Phe	Thr	Phe	Thr 30	Asp	Tyr
Ile	Met	His 35	Trp	Val	Arg	Gln	Ala 40	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu 45	Glu	Trp	Met
Gly	Tyr 50	Ile	Asn	Pro	Tyr	Asn 55	Asp	Asp	Thr	Glu	Tyr 60	Asn	Glu	Lys	Phe
Lys 65	Gly	Arg	Val	Thr	Ile 70	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser 75	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr 80
Met	Glu	Leu	Ser	Ser 85	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp 90	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr 95	Cys
Ala	Arg	Ser	Ile 100	Tyr	Tyr	Tyr	Asp	Ala 105	Pro	Phe	Ala	Tyr	Trp 110	Gly	Gln
Gly	Thr	Leu 115	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala 120	Ser	Thr	Lys	Gly 125	Pro	Ser	Val
Phe	Pro 130	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala	Ala
Leu 145	Gly	Cys	Leu	Val	Lys 150	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu 155	Pro	Val	Thr	Val	Ser 160
Trp	Asn	Ser	Gly	Ala 165	Leu	Thr	Ser	Gly	Val 170	His	Thr	Phe	Pro	Ala 175	Val
Leu	Gln	Ser	Ser 180	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu 185	Ser	Ser	Val	Val	Thr 190	Val	Pro
Ser	Ser	Ser 195	Leu	Gly	Thr	Lys	Thr 200	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val 205	Asp	His	Lys
Pro	Ser 210	Asn	Thr	Lys	Val	Asp 215	Lys	Arg	Val	Glu	Ser 220	Lys	Tyr	Gly	Pro
Pro 225	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro 230	Ala	Pro	Glu	Phe	Leu 235	Gly	Gly	Pro	Ser	Val 240
Phe	Leu	Phe	Pro	Pro 245	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr 250	Leu	Met	Ile	Ser	Arg 255	Thr
Pro	Glu	Val	Thr 260	Cys	Val	Val	Val	Asp 265	Val	Ser	Gln	Glu	Asp 270	Pro	Glu
Val	Gln	Phe 275	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp 280	Gly	Val	Glu	Val	His 285	Asn	Ala	Lys
Thr	Lys 290	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln 295	Phe	Asn	Ser	Thr	Tyr 300	Arg	Val	Val	Ser
Val 305	Leu	Thr	Val	Leu	His 310	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn 315	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys 320
Cys	Lys	Val	Ser	Asn 325	Lys	Gly	Leu	Pro	Ser 330	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr 335	Ile
Ser	Lys	Ala	Lys 340	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu 345	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr 350	Leu	Pro
Pro	Ser	Gln 355	Glu	Glu	Met	Thr	Lys 360	Asn	Gln	Val	Ser	Leu 365	Thr	Cys	Leu
Val	Lys 370	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser 375	Asp	Ile	Ala	Val	Glu 380	Trp	Glu	Ser	Asn
Gly 385	Gln	Pro	Glu	Asn 390	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro 395	Pro	Val	Leu	Asp	Ser 400
Asp	Gly	Ser	Phe 405	Phe	Leu	Tyr	Ser	Arg	Leu 410	Thr	Val	Asp	Lys	Ser 415	Arg
Trp	Gln	Glu	Gly 420	Asn	Val	Phe	Ser	Cys 425	Ser	Val	Met	His	Glu 430	Ala	Leu
His	Asn	His 435	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser 440	Leu	Ser	Leu	Ser	Leu 445	Gly	Lys	

<210> 332  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

5

<400> 332

```

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

```

<210> 333  
 <211> 324  
 5 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 333

```

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

Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
      165      170      175
Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn
      180      185      190
Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro
      195      200      205
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln
      210      215      220
Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val
225      230      235      240
Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val
      245      250      255
Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln
      260      265      270
Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn
      275      280      285
Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val
      290      295      300
Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His
305      310      315      320
Ser Pro Gly Lys

```

10

<210> 334

ES 2 689 143 T3

<211> 213  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

5 <400> 334

```

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

10 <210> 335  
 <211> 444  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

15 <400> 335

```

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

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
      20      25      30
Ile Met His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
      35      40      45
Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Glu Tyr Asn Glu Lys Phe
      50      55      60
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
      65      70      75      80
Met Asp Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Gly Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
      85      90      95
Ala Arg Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
      100      105      110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val
      115      120      125
Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr
      130      135      140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr
      145      150      155      160
Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
      165      170      175
Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser
      180      185      190
Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala
      195      200      205
Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys
      210      215      220
Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Val Phe Ile Phe
      225      230      235      240
Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val
      245      250      255
Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe
      260      265      270
Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro
      275      280      285
Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro
      290      295      300
Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val
      305      310      315      320
Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr
      325      330      335
Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys
      340      345      350
Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp
      355      360      365
Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro
      370      375      380
Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser
      385      390      395      400
Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala
      405      410      415
Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn His
      420      425      430
His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
      435      440

```

<210> 336  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

5

<400> 336

ES 2 689 143 T3

```

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

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50      55      60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65      70      75      80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Leu
 85      90      95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100      105

```

5  
<210> 337  
<211> 324  
<212> ADN  
<213> Mus musculus  
<400> 337

```

gatatccaga tgaccagag cccgagcagc ctgagcgcga gcgtgggcga tcgcgtgacc 60
attacctgca aagcgagcca ggatgtgttt accgcggtgg cgtgggtatca gcagaaaccg 120
ggcaagcgc cgaaactgct gatttattgg gcgagcacc gccataaccg cgtgccgagt 180
cgctttagcg gcagcggcag cggcaccgat ttaccctga ccattagcag cctgcagccg 240
gaagattttg cgacctatta ttgccagcag tatagcagct atccgctgac ctttggcggc 300
ggcaccaag tggaaattaa acgt 324

```

10  
15  
<210> 338  
<211> 119  
<212> PRT  
<213> Mus musculus  
<400> 338

```

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

```

20  
25  
<210> 339  
<211> 357  
<212> ADN  
<213> Mus musculus  
<400> 339

ES 2 689 143 T3

```

gaagtgcagc tgggtgcagag cggcgcgga  gtgaaaaaac cgggcgagc  cgtgaaagtg 60
agctgcaaag cgagcggctt taacattaaa gattattata tgcattgggt  gcgccaggcg 120
cggggccagg gcctggaatg gatcggccgc attgatccgg aaaacggcga  tattatttat 180
gatccgaaat ttcagggccg cgtgaccatg accaccgata ccagcaccag  caccgcgtat 240
atggaactgc gcagcctgcg cagcgatgat accgcggtgt attattgcgc  gtatgatgcg 300
ggcgatccgg cgtggtttac ctattggggc cagggcacc  tggtgaccgt  ctcgagc 357

```

<210> 340  
 <211> 1395  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

5

<400> 340

```

atggactgga cctggaggat cctcttcttg gtggcagcag ccacaggagc ccactccgag 60
gtgcagctgg tgcagtctgg ggctgaggtg aagaaqctg ggtcctcgtt gaaggtctcc 120

```

```

tgcaaggctt ctggttttac cttcaccgac tatattatgc actgggtgcg tcaggcccct 180
ggtcaagggc ttgagtggat gggctatata aacccttata atgatgacac cgaatacaac 240
gagaagttca agggccgtgt cacgattacc gcggacaaat ccacgagcac agcctacatg 300
gagctgagca gcctgcgctc tgaggacacg gccgtgtatt actgtgcgcg ttcgatttat 360
tactacgatg ccccgtttgc ttactggggc caagggactc tggtcaccgt ctctagtgcc 420
tccaccaagg gcccatcggg cttcccctgt gcgccctgct ccaggagcac ctccgagagc 480
acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg 540
aactcagggc ctctgaccag cggcgtgcac accttcccag ctgtcctaca gtcctcagga 600
ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg ccctccagca acttcggcac ccagacctac 660
acctgcaacg tagatcacia gccagcaac accaaggtgg acaagacagt tgagcgcaaa 720
tgttgtgtcg agtgcccacc gtgccagca ccacctgtgg caggaccgtc agtcttcctc 780
ttcccccaa aacccaagga caccctcatg atctcccgga cccctgaggt cacgtgcgtg 840
gtggtggacg tgagccaagc agaccccag gtccagtcca actggtacgt ggacggcgtg 900
gaggtgcata atgccaagac aaagccacgg gaggagcagt tcaacagcac gttccgtgtg 960
gtcagcgtcc tcaccgttgt gcaccaggac tggctgaacg gcaaggagta caagtgaag 1020
gtctccaaca aaggcctccc agccccatc gagaaaacca tctccaaaac caaagggcag 1080
ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc ccatcccggg aggagatgac caagaaccag 1140
gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc taccacagcg acatcgccgt ggagtgggag 1200
agcaatgggc agccggagaa caactacaag accacacct ccattgctgga ctccgacggc 1260
tccttcttcc tctacagcaa gctcaccgtg gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc 1320
ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc 1380
ctgtctccgg gtaaa 1395

```

10

<210> 341  
 <211> 213  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

15

<400> 341

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

<210> 342  
 <211> 639  
 5 <212> ADN  
 <213> Mus musculus  
  
 <400> 342

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggtga ccgtgtcacc 60  
 atcacttgcc gcgcaagtca ggatattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120  
 gggaaagccc ctaagctcct gatctattct acttcccgtt tgaatagtgg ggtcccatca 180  
  
 cgcttcagtg gcagtggtc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240  
 gaagattttg caactiacta ctgtcaacag gatattaaac accctacgtt cggccaaggc 300  
 accaagggtg agatcaaacg tacgggtggct gcaccatctg tcttcatctt cccgccatct 360  
 gatgagcagt tgaatctgg aactgcctct gttgtgtgcc tgctgaataa cttctatccc 420  
 agagaggcca aagtacagtg gaagggtggat aacgccctcc aatcgggtaa ctcccaggag 480  
 agtgtcacag agcaggacag caaggacagc acctacagcc tcagcagcac cctgacgctg 540  
 agcaaagcag actacgagaa acacaaagtc tacgctgcg aagtcacca tcagggcctg 600  
 agctcgcctg tcacaaagag cttcaacagg ggagagtgt 639

10  
  
 <210> 343  
 <211> 235  
 <212> PRT  
 15 <213> Mus musculus  
  
 <400> 343

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

<210> 344  
 <211> 705  
 5 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

<400> 344

atggacatga ggggtgcccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcc 60  
 agatgtgaca tccagatgac ccagtcctca tcctccctgt ctgcatctgt aggtgaccgt 120  
 gtcaccatca cttgccgcgc aagtcaggat attagcagct atttaaattg gtatcagcag 180  
 aaaccaggga aagcccctaa gctcctgac tattctactt cccgtttgaa tagtggggtc 240  
 ccatcacgct tcagtggcag tggctctggg acagatttca ctctcaccat cagcagctcg 300  
 caacctgaag attttgcaac ttactactgt caacaggata ttaaaccacc tacgttcggg 360  
 caaggcacca aggtggagat caaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 420  
 ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 480  
 tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg cctccaatc gggtaactcc 540  
 caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcacctcg 600  
 acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt cacccatcag 660  
 10 ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgt 705

<210> 345  
 <211> 446  
 <212> PRT  
 15 <213> Mus musculus

<400> 345

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser  
 1 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr  
 20 Ile Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
 35 Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Glu Tyr Thr Ser Thr Ala Tyr  
 50 Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr  
 65 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 Ala Arg Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln  
 100 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val  
 115 Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala  
 130 Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser  
 145 Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val  
 165 Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro  
 180 Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys  
 195 Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val  
 210 Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe  
 225 Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro  
 245 Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val  
 260 Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr  
 275 Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val  
 290 Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys  
 305 Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser  
 325 Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro  
 340 Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val  
 355 Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly  
 370 Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp  
 385 Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp  
 405 Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His  
 420 Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 435 440 445

- <210> 346
- <211> 1338
- <212> ADN
- <213> Mus musculus
- <400> 346

5

ES 2 689 143 T3

```

gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctgggtt taccttcacc gactatatta tgcactgggt gcgtcaggcc 120
cctggtcaag ggcttgagtg gatgggctat atcaaccctt ataatgatga caccgaatac 180
aacgagaagt tcaagggccg tgtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgcg ctctgaggac acggccgtgt attactgtgc gcgttcgatt 300
tattactacg atgccccgtt tgcttactgg ggccaagga ctctggtcac cgtctctagt 360
gcctccacca agggcccac ggctctcccc ctggcgcctt gctccaggag cacctccgag 420
agcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 480
tggaactcag gcgctctgac cagcggcgtg cacaccttcc cagctgtcct acagtctca 540
ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcaacttcgg caccagacc 600
tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagac agttgagcgc 660
aaatgttgtg tcgagtgccc accgtgcccc gcaccacctg tggcaggacc gtcagtcttc 720
ctcttcccc caaaacccaa ggacacctc atgatctccc ggaccctga ggtcacgtgc 780
gtggtggtgg acgtgagcca cgaagacccc gaggtccagt tcaactggta cgtggacggc 840
gtggagggtgc ataatgcca gacaaagcca cgggaggagc agttcaacag cacgttccgt 900
gtggtcagcg tcctcacctg tgtgcaccag gactggctga acggcaagga gtacaagtgc 960
aaggtctcca acaaaggcct cccagcccc atcgagaaa ccatctcaa aaccaaggg 1020
cagccccgag aaccacaggt gtacacctg cccccatccc gggaggagat gaccaagaac 1080
caggtcagcc tgacctgect ggtcaaaggc ttctaccca gcgacatcg cgtggagtgg 1140
gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacac ctcccatgct ggactccgac 1200
ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac 1260
gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 1320
tcctgtctc cgggtaaa

```

- <210> 347
- <211> 465
- <212> PRT
- <213> Mus musculus
- <400> 347

5

Met<sub>1</sub> Asp Trp Thr Trp<sub>5</sub> Arg Ile Leu Phe Leu<sub>10</sub> Val Ala Ala Ala Thr Gly  
 Ala His Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys  
 Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe  
 Thr Asp Tyr Ile Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu  
 Glu Trp Met Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Glu Tyr Asn  
 65 Glu Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser  
 Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val  
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe Ala Tyr  
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly  
 Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser  
 145 Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val  
 Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe  
 Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val  
 Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val  
 Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys  
 225 Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro  
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser  
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp  
 Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn  
 290 295 300

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val  
 305 Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu  
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys  
 Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr  
 Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr  
 370 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu  
 385 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu  
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys  
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu  
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 450 455 460

Lys  
 465

<210> 348  
 <211> 1395  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

<400> 348

```

atggactgga cctggaggat cctcttcttg gtggcagcag ccacaggagc ccactccgag 60
gtgcagctgg tgcagtciggg ggcctgagggtg aagaagcctg ggtcctcggg gaaggtctcc 120
tgcaaggcct ctggttttac cttcaccgac tatattatgc actgggtgcg tcaggcccct 180
ggccaagggc ttgagtggat gggctatata aacccttata atgatgacac cgaatacaac 240
gagaagttca agggccgtgt cacgattacc gcggacaaat ccacgagcac agcctacatg 300
gagctgagca gcctgcgctc tgaggacacg gccgtgtatt actgtgcgcg ttcgatttat 360
tactacgatg ccccgtttgc ttactggggc caagggactc tggtcaccgt ctctagtgcc 420
tccaccaagg gcccatcggg cttccccctg gcgccctgct ccaggagcac ctccgagagc 480
acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg 540
aactcaggcg ctctgaccag cggcgtgcac accttcccag ctgtcctaca gtcctcagga 600
ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg ccctccagca acttcggcac ccagacctac 660
acctgcaacg tagatcaaaa gccagcaaac acaagggtgg acaagacagt tgagcgcaaa 720
tgttgtgctg agtgcccacc gtgcccagca ccacctgtgg caggaccgtc agtcttctc 780
ttcccccaa aacccaagga caccctcatg atctcccggg cccctgaggg cacgtgcgtg 840
gtgggtggacg tgagccacga agaccccagag gtccagttca actggtacgt ggacggcgtg 900
gaggtgcata atgccaagac aaagccacgg gaggagcagt tcaacagcac gttccgtgtg 960
gtcagcgtcc tcaccgttgt gcaccaggac tggctgaacg gcaaggagta caagtgcaag 1020
gtctccaaca aaggcctccc agccccatc gagaaaacca tctccaaaac caaagggcag 1080
ccccgagaac cacagggtga caccctgccc ccatcccggg aggagatgac caagaaccag 1140
gtcagcctga cctgcctggg caaaggcttc taccccagcg acatcgccgt ggagtgggag 1200
agcaatgggc agccggagaa caactacaag accacacctc ccatgctgga ctccgacggc 1260
tccttcttcc tctacagcaa gctcaccgtg gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc 1320
ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc 1380
ctgtctccgg gtaaa 1395

```

- 5 <210> 349
- <211> 417
- <212> ADN
- <213> Mus musculus

10 <400> 349

```

atggaatgga tctggatatt tctcttctc ctgtcaggaa ctgcaggtgt ccactctgag 60
gtgcagctgg tgcagtciggg ggcctgagggtg aagaagcctg ggtcctcggg gaaggtctcc 120
tgcaaggcct ctggttttac cttcaccgac tatattatgc actgggtgcg tcaggcccct 180
ggccaagggc ttgagtggat gggctatata aacccttata atgatgacac cgaatacaac 240
gagaagttca agggccgtgt cacgattacc gcggacaaat ccacgagcac agcctacatg 300
gagctgagca gcctgcgctc tgaggacacg gccgtgtatt actgtgcgcg ttcgatttat 360
tactacgatg ccccgtttgc ttactggggc caagggactc tggtcacagt ctcgagc 417

```

- 15 <210> 350
- <211> 218
- <212> PRT
- <213> Mus musculus

20 <400> 350

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

<210> 351  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 351

Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp Gly Thr Ser Tyr Met Asn  
 1 5 10 15

<210> 352  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 352

Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser  
 1 5

<210> 353  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 353

Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Phe Thr  
 1 5

<210> 354  
 <211> 657  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

<400> 354

```

gacattgtgt tgacccagtc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc 60
atcgccctgca aggccagcca aagtgttgat tatgatggta ctagttatat gaattggtac 120
caacagaaac caggacagcc acccaaactc tcatctatg ctgcatccaa tctagaatct 180
gagatcccag ccaggtttag tggcactggg tctgggacag acttcaccct caacatccat 240
cctgtggagg aggaggatat cacaacctat tactgtcagc aaagtaatga ggatccgttc 300
acgttcggag gggggaccaa gttggaata aaacgggctg atgctgcacc aactgtatcc 360
atcttccac catccagtga gcagttaaca tctggagggtg cctcagtcgt gtgcttcttg 420
aacaacttct acccaaaga catcaatgtc aagtggaaga ttgatggcag tgaacgaca 480
aatggcgctc tgaacagttg gactgatcag gacagcaaag acagcaccta cagcatgagc 540
agcaccctca cgttgaccaa ggacgagtat gaacgacata acagctata ctgtgaggcc 600
actcacaaga catcaacttc acccatgtc aagagcttca acaggaatga gtgtag 657
    
```

5 <210> 355  
 <211> 238  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 355

```

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

10 <210> 356  
 <211> 717  
 <212> ADN  
 15 <213> Mus musculus  
 <400> 356

ES 2 689 143 T3

```

atggagacag acacaatcct gctatgggtg ctgctgctct gggttccagg ctccactggt 60
gacatttgtt tgaccagtc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc 120
atcgctgca aggccagcca aagtgttgat tatgatggtg ctagtatat gaattggtac 180
caacagaaac caggacagcc acccaaactc ctcatctatg ctgcatcaa tctagaatct 240
gagatcccag ccaggtttag tggcactggg tctgggacag acttcaccct caacatccat 300
cctgtggagg aggaggatat cacaacctat tactgtcagc aaagtaatga ggatccgttc 360
acgttcggag ggggaccaa gttggaata aacgggctg atgctgcacc aactgtatcc 420

```

```

atcttcccac catccagtga gcagttaaca tctggagggtg cctcagtcgt gtgcttcttg 480
aacaacttct accccaaaga catcaatgtc aagtggaaga ttgatggcag tgaacgacaa 540
aatggcgtcc tgaacagttg gactgatcag gacagcaaag acagcaccta cagcatgagc 600
agcacctca cgttgaccaa ggacgagtat gaacgacata acagctatac ctgtgaggcc 660
actcacaaga catcaacttc acccattgtc aagagcttca acaggaatga gtgttag 717

```

<210> 357  
 <211> 442  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

5

<400> 357

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Thr Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr  
 1 Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Thr Tyr  
 20 Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile  
 35 Gly Met Ile His Pro Ser Ala Ser Glu Ile Arg Leu Asp Gln Lys Phe  
 50 Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Leu Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr  
 65 Met His Leu Ser Gly Pro Thr Ser Val Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 Ala Arg Ser Gly Glu Trp Gly Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr  
 100 Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro  
 115 Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly  
 130 Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn  
 145 Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln  
 165 Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Thr  
 180 Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser  
 195 Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro  
 210 Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro  
 225 Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys  
 245 Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp  
 260 Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu  
 275 Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met  
 290 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser  
 305 Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly  
 325 Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln  
 340 Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe  
 355 Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu  
 370 Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe  
 385 Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn  
 405 Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr  
 420 Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys  
 435 440

<210> 358  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 358

Thr Tyr Trp Met Asn  
1 5

<210> 359  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

5 <400> 359

Met Ile His Pro Ser Ala Ser Glu Ile Arg Leu Asp Gln Lys Phe Lys  
 1 5 10 15  
 Asp

10 <210> 360  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

15 <400> 360

Ser Gly Glu Trp Gly Ser Met Asp Tyr  
 1 5

20 <210> 361  
 <211> 1329  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

25 <400> 361

```

cagggtccaac tacagcagcc tgggactgag ctgggtgaggc ctggaacttc agtgaagttg 60
tcctgtaagg ctctctggcta catcttcacc acctactgga tgaactgggt gaaacagagg 120
cctggacaag gccttgagtg gattggcatg attcatcctt ccgcaagtga aattaggttg 180
gatcagaaat tcaaggacaa ggccacattg actcttgaca aatcctccag cacagcctat 240
atgcacctca gcggcccga c atctgtggat tctgcggtct attactgtgc aagatcaggg 300
gaatgggggt ctatggacta ctgggggtcaa ggaacctcag tcaccgtctc ctcagccaaa 360
acgacacccc catctgtcta tccactggcc cctggatctg ctgccc aaac taactccatg 420
gtgaccctgg gatgectgg caagggctat ttccctgagc cagtgcagtg gacctggaac 480
tctggatccc tgtccagcgg tgtgcacacc ttcccagctg tcctgcagtc tgacctctac 540
actctgagca gctcagtgac tgtcccctcc agcacctggc ccagcgagac cgtcacctgc 600
aacgttgccc acccggccag cagcaccaag gtggacaaga aaattgtgcc cagggattgt 660
ggttgtaagc cttgcatatg tacagtccca gaagtatcat ctgtcttcat cttcccccca 720
aagcccaagg atgtgctcac cattactctg actcctaagg tcacgtgtgt tgtggtagac 780
atcagcaagg atgatcccga ggtccagttc agctggtttg tagatgatgt ggaggtgcac 840
acagctcaga cgcaaccccg ggaggagcag ttcaacagca ctttccgctc agtcagtgaa 900
cttcccatca tgcaccagga ctggctcaat ggcaaggagt tcaa atgcag ggtcaacagt 960
gcagctttcc ctgcccccat cgagaaaacc atctccaaa ccaaaggcag accgaaggct 1020
ccacaggtgt acaccattcc acctcccaag gagcagatgg ccaaggataa agtcagtctg 1080
acctgcatga taacagactt cttccctgaa gacattactg tggagtggca gtggaatggg 1140
cagccagcgg agaactacaa gaacactcag cccatcatgg acacagatgg ctcttacttc 1200
atctacagca agctcaatgt gcagaagagc aactgggagg caggaaatac tttcacctgc 1260
tctgtgttac atgagggcct gcacaaccac catactgaga agagcctctc ccactctctc 1320
ggtaaatga 1329
    
```

30 <210> 362  
 <211> 461  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 362

Met 1	Gly	Trp	Ser	Ser 5	Ile	Ile	Leu	Phe	Leu 10	Val	Ala	Thr	Ala	Thr 15	Gly
Val	His	Ser	Gln 20	Val	Gln	Leu	Gln	Gln 25	Pro	Gly	Thr	Glu	Leu 30	Val	Arg
Pro	Gly	Thr 35	Ser	Val	Lys	Leu	Ser 40	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly 45	Tyr	Ile	Phe
Thr	Thr 50	Tyr	Trp	Met	Asn 55	Trp	Val	Lys	Gln	Arg	Pro 60	Gly	Gln	Gly	Leu
Glu 65	Trp	Ile	Gly	Met	Ile 70	His	Pro	Ser	Ala	Ser 75	Glu	Ile	Arg	Leu	Asp 80
Gln	Lys	Phe	Lys	Asp 85	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr 90	Leu	Asp	Lys	Ser	Ser 95	Ser
Thr	Ala	Tyr	Met 100	His	Leu	Ser	Gly	Pro 105	Thr	Ser	Val	Asp	Ser 110	Ala	Val
Tyr	Tyr	Cys 115	Ala	Arg	Ser	Gly	Glu 120	Trp	Gly	Ser	Met	Asp 125	Tyr	Trp	Gly
Gln	Gly 130	Thr	Ser	Val	Thr	Val 135	Ser	Ser	Ala	Lys	Thr 140	Thr	Pro	Pro	Ser
Val 145	Tyr	Pro	Leu	Ala	Pro 150	Gly	Ser	Ala	Ala	Gln 155	Thr	Asn	Ser	Met	Val 160
Thr	Leu	Gly	Cys	Leu 165	Val	Lys	Gly	Tyr	Phe 170	Pro	Glu	Pro	Val	Thr 175	Val
Thr	Trp	Asn 180	Ser	Gly	Ser	Leu	Ser	Ser 185	Gly	Val	His	Thr	Phe 190	Pro	Ala
Val	Leu	Gln 195	Ser	Asp	Leu	Tyr	Thr 200	Leu	Ser	Ser	Ser	Val 205	Thr	Val	Pro
Ser	Ser 210	Thr	Trp	Pro	Ser	Glu 215	Thr	Val	Thr	Cys	Asn 220	Val	Ala	His	Pro
Ala 225	Ser	Ser	Thr	Lys	Val 230	Asp	Lys	Lys	Ile	Val 235	Pro	Arg	Asp	Cys	Gly 240
Cys	Lys	Pro	Cys	Ile 245	Cys	Thr	Val	Pro	Glu 250	Val	Ser	Ser	Val	Phe 255	Ile
Phe	Pro	Pro	Lys 260	Pro	Lys	Asp	Val	Leu 265	Thr	Ile	Thr	Leu 270	Thr	Pro	Lys
Val	Thr	Cys 275	Val	Val	Val	Asp	Ile 280	Ser	Lys	Asp	Asp	Pro 285	Glu	Val	Gln
Phe	Ser 290	Trp	Phe	Val	Asp	Asp 295	Val	Glu	Val	His	Thr 300	Ala	Gln	Thr	Gln
Pro 305	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe 310	Asn	Ser	Thr	Phe	Arg 315	Ser	Val	Ser	Glu	Leu 320
Pro	Ile	Met	His	Gln 325	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly 330	Lys	Glu	Phe	Lys	Cys 335	Arg
Val	Asn	Ser	Ala 340	Ala	Phe	Pro	Ala	Pro 345	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile 350	Ser	Lys
Thr	Lys	Gly 355	Arg	Pro	Lys	Ala	Pro 360	Gln	Val	Tyr	Thr	Ile 365	Pro	Pro	Pro
Lys	Glu 370	Gln	Met	Ala	Lys	Asp 375	Lys	Val	Ser	Leu	Thr 380	Cys	Met	Ile	Thr
Asp 385	Phe	Phe	Pro	Glu	Asp 390	Ile	Thr	Val	Glu	Trp 395	Gln	Trp	Asn	Gly	Gln 400
Pro	Ala	Glu	Asn	Tyr 405	Lys	Asn	Thr	Gln	Pro 410	Ile	Met	Asp	Thr	Asp 415	Gly
Ser	Tyr	Phe	Ile 420	Tyr	Ser	Lys	Leu	Asn 425	Val	Gln	Lys	Ser	Asn 430	Trp	Glu
Ala	Gly	Asn 435	Thr	Phe	Thr	Cys	Ser 440	Val	Leu	His	Glu	Gly 445	Leu	His	Asn
His	His 450	Thr	Glu	Lys	Ser	Leu 455	Ser	His	Ser	Pro	Gly 460	Lys			

<210> 363  
 <211> 1386  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

5

<400> 363

```

atgggatgga gctctatcat cctcttcttg gtagcaacag ctacaggtgt ccactcccag 60
gtccaactac agcagcctgg gactgagctg gtgaggcctg gaacttcagt gaagttgtcc 120
tgtaaggcct ctggctacat cttcaccacc tactggatga actgggtgaa acagaggcct 180
ggacaaggcc ttgagtggat tggcatgatt catccttccg caagtgaaat taggttggat 240
cagaaattca aggacaaggc cacattgact cttgacaaat cctccagcac agcctatfatg 300
cacctcagcg gccccacatc tgtggattct gcggtctatt actgtgcaag atcaggggaa 360
tgggggctta tggactactg gggccaagga acctcagtca ccgtctctc agccaaaacg 420
acacccccat ctgtctatcc actggcccct ggatctgctg cccaaactaa ctccatgggtg 480
accctgggat gcctgggtcaa gggctatttc cctgagccag tgacagtgac ctggaactct 540
ggatccctgt ccagcgggtgt gcacaccttc ccagctgtcc tgcagtctga cctctacact 600
ctgagcagct cagtgactgt cccctccagc acctggccca gcgagaccgt cacctgcaac 660
gttgcccacc cggccagcag caccaagggtg gacaagaaaa ttgtgccag ggattgtggt 720
tgtaagcctt gcataatgtac agtcccagaa gtatcatctg tcttcatctt cccccaaag 780
ccaaggatg tgctcaccat tactctgact cctaaggta cgtgtgtgtt ggtagacatc 840
agcaaggatg atcccagggt ccagttcagc tggttttag atgatgtgga ggtgcacaca 900
gctcagacgc aaccccggga ggagcagttc aacagcactt tccgctcagt cagtgaactt 960
ccatcatgc accaggactg gctcaatggc aaggagtcca aatgcagggt caacagtgca 1020
gcttccctg cccccatcga gaaaaccatc tccaaaacca aaggcagacc gaaggctcca 1080
caggtgtaca ccattccacc tccaaggag catagtgcca aggataaagt cagtctgacc 1140
tgcatgataa cagacttctt cctgaagac attactgtgg agtggcagtg gaatggcag 1200
ccagcggaga actacaagaa cactcagccc atcatggaca cagatggctc ttacttcac 1260
tacagcaagc tcaatgtgca gaagagcaac tgggaggcag gaaatacttt cacctgctct 1320
gtgttacatg agggcctgca caaccacat actgagaaga gcctctccca ctctcctggt 1386
aatga
    
```

5 <210> 364  
 <211> 106  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 364

```

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

10 <210> 365  
 <211> 318  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

<400> 365

```

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggtga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gcgcaagtca ggatattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctattct acttcccgtt tgaatagtgg ggtcccatca 180
cgcttcagtg gcagtggctc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg caacttacta ctgtcaacag gatattaaac accctacgtt cggtaaggc 300
accaaggtgg agatcaaa
    
```

20 <210> 366  
 <211> 120  
 <212> PRT

ES 2 689 143 T3

<213> Mus musculus

<400> 366

```

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

```

5

<210> 367

<211> 360

<212> ADN

10 <213> Mus musculus

<400> 367

```

gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggttt taccttcacc gactatatta tgcactgggt gcgtcaggcc 120
cctgggtcaag ggcttgagtg gatgggctat atcaaccctt ataatgatga caccgaatac 180
aacgagaagt tcaagggccg tgtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgcg ctctgaggac acggccgtgt attactgtgc gcgttcgatt 300
tattactacg atgccccgtt tgcttactgg ggccaagggg ctctgggtcac cgtctctagt 360

```

15

<210> 368

<211> 108

<212> PRT

20 <213> Mus musculus

<400> 368

```

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

```

25

<210> 369

<211> 324

<212> ADN

<213> Mus musculus

ES 2 689 143 T3

<400> 369

```

gatatccaga tgaccagag cccgagcagc ctgagcgcga gcgtgggcga tcgctgacc 60
attacctgca aagcagacca ggatgtgtt accgcggtgg cgtggatca gcagaaaccg 120
ggcaaagcgc cgaaactgct gatttattgg gcgagcacc gccataccg cgtgccgagt 180
cgctttagcg gcagcggcag cggcaccgat tttaccctga ccattagcag cctgcagccg 240
gaagattttg cgacctatta ttgccagcag tatagcagct atccgctgac ctttggcggc 300
ggcaccaaag tggaaattaa acgt 324
    
```

5 <210> 370  
 <211> 119  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

10 <400> 370

```

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

15 <210> 371  
 <211> 357  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

20 <400> 371

```

gaagtgcagc tgggtgcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgcgag cgtgaaagtg 60
agctgcaaag cgagcggctt taacattaaa gattattata tgcattgggt gcgccaggcg 120
ccgggccagg gcctggaatg gatcggccgc attgatccgg aaaacggcga tattatttat 180
gatccgaaat ttcagggccg cgtgaccatg accaccgata ccagcaccag caccgcgtat 240
atggaactgc gcagcctgcg cagcgatgat accgcggtgt attattgctg gtatgatgcg 300
ggcgatccgg cgtggtttac ctattggggc cagggcaccc tgggtgaccgt ctcgagc 357
    
```

25 <210> 372  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 372

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

<210> 373  
 <211> 324  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

5

<400> 373

gatattcagc tgaccagag cccgagcttt ctgagcgcga gcgtgggcga tcgctgacc 60  
 attacctgca gcgtgagcag cagcattagc agcagcaacc tgcattggta tcagcagaaa 120  
 cggggcaaag cgccgaaact gctgatttat ggcaccagca acctggcgag cggcgtgccg 180  
 agccgcttta gcggcagcgg cagcggcacc gaatttaccc tgaccattag cagcctgcag 240  
 ccggaagatt ttgcgacctt ttattgccag cagtggacca ccacctatac ctttggccag 300  
 ggcaccaaac tggaaattaa acgt 324

10

<210> 374  
 <211> 122  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

15

<400> 374

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

20

<210> 375  
 <211> 366  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

25

<400> 375

```

gaagtgcagc  tgggtgcagag  cggcgcggaa  gtgaaaaaac  cgggcgcgag  cgtgaaagtg  60
agctgcaaag  cgagcggcct  taacattaaa  gattattata  ttcattgggt  gcgccaggcg  120
ccgggccagg  gcctggaatg  gatgggccgc  attgatccgg  ataacggcga  aagcacctat  180
gtgccgaaat  ttcagggccg  cgtgaccatg  accaccgata  ccagcaccag  caccgcgtat  240
atggaactgc  gcagcctgcg  cagcgatgat  accgcggtgt  attattgcgc  gcgcgaaggc  300
ctggattatg  gcgattatta  tgcggtggat  tattggggcc  agggcacctt  ggtgaccgtc  366
tcgagc
    
```

5  
 <210> 376  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 376

```

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

10  
 <210> 377  
 <211> 321  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus  
 <400> 377

```

gacatccaga  tgaccagtc  tccatcctcc  ctctccgat  ccgtaggcga  ccgcgtaacc  60
    
```

```

ataacatgta  gagcatctca  agatatttcc  aactatttga  attggtacca  acaaaaacc  120
ggcaaagcac  ctaaactcct  cattactat  acatcaagac  tcctctccgg  cgttccatca  180
cgattctcag  gctccggctc  cggcacagat  ttcacactca  ctatttctc  cctccaacca  240
gaagattttg  caacctatta  ctgtcaacaa  ggcgatacac  tcccatacac  attcggcggc  300
ggcacaaaag  ttgaaattaa  a
    
```

20  
 <210> 378  
 <211> 123  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 378

```

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

```

5 <210> 379  
 <211> 369  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

<400> 379

```

gaggTgcagc tggTgcagag cggcgccgag gtaaaaaaac caggagcaag cgTtaaagtt 60
tcttgtaaag caagcggata tacatttaca gattacaaca tgcattgggt aagacaagcg 120
ccaggacaag gattggaatg gatgggCGaa attaacccta atagtggagg agcaggctac 180
aatcaaaaat tcaaagggag agttacaatg acaacagaca caagcacttc aacagcatat 240
atggaactgc gatcacttag aagcgacgat acagctgtat actattgCGc acgacttggg 300
tatgatgata tatatgatga ctggTatttc gatgtttggg gccagggAAC aacagttacc 360
gtctctagt

```

15 <210> 380  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 380

```

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

```

20 <210> 381  
 <211> 324  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

25 <400> 381

ES 2 689 143 T3

```

gacatccagc tgacccagag cccagcttc ctttccgcat ccgttgggtga ccgagtaaca 60
atcacatgcc gcgcctcatc ttcagttaca tcttcttatac ttaattggta tcaacaaaaa 120
ccaggaaaag cacctaaact tcttatatac tctacatcta atctcgcac aggagttccc 180
tctcgaattt caggatctgg atcaggcaca gaatttacac tiactatatac atcactccaa 240
ccagaagact tcgccactta ttactgcaa caatacgatt tttttccaag cacattcgga 300
ggaggtacaa aagtagaaat caag 324

```

5  
 <210> 382  
 <211> 121  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 382

```

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

```

10  
 <210> 383  
 <211> 363  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

<400> 383

```

gaggtgcagc tgggtgcagag cggcgccgag gtcaagaaac ctggagcaag cgtaaagggt 60
agttgcaaag catctggata cacatttacc gactactaca tgaattgggt acgacaagcc 120
cctggacaaa gacttgaatg gatgggagac attaaccctt ataacgacga cactacatac 180
aatcataaat ttaaaggaag agttacaatt acaagagata catccgcac aaccgcctat 240
atggaacttt cctcattgag atctgaagac actgctgttt attactgtgc aagagaaact 300
gccgttatta ctactaacgc tatggattac tgggggtcaag gaaccactgt taccgtctct 360
agt 363

```

20  
 <210> 384  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 384

25

ES 2 689 143 T3

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

100

105

5  
 <210> 385  
 <211> 324  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus  
 <400> 385

10  
 gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctctcagcat ccgtaggcga tagagttaca 60  
 ataacatgca gcgtatcatc aactatatca tcaaatcatc ttcattgggt ccaacagaaa 120  
 cccggcaaaag cacctaaatc acttatatac ggacacatcaa atctcgcac aggcgttcct 180  
 tcaagatttt caggctctgg ctcaggcacc gactttactc ttacaatatac ctccctccaa 240  
 cccgaagact tcgcaaccta ttactgtcaa caatgggtcct catatccact cacatttggc 300  
 ggccggcacia aagtagaaat taaa 324

15  
 <210> 386  
 <211> 125  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 386

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

20  
 <210> 387  
 <211> 375  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus  
 <400> 387

ES 2 689 143 T3

```

gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg ctctgactt caacattaac gacttctatc tacactgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gattggaagg attgatcctg agaatgggtga tactttatat 180
gacccgaagt tccaggacaa ggtcaccatg accacagaca cgtccaccag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagaggcg 300
gattatttcc acgatgggtac ctctactggt tacttcgatg tctggggccg tggcaccctg 360
gtcaccgtct ctagt 375

```

5 <210> 388  
 <211> 106  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 388

```

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1           5           10
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Ile Ser Tyr Ile
 20           25           30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
 35           40           45
Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
 50           55           60

```

10 Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu  
 65 70 75 80  
 Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asp Pro Leu Thr  
 85 90 95  
 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 100 105

15 <210> 389  
 <211> 318  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

<400> 389

```

gacatccagt tgaccagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgca gggccagctc aagtataagt tacatacact ggtatcagca aaaaccaggg 120
aaagccccta agctcctgat ctatgccaca tccaacctgg cttctggggt cccatcaagg 180
ttcagcggca gtggatctgg gacagaattc actctcacia tcagcagcct gcagcctgaa 240
gattitgcaa cttattactg tcagcagtggt agtagtgacc cactcacggt cggcggaggg 300
accaaggtgg agatcaaa 318

```

20 <210> 390  
 <211> 121  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

25 <400> 390

ES 2 689 143 T3

```

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

```

<210> 391  
 <211> 363  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

5

<400> 391

```

gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggatt cgacattaag gactactata tacactgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatcggagg gttgatcctg acaatgggtga gactgaattt 180
gccccgaagt tcccgggcaa ggtcaccatg accacagaca cgtccatcag cacagcctac 240
atggagctga gcaggctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagaagac 300
tacgatggta cctacacctg gtttccttat tggggccaag ggactctggt caccgtctct 360
agt

```

10

<210> 392  
 <211> 448  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

15

<220>  
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

20

<400> 392

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
 1 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr  
 20 Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
 35 Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Lys Phe  
 50 Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr  
 65 Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 Ala Arg Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val  
 100 Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly  
 115 Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser  
 130 Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val  
 145 Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe  
 165 Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val  
 180 Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val  
 195 Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys  
 210 Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro  
 225 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser  
 245 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Asp Val Ser His Glu Asp  
 260 Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn  
 275 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val  
 290 Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu  
 305 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys  
 325 Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr  
 340 Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr  
 355 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu  
 370 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu  
 385 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys  
 405 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu  
 420 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 435 440 445

<210> 393  
 <211> 446  
 5 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

10 <400> 393

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
 1 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr  
 Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met  
 Gly Asp Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Thr Tyr Asn His Lys Phe  
 Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr  
 65 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 Ala Arg Glu Thr Ala Val Ile Thr Thr Asn Ala Met Asp Tyr Trp Gly  
 Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser  
 Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala  
 130 Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val  
 145 Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala  
 Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val  
 Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His  
 Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys  
 Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val  
 225 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr  
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu  
 Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys  
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser  
 290 Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys  
 305 Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile  
 Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro  
 340 Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu  
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn  
 370 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser  
 385 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg  
 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu  
 420 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 435 440 445

<210> 394  
 <211> 450  
 5 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

10 <400> 394

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
 1 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Asp Phe Asn Ile Lys Asp Phe  
 Tyr Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile  
 Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Leu Tyr Asp Pro Lys Phe  
 50 Gln Asp Lys Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr  
 65 Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 Ala Arg Glu Ala Asp Tyr Phe His Asp Gly Thr Ser Tyr Trp Tyr Phe  
 100 Asp Val Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr  
 115 Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser  
 130 Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu  
 145 Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His  
 165 Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser  
 180 Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys  
 195 Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu  
 210 Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala  
 225 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met  
 245 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His  
 260 Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val  
 275 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe  
 290 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly  
 305 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val  
 325 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val  
 340 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser  
 355 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu  
 370 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro  
 385 Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val  
 405 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met  
 420 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser  
 435 Pro Gly  
 440

<210> 395  
 <211> 446  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

5

<220>  
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

10

<400> 395

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
 1 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asp Ile Lys Asp Tyr  
 Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Trp Ile  
 Gly Arg Val Asp Pro Asp Asn Gly Glu Thr Glu Phe Ala Pro Lys Phe  
 50 Pro Gly Lys Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr  
 65 Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 Ala Arg Glu Asp Tyr Asp Gly Thr Tyr Thr Trp Phe Pro Tyr Trp Gly  
 100 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser  
 115 Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala  
 130 Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val  
 145 Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala  
 165 Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val  
 180 Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His  
 195 Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys  
 210 Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val  
 225 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr  
 245 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu  
 260 Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys  
 275 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser  
 290 Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys  
 305 Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile  
 325 Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro  
 340 Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu  
 355 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn  
 370 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser  
 385 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg  
 405 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu  
 420 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 435 440 445

<210> 396  
 <211> 445  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 396

Glu 1	Val	Gln	Leu	Val 5	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu 10	Val	Lys	Lys	Pro	Gly 15	Ser
Ser	Val	Lys	Val 20	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser 25	Gly	Phe	Thr	Phe	Thr 30	Asp	Tyr
Ile	Met	His 35	Trp	Val	Arg	Gln	Ala 40	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu 45	Glu	Trp	Met
Gly	Tyr 50	Ile	Asn	Pro	Tyr	Asn 55	Asp	Asp	Thr	Glu	Tyr 60	Asn	Glu	Lys	Phe
Lys 65	Gly	Arg	Val	Thr	Ile 70	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser 75	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr 80
Met	Glu	Leu	Ser	Ser 85	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp 90	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr 95	Cys
Ala	Arg	Ser	Ile 100	Tyr	Tyr	Tyr	Asp	Ala 105	Pro	Phe	Ala	Tyr	Trp 110	Gly	Gln
Gly	Thr	Leu 115	Val	Thr	Val	Ser	Ser 120	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly 125	Pro	Ser	Val
Phe	Pro 130	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser 135	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu 140	Ser	Thr	Ala	Ala
Leu 145	Gly	Cys	Leu	Val	Lys 150	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu 155	Pro	Val	Thr	Val	Ser 160
Trp	Asn	Ser	Gly	Ala 165	Leu	Thr	Ser	Gly	Val 170	His	Thr	Phe	Pro	Ala 175	Val
Leu	Gln	Ser	Ser 180	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu 185	Ser	Ser	Val	Val	Thr 190	Val	Pro
Ser	Ser	Asn 195	Phe	Gly	Thr	Gln	Thr 200	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val 205	Asp	His	Lys
Pro	Ser 210	Asn	Thr	Lys	Val	Asp 215	Lys	Thr	Val	Glu	Arg 220	Lys	Cys	Cys	Val
Glu 225	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro 230	Ala	Pro	Pro	Val	Ala 235	Gly	Pro	Ser	Val	Phe 240
Leu	Phe	Pro	Pro	Lys 245	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu 250	Met	Ile	Ser	Arg	Thr 255	Pro
Glu	Val	Thr	Cys 260	Val	Val	Val	Asp	Val 265	Ser	His	Glu	Asp	Pro 270	Glu	Val
Gln	Phe	Asn 275	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly 280	Val	Glu	Val	His	Asn 285	Ala	Lys	Thr
Lys	Pro 290	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe 295	Asn	Ser	Thr	Phe	Arg 300	Val	Val	Ser	Val
Leu 305	Thr	Val	Val	His	Gln 310	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly 315	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys 320
Lys	Val	Ser	Asn 325	Lys	Gly	Leu	Pro	Ala	Pro 330	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile 335	Ser
Lys	Thr	Lys	Gly 340	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro 345	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu 350	Pro	Pro
Ser	Arg	Glu 355	Glu	Met	Thr	Lys	Asn 360	Gln	Val	Ser	Leu	Thr 365	Cys	Leu	Val
Lys	Gly 370	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp 375	Ile	Ala	Val	Glu	Trp 380	Glu	Ser	Asn	Gly
Gln 385	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr 390	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro 395	Met	Leu	Asp	Ser	Asp 400
Gly	Ser	Phe	Phe	Leu 405	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr 410	Val	Asp	Lys	Ser	Arg 415	Trp
Gln	Gln	Gly	Asn 420	Val	Phe	Ser	Cys	Ser 425	Val	Met	His	Glu	Ala 430	Leu	His
Asn	His	Tyr 435	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser 440	Leu	Ser	Pro	Gly 445			

## REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo de unión a esclerostina que comprende las siguientes secuencias de CDR:

- 5 CDR-H1: DYIMH (SEQ ID NO: 269);  
 CDR-H2: YINPYNDDTEYNEKFKG (SEQ ID NO: 270);  
 CDR-H3: SIYYDAPFAY (SEQ ID NO: 271);  
 CDR-L1: RASQDISSYLN (SEC ID No: 239);  
 CDR-L2: STSRLNS (SEQ ID NO: 240); y  
 10 CDR-L3: QQDIKHPT (SEQ ID NO: 241).

2. El anticuerpo de unión a esclerostina de la reivindicación 1 que comprende (a) una cadena pesada que comprende una secuencia polipeptídica que tiene al menos 85 % de identidad con la secuencia de la SEQ ID NO: 366 y/o (b) una cadena ligera que comprende una secuencia polipeptídica que tiene al menos 85 % de identidad con la secuencia de la SEQ ID NO: 364.

3. El anticuerpo de unión a esclerostina de la reivindicación 1 o 2, que comprende una región constante de cadena ligera y/o cadena pesada, preferentemente la región constante de IgG4 humana o IgG2 humana.

20 4. El anticuerpo de unión a esclerostina de la reivindicación 1 que tiene cadenas pesadas de la SEQ ID NO: 345 o 396 y cadenas ligeras de la SEQ ID NO: 341.

5. El anticuerpo de unión a esclerostina de la reivindicación 1 que tiene cadenas pesadas de la SEQ ID NO: 331 y cadenas ligeras de la SEQ ID NO: 341.

25 6. El anticuerpo de unión a esclerostina de la reivindicación 1, en el que dicho anticuerpo es un fragmento de anticuerpo, opcionalmente un fragmento F(ab')<sub>2</sub>, Fab, Fab' o Fv.

30 7. El anticuerpo de unión a esclerostina de la reivindicación 1, que es un anticuerpo humanizado o un anticuerpo quimérico.

8. El anticuerpo de unión a esclerostina de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que dicho anticuerpo tiene una afinidad de unión (Kd) por esclerostina humana como se mide por resonancia de plasmón superficial de menos de o igual a  $1 \times 10^{-9}$  M, menos de o igual a  $1 \times 10^{-10}$  M, menos de o igual a  $1 \times 10^{-11}$  M o menos de o igual a  $1 \times 10^{-12}$  M

9. El anticuerpo de unión a esclerostina de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que dicho anticuerpo puede (a) aumentar al menos uno de formación ósea, densidad mineral ósea, contenido mineral óseo, masa ósea, calidad ósea y fuerza ósea en un mamífero; o (b) bloquear el efecto inhibitorio de la esclerostina en un ensayo de mineralización basado en células.

10. Una secuencia polinucleotídica que codifica el anticuerpo de unión a esclerostina según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.

45 11. Un vector de clonación o expresión que comprende una o más secuencias polinucleotídicas según la reivindicación 10, en el que el vector comprende opcionalmente al menos una secuencia proporcionada en las SEQ ID NO: 308, 310, 312, 342, 344, 346, 348, 349, 365 y 367.

50 12. Una célula hospedadora que comprende uno o más vectores de clonación o expresión según la reivindicación 11.

13. Un proceso para la producción del anticuerpo de unión a esclerostina de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que comprende cultivar la célula hospedadora de la reivindicación 12 y aislar el anticuerpo de unión a esclerostina.

55 14. Una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo de unión a esclerostina según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en combinación con uno o más de un excipiente, diluyente y vehículo farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente que comprende adicionalmente otros principios activos.

60 15. El anticuerpo de unión a esclerostina de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o la composición farmacéutica de la reivindicación 14 para su uso en el tratamiento de osteopenia, osteoporosis o pérdida de hueso provocada por acondroplasia, disostosis cleidocraneal, encondromatosis, displasia fibrosa, Enfermedad de Gaucher, raquitismo hipofosfatémico, síndrome de Marfan, exotosis hereditarias múltiples, neurofibromatosis, osteogénesis imperfecta, osteopoiquiosis, lesiones escleróticas, pseudoartrosis, osteomielitis piógena, enfermedad periodontal, pérdida de hueso inducida por fármaco anti-epiléptico, hiperparatiroidismo primario y secundario, síndromes de hiperparatiroidismo familiar, pérdida de hueso inducida por ingravidez, osteoporosis en hombres, pérdida de hueso

- posmenopáusica, osteoartritis, osteodistrofia renal, trastornos infiltrativos del hueso, pérdida de hueso oral, osteonecrosis de la mandíbula, enfermedad de Paget juvenil, melorreostosis, enfermedades óseas metabólicas, mastocitosis, enfermedad/anemia falciforme, pérdida de hueso relacionada con trasplante de órganos, pérdida de hueso relacionada con trasplante de riñón, lupus eritematoso sistémico, espondilitis anquilosante, epilepsia, artritis juveniles, talasemia, mucopolisacaridosis, enfermedad de Fabry, síndrome de Turner, Síndrome de Down, Síndrome de Klinefelter, lepra, Enfermedad de Perthes, escoliosis idiopática adolescente, enfermedad inflamatoria multisistémica de aparición infantil, Síndrome de Winchester, Enfermedad de Menkes, Enfermedad de Wilson, enfermedad de hueso isquémica (tal como enfermedad de Legg-Calve-Perthes, osteoporosis migratoria regional), estados anémicos, afecciones provocadas por esteroides, pérdida de hueso inducida por glucocorticoides, pérdida de hueso inducida por heparina, trastornos de la médula ósea, escorbuto, malnutrición, deficiencia de calcio, alcoholismo, enfermedad hepática crónica, estado posmenopáusico, afecciones inflamatorias crónicas, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, colitis inflamatoria, enfermedad de Crohn, oligomenorrea, amenorrea, embarazo, diabetes mellitus, hipertiroidismo, trastornos tiroideos, trastornos paratiroideos, enfermedad de Cushing, acromegalia, hipogonadismo, inmovilización o inactividad, síndrome de distrofia simpática refleja, osteoporosis regional, osteomalacia, pérdida de hueso asociada con reemplazo de articulaciones, pérdida de hueso asociada con VIH, pérdida de hueso asociada con pérdida de hormona del crecimiento, pérdida de hueso asociada con fibrosis quística, displasia fibrosa, pérdida de hueso asociada con quimioterapia, pérdida de hueso inducida por tumor, pérdida de hueso relacionada con cáncer, pérdida de hueso ablativa hormonal, mieloma múltiple, pérdida de hueso inducida por fármaco, anorexia nerviosa, pérdida de hueso facial asociada con enfermedad, pérdida de hueso craneal asociada con enfermedad, pérdida de hueso de la mandíbula asociada con enfermedad, pérdida de hueso del cráneo asociada con enfermedad, pérdida de hueso asociada con envejecimiento, pérdida de hueso facial asociada con envejecimiento, pérdida de hueso craneal asociada con envejecimiento, pérdida de hueso de la mandíbula asociada con envejecimiento y pérdida de hueso del cráneo asociada con envejecimiento, y pérdida de hueso asociada con viaje espacial.
16. El anticuerpo de unión a esclerostina de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o la composición farmacéutica de la reivindicación 14, para su uso en el tratamiento o la profilaxis de la osteoporosis.
17. El anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o la composición farmacéutica de la reivindicación 14 para su uso en un método para aumentar al menos uno de formación ósea, contenido mineral óseo, masa ósea, densidad mineral ósea y fuerza ósea en un mamífero para tratar una afección en la que es deseable un aumento en al menos uno de formación de hueso, contenido mineral óseo, masa ósea, densidad mineral ósea y fuerza ósea.
18. El anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o la composición farmacéutica de la reivindicación 14, para su uso en un método para mejorar el resultado en un mamífero que experimenta uno o más de un procedimiento ortopédico, procedimiento dental, cirugía de implantes, reemplazo de las articulaciones, injerto de hueso, cirugía cosmética ósea y reparación ósea tales como curación de fracturas, curación sin unión, curación de unión retardada y reconstrucción facial, comprendiendo dicho método administrar dicho anticuerpo o composición a dicho mamífero antes, durante y/o después de dicho procedimiento, reemplazo, injerto, cirugía o reparación.

**A.**

1 AQLTQTPAS VSAAVGGTIVT INCQSSQSVY DNNWLAWFQQ KPGQPPKLLI  
 51 YDASDLASGV PSRFSGSGG TQFTLTISGV QCADAATYIC QGAYNDVIYA  
 101 FGGGTEVVVK RTDAAPTISI FPPSSEQLTS GGASVVCFLN NFYPKDINVK  
 151 WKIDGSEKQN GVLNSWIDQD SKDSTYSMSS TLLTKDEYE RHNSYTCEAT  
 201 HKTSTSPIVK SFNRNEC

**B.**

1 QLEESGGRL VTPGTPLTLT CTASGFSISS YMMNWVRQAP GEGLEWIGTI  
 51 DSGGRNDYAS WAKGRFTISR TSTMDIKMT SLITGDTARY FCARNWNLWG  
 101 QGTLVTVSSA STKGPSVYPI AFGSAAQTNS MVTILGCLVKG YFPEPVTVTW  
 151 NSGSLSSGVH TFPVAVLQSDL YTLSSSVTVP SSTWPSETVT CNVAHPASST  
 201 KVDKKIVPRD CGCKPCICTV PEVSSVFIFP PKPKDVLITIT LTPKVTCVVV  
 251 DISKDDPEVQ FSWFVDDVEV HTAQTPREE QFNSTFRSVS ELPIMHQDWL  
 301 NGKEFKCRVN SAAPPAPIEK TISKTKGRPK APQVYTIPPP KEQMAKDKVS  
 351 LTCMITDFFP EDITVEWQWN GQPAENYKNT QPIMNTNGSY FVYSKLVQK  
 401 SNWEAGNTFT CSVLHEGLHN HHEKSLSHS PGK

Figura 1

**A.**

1 QIVLTQPTI VSASPGEKVT LICASSSSVS FVDWFQKPG TSPKRWIYRT  
 51 SNLGEVGPAP FSGGSGTSH SLTISRMEAE DAATYYCQQR STYPTTFGAG  
 101 TKLELKRADA APTVSIFFPS SEQLTSGGAS VVCFLNFFYP KDINVKWKID  
 151 GSERQNGVLN SWTDQDSKDS TYSMSSTLTL TKDEYERHNS YTCEATHKTS  
 201 TSPIVKSFNR NEC

**B.**

1 QVTLKESGPG ILQPSQTLSL TCSFSGFSL S TSGMGVGVWIR HPSGKNLEWL  
 51 AHIWDDVKR YNPVLKSRLLT ISKDTNSQV FLKIANVDTA DTATYYCARI  
 101 EDFDYDEEYY AMDYWGQGTS VIVSSAKTTP PSVYPLAPGS AAQTNSMVTL  
 151 GCLVKGYFPE PVTVTWNSGS LSSGVHTFPA VLQSDLYTLS SSVTVPSSTW  
 201 PSEVTVCNVA HPASSTKVOK KIVPRDCGCK PCICTVPEVS SVFIFPPKPK  
 251 DVLTIITLTPK VTCVVVDISK DDPEVQFSWF VDDVEVHTAQ TOPREEQFNS  
 301 TFRSVSELP I MHQDWLNGKE FKCRVNSAAF PAPIEKTISK TKGRPKAPQV  
 351 YTIPPPKEQM AKDKVSLTCM ITDFFPEDIT VEWQWNGQPA ENYKNTQPI M  
 401 DTDGSYFVYS KLVNQKSNWE AGNTFTCSVL HEGLNHHHTE KSLSHSPGK

Figura 2

**A.**

1 DIVLTQSPAS LTVSLGLRAT ISCKASQSDV YDGDSYMNWY QQKPGQPPKL  
 51 LIYAASNLES GIPARFSGNG SGTDFTLNIH PVEEEDAVTY YCQQSNEDPW  
 101 TFGGGTKLEI KRADAAPTVS IFFPSSEQLT SGGASWVCFL NNFYPKDINV  
 151 KWKIDGGERQ NGVLNSWTDQ DSKDSTYSMS STLTITKDEY ERHNSYTCEA  
 201 THKTSTSPIV KSFNRNEC

**B.**

1 EVQLQQSGPE LVKPGTSVKM SCKASGYTFT DCYMNWVKQS HGKSLEWIGD  
 51 INPFGGTTY NQKFKGKATL TVDKSSSTAY MQLNSLTSDD SAVYYCARSH  
 101 YYFDGRVPWD AMDYWGQGTS VTVSSAKTTP PSVYFLAPGS AAQTNSMVTLL  
 151 GCLVKGYFPE PVTVTWNSGS LSSGVHTFPA VLQSDLYTLLS SSVTVPSSTW  
 201 PSETVTCNVA HPASSTKVDK KIVPRDCGCK PCICTVPEVS SVFIFPPKPK  
 251 DVLITITLTPK VTCVVVDISK DDEPEVQFSWF VDDVEVHTAQ TQPREEQFNS  
 301 TFRSVSELPV MHQDWLNGKE FKCRVNSAAF PAPIEKTISK TKGRRPKAPQV  
 351 YTIPTPKQEM AKDKVSLTCM ITDFFPEDIT VEWQWNGQPA ENYKNTQPIIM  
 401 DTDGSYFIYS KLVNQKSNWE AGNTFTCSVL HEGLHNNHTE KSLSHSPGK

Figura 3

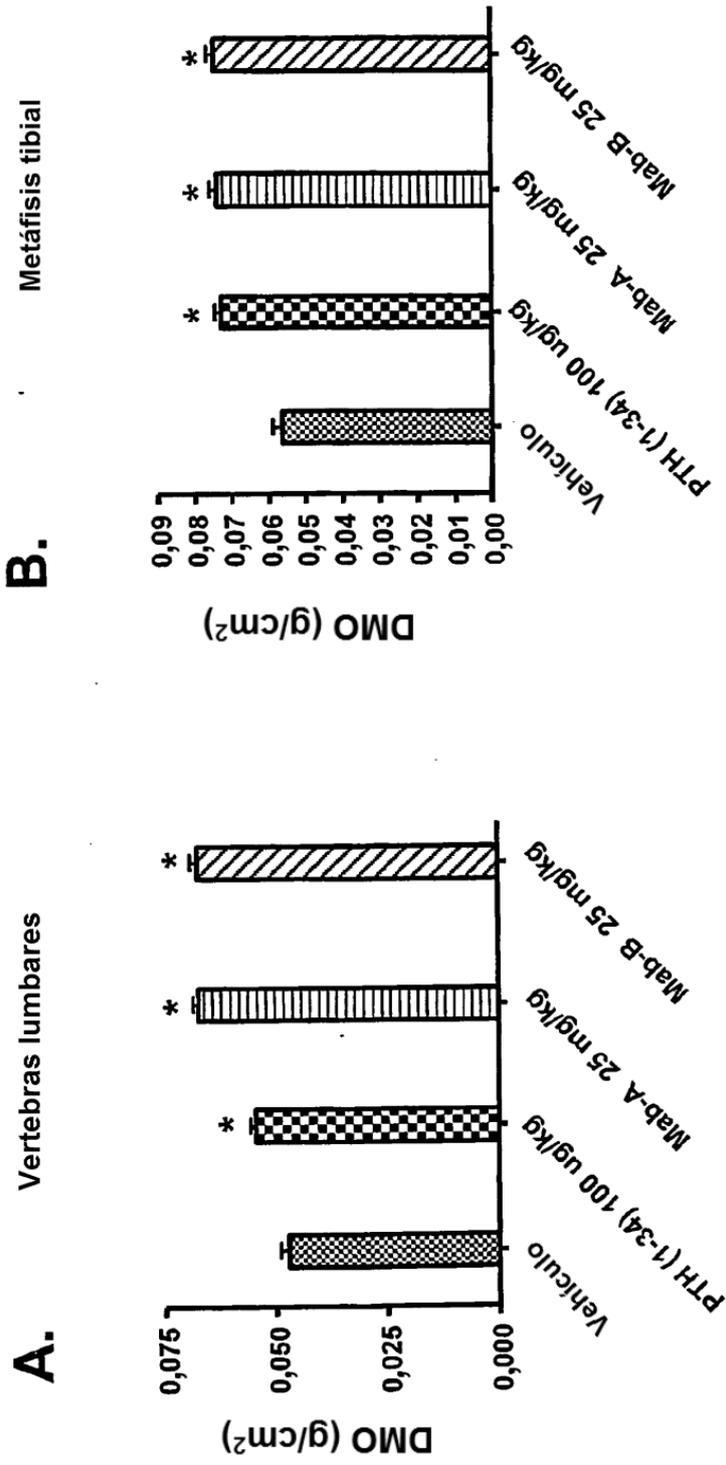
**A.**

1 DVQMIQSPSS LSASLGDIVT MTCQASQGTS INLNWFQOKP GKAPKLLIYG  
 51 SSNLEDGVPS RFGSRYGTD FTLTISSLED EDLATYFCLQ HSYLPYTFGG  
 101 GTKLEIKRAD AAPTVISIFPP SSEQLTSGGA SVVCFLNIFY PKDINVKWKI  
 151 DGSERQNGVL NSWTDQDSKD STYSMSSTLT LTKDEYERHN SYTCEATHKI  
 201 STSPIVKSEFN RNEC

**B.**

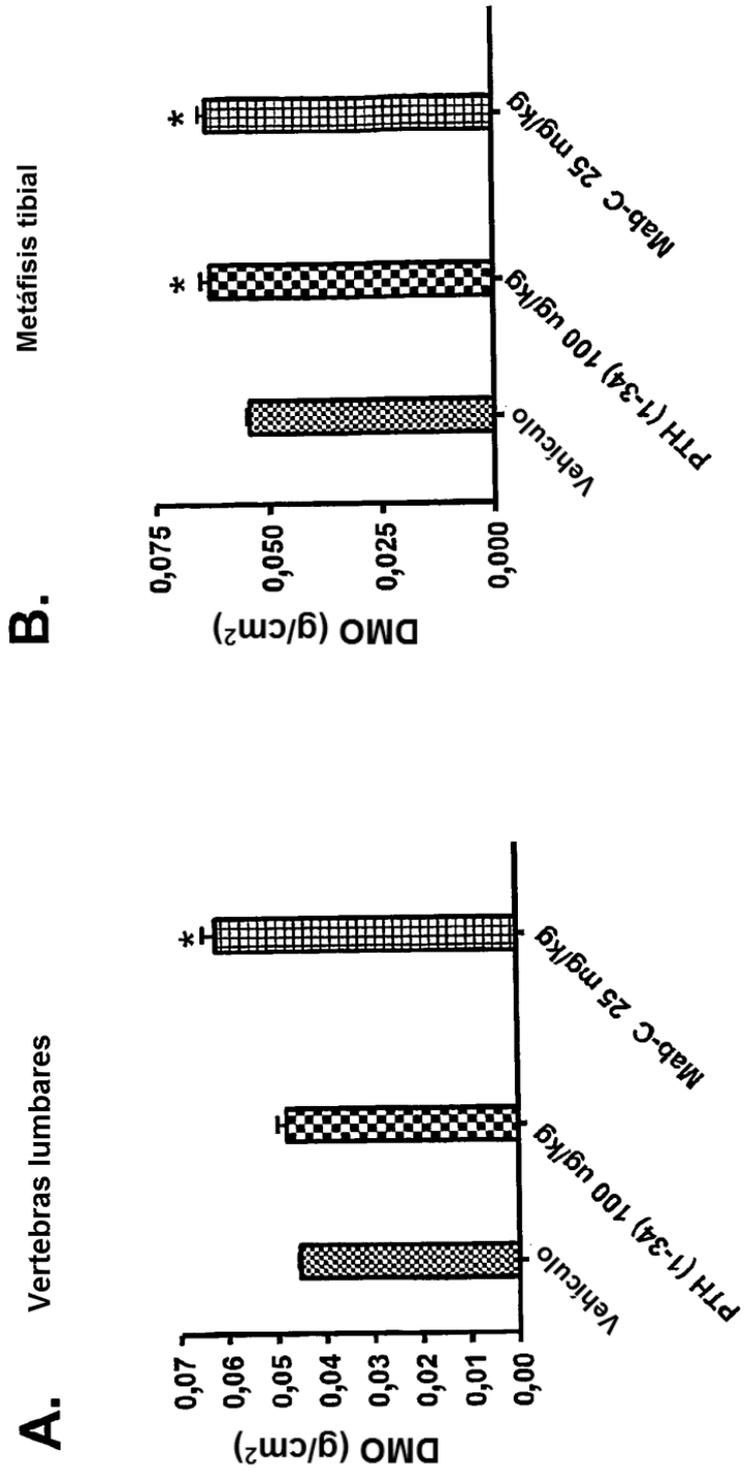
1 EVQLQQSGPE LVTPGASVKI SKRAGYTFI DHYMSWVKQS HGKSLEWIGD  
 51 INPYSGETTY NQKFKGTATL TVDKSSSIAY MEIRGLTSED SAVYYCARD  
 101 YDASPFAYWG QGTLVTVSAA KTTPPSVYPL APGSAQTNS MVTLGCLVKG  
 151 YFPEPVTVTW NSGSLSSGVH TFFAVLQSDI YTLSSSVTVP SSTWPSETVT  
 201 CNVAHPASST KVDKKIVPRD CGCKPCICTV PEVSSVFIFP PKPKDVLITIT  
 251 LTPKVTCVVV DISKDDPEVQ FSWFVDDVEV HTAQTPREE QFNSTFRSVS  
 301 ELPIMHQDWL NGKEFKCRVN SPAFPAPIEK TISKTKGRPK APQVYTIPPP  
 351 KEQMAKDKVS LTCMITDFFP EDITVEWQWN GQPAENYKNT QPIMDTDGSY  
 401 FIYSKLVQK SNWEAGNTFT CSVLHEGLHN HHTKSLSHS PGK

Figura 4



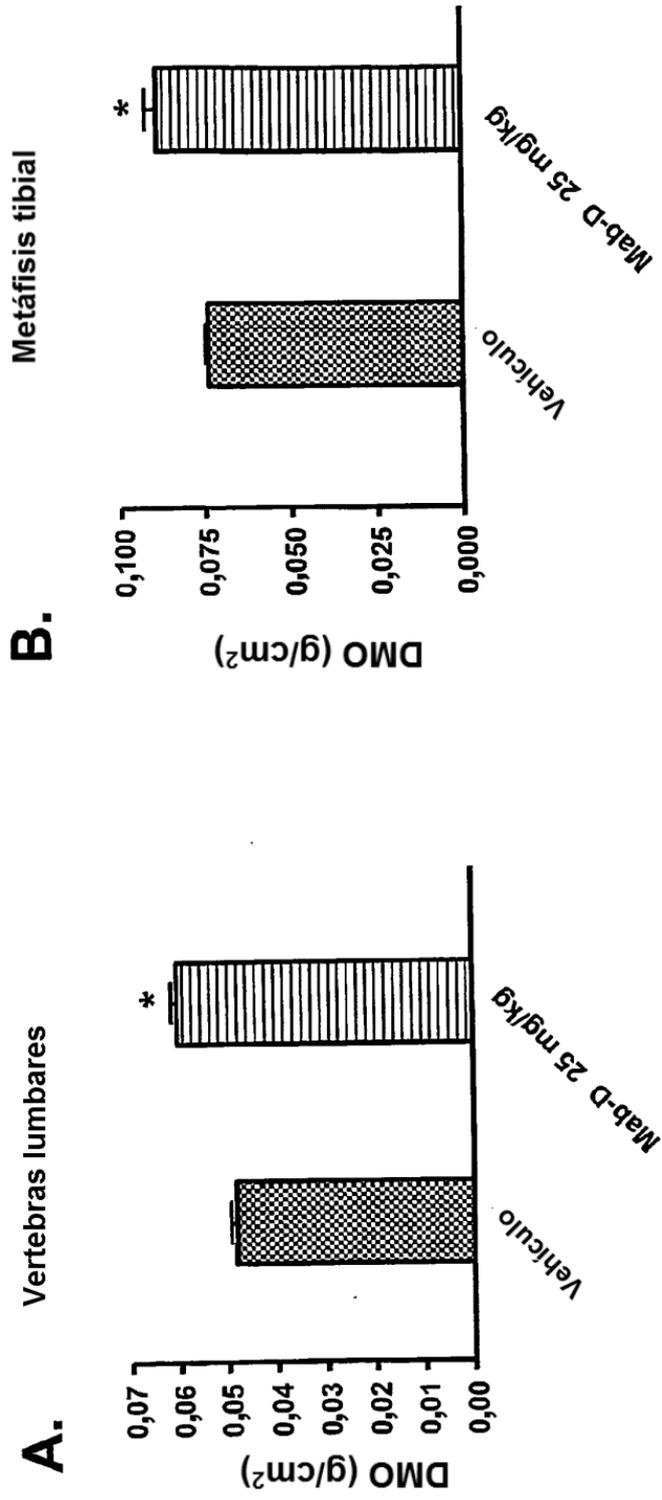
\* = estadísticamente significativamente diferente del vehículo  
Barras de error = media +/- desviación típica

Figura 5



\* = estadísticamente significativamente diferente del vehículo  
Barras de error = media +/- desviación típica

Figura 6



\* = estadísticamente significativamente diferente del vehículo  
Barras de error = media +/- desviación típica

Figura 7

1 QGWQAFK<sup>ND</sup>A TEIIP<sup>EL</sup>GEY PEPP<sup>EL</sup>ENN KTMN<sup>RA</sup>ENGG RPPH<sup>HP</sup>FE<sup>ET</sup>K  
 51 DVSEYS<sup>CR</sup>EL HFTRYV<sup>TD</sup>GP <sup>C2</sup>CRSAK<sup>PV</sup>TEL <sup>C3</sup>VCSGQ<sup>CG</sup>PAR · LLPNAIG<sup>R</sup>GK  
 101 WWRPSG<sup>PD</sup>FR <sup>C1</sup>CIPDRY<sup>RA</sup>QR VOLL<sup>CP</sup>GGEA PRARKV<sup>RL</sup>V<sup>A</sup> <sup>C4</sup>SCK<sup>CK</sup>RL<sup>TR</sup>F  
 151 H<sup>NQ</sup>SELK<sup>DF</sup>G TEAAR<sup>PQ</sup>KGR KPRPR<sup>AR</sup>SAK ANQAE<sup>LE</sup>NAY <sup>C5</sup> <sup>C6</sup> <sup>C7</sup> <sup>C8</sup>

1 CAGGGGTGGC AGCGGTCAA GAATGATGCC ACGGAAATCA TCCCCGAGCT  
 51 CGGAGAGTAC CCCGAGCCTC CACCGGAGCT GGAGAACAAC AAGACCATGA  
 101 ACCGGCGGA GAACGGAGGG CGGCCTCCCC ACCACCCCTT TGAGACCAA  
 151 GACGTGTCG AGTACAGCTG CCGGAGCTG CACTTACCC GCTACGTGAC  
 201 CGATGGCCG TGCCGACGG CCAAGCCGGT CACCGAGCTG GTGTGCTCCG  
 251 GCCAGTGGC CCCGGCCGC CTGCTGCCCC ACGCCATCGG CCGCGCAAG  
 301 TGGTGGCGAC CTAGTGGCC CGACTTCCGC TGCATCCCCG ACCGCTACCG  
 351 CGCGCAGCG GTGCAGCTG TGTGTCCCG TGGTGAGGG CCGCGCGCG  
 401 GCAAGGTGG CCTGGTGGCC TCGTGCAAGT GCAAGCGCT CACCCGCTC  
 451 CACAACCAGT CGGAGCTCAA GGACTTCGG ACCGAGCGG CTCGGCCGCA  
 501 GAAGGGCCG AAGCCGCGG CCCGGCCCG GAGCGCCAA GCCAACCCAGG  
 551 CCGAGCTGGA GAACGCCTAC

Figura 8

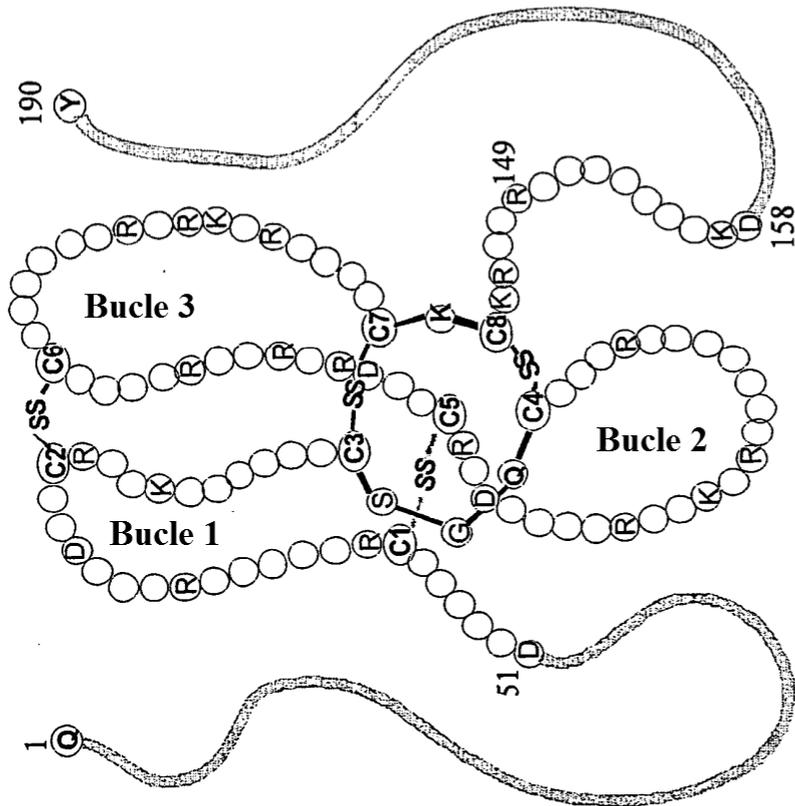


Figura 9

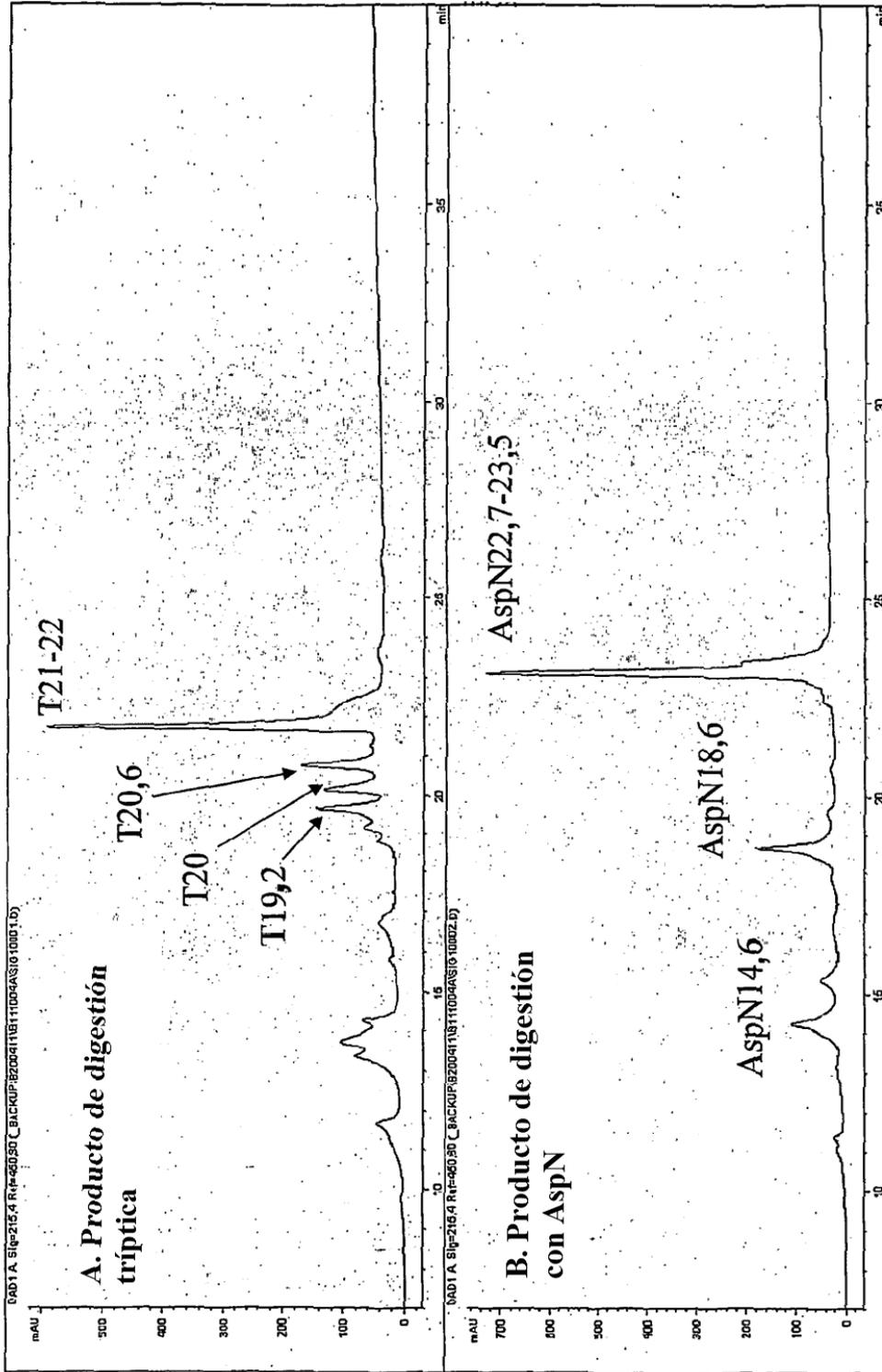


Figura 10

Péptidos	Pos. sec	Masa obs.	Secuencia
T19, 2	65-72 121-132	2146, 34 (2145, 8)	1. YVTDGP CR (910) C2 2. VQLLCPGGEA PR (1239) C6
T20	51-90 104-149	9620, 8 (MALDI); 9638, 41 (ESI-MS) (4419, 1) (5226, 2)	1. DVSEYSCREL HFTRYVTDGP CRSAKPVTEL VCSGQCGPAR 2. PSGPDER CIPDRYRAQR VQLLCPGGEA PRARKVRLVA SCKCKRLT R
T20, 6	51-64 101-117 73-90 138-149	7105, 7 (MALDI); 7122, 0 (ESI-MS) 3944, 5 3177, 0	1. DVSEYSCREL HFTR (1740, 9) C1 2. WWRPSPGPPFR CIPDRYR (2206, 6) C5 3. SAKPVTEIIVC SGQCGPAR (1802, 2) C3, C4 4. LVASCKCKRL TR (1378, 5) C7, C8
T21-22	51-90 101-149	10.147 (MALDI); 10170, 3 (ESI-MS) (4419, 1) (5754, 8)	1. DVSEYSCREL HFTRYVTDGP CRSAKPVTEL VCSGQCGPAR 2. WWRPSPGPDFR CIPDRYRAQR VQLLCPGGEA PRARKVRLVA SCKCKRLTR

Figura 11

Péptidos	Pos. sec	Masa obs.	Secuencia
AspN14, 6	34-47	1245, 5	ENGGRPPHHPF
	12-25	1585, 4	EIIPELGFYP EPPP
	158-184	2964, 5	DFGTEAARPQ KGRKPRRAR SAKANQA
AspN18, 6	9-50		DATEIPELG EYEPPELE NNKTMNRAEN GGRPPHHPFE TK (Glicopéptido)
AspN22, 7-23, 5	51-154	11.740	DVSEYSCREL HFTRYVTDGP CRSAKPVTEL VCSGQCGPAR LLPNAIGRGK WWRPSGPDFR CIPDRYRAQR VQLLCPGGEA PRARKVRLVA SCKCKRLTRF HNQS

Figura 12

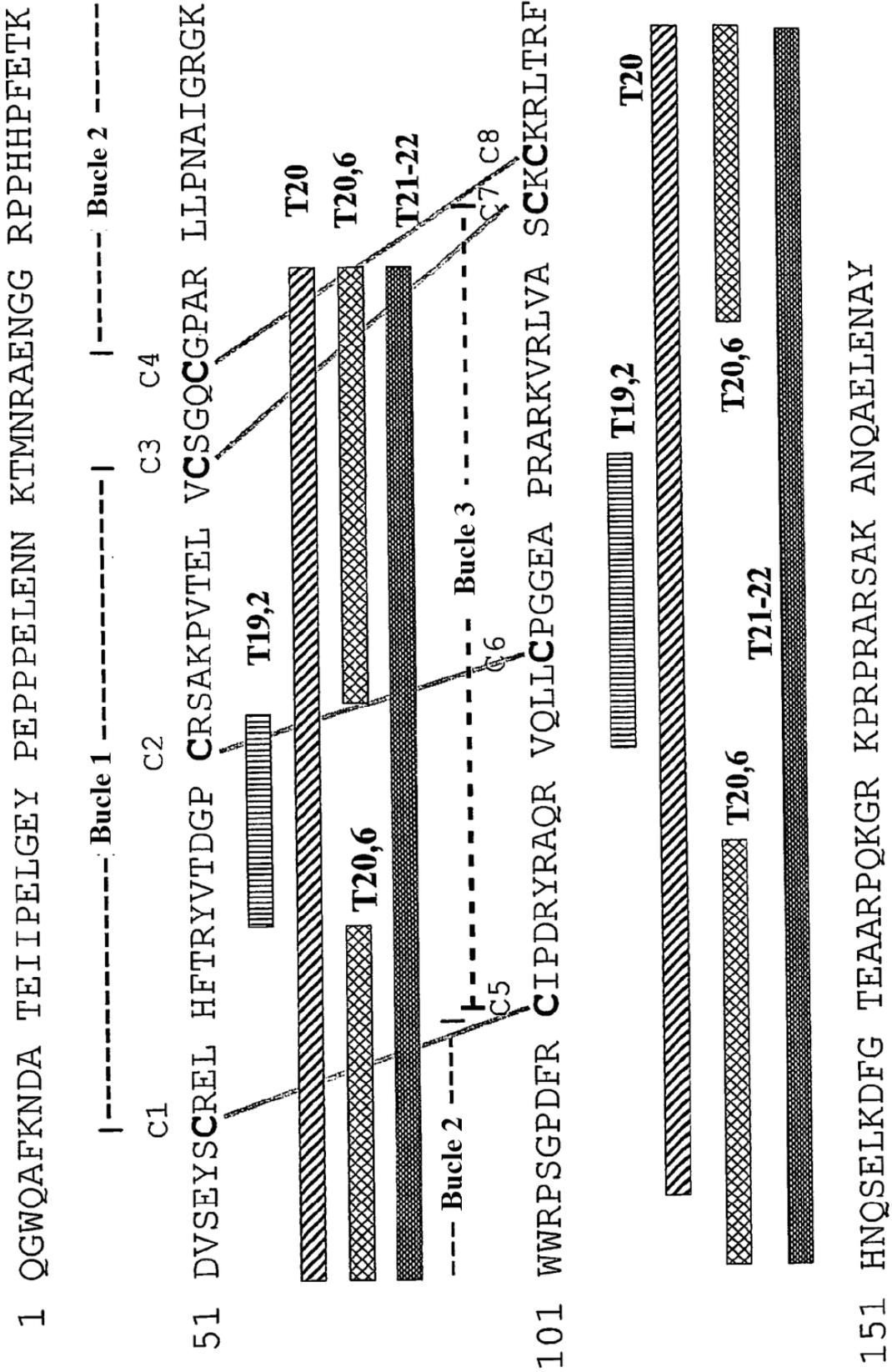


Figura 13

1 QGWQAFKND A TEIIP E LGEY PEPP E LENN KTMNRAENGG RPPHHPFFETK  
AspN18,6



AspN14,6      AspN14,6      C3      C4



51 DVSEYSCREL HFTRYVTDGP **C**RS AKPVTEL VCSGQCGPAR LLPNAIGRGK  
AspN22,7-23,5      C7, C8



101 WWRPSGPDFR **C**IPDRYRAQR VQLLC PGGEA PRARKVRLVA SCKCKRLTRF  
C5      C6

AspN22,7-23,5

151 HNQSELKDFG TEAAPQKGR KPRPRARSAK ANQAELENAY



AspN14,6

Figura 14

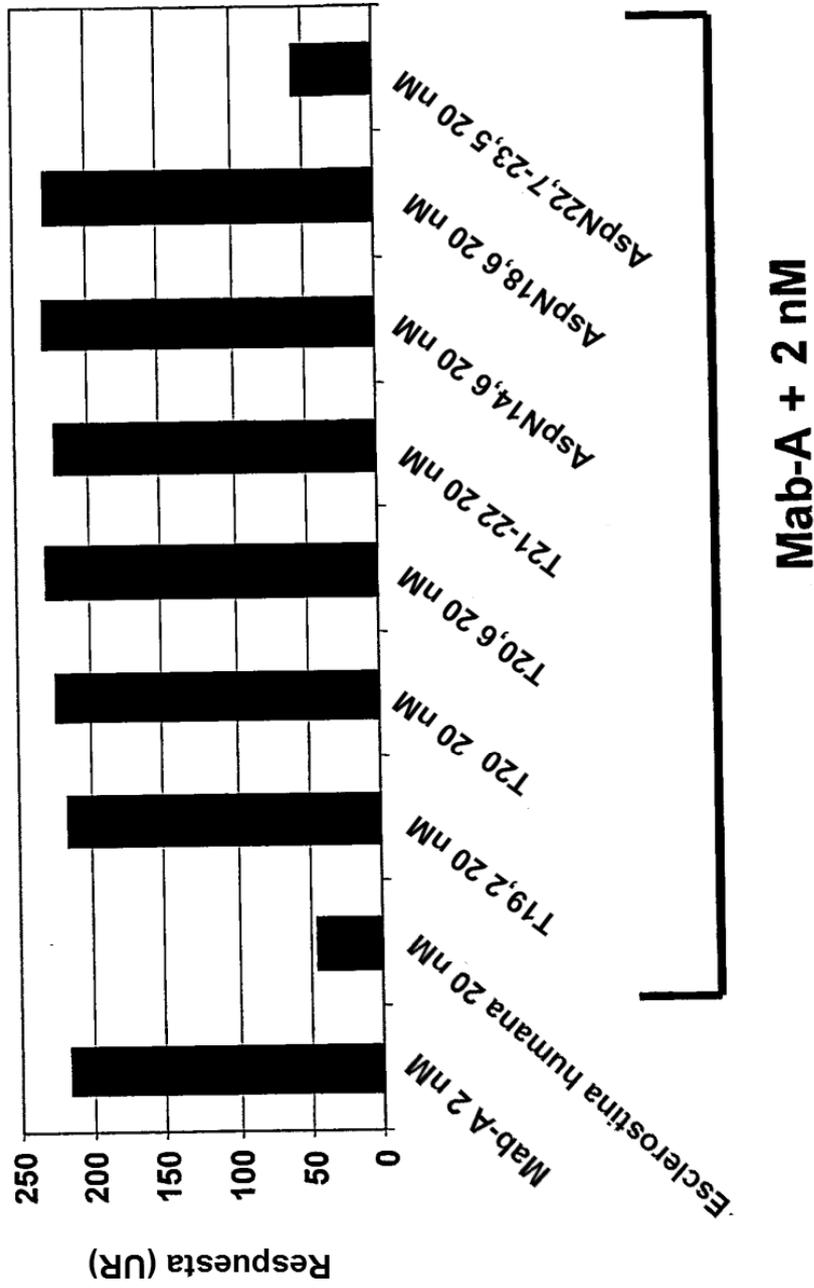


Figura 15

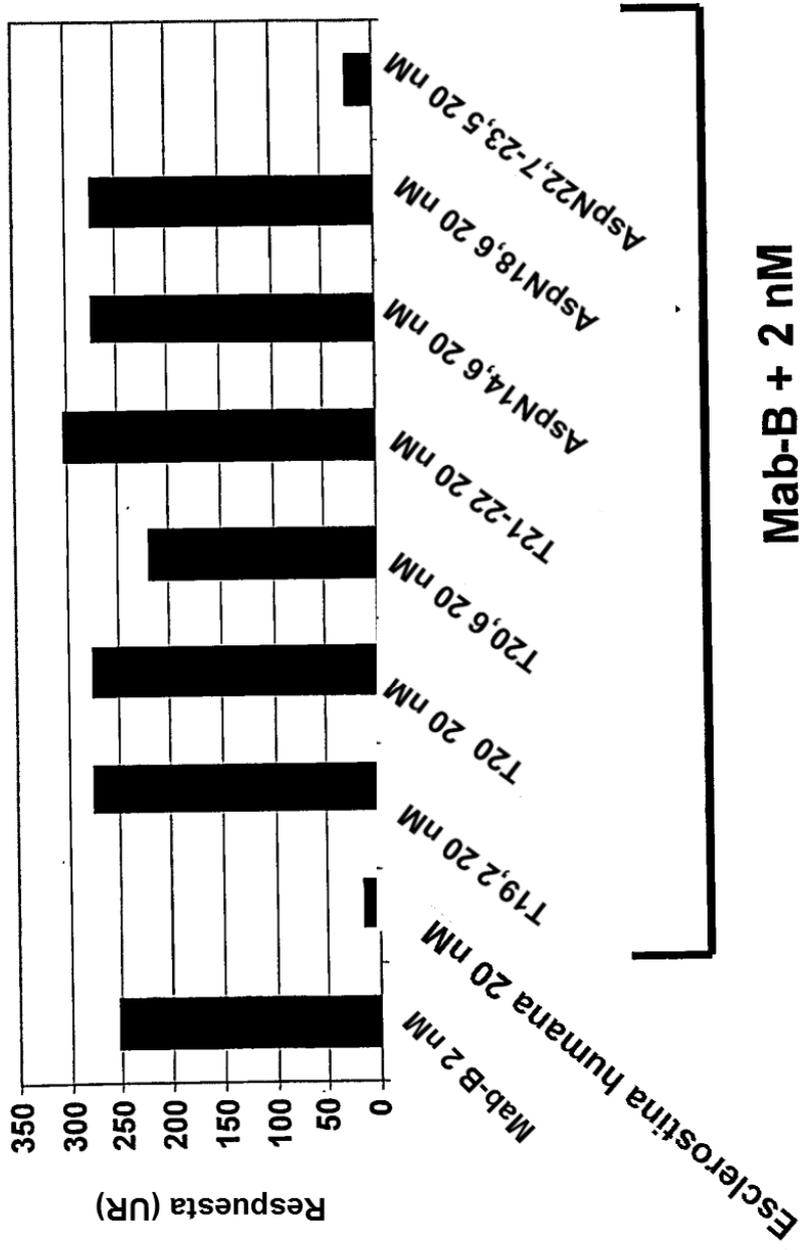


Figura 16

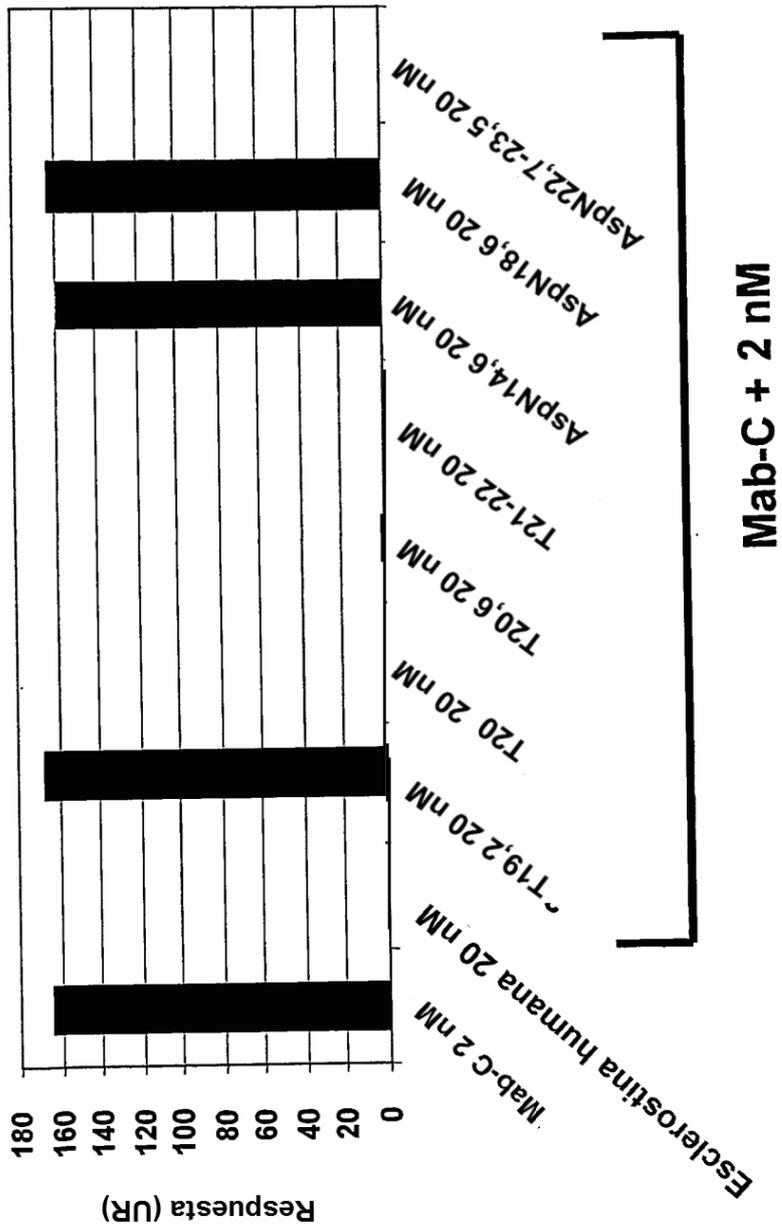


Figura 17

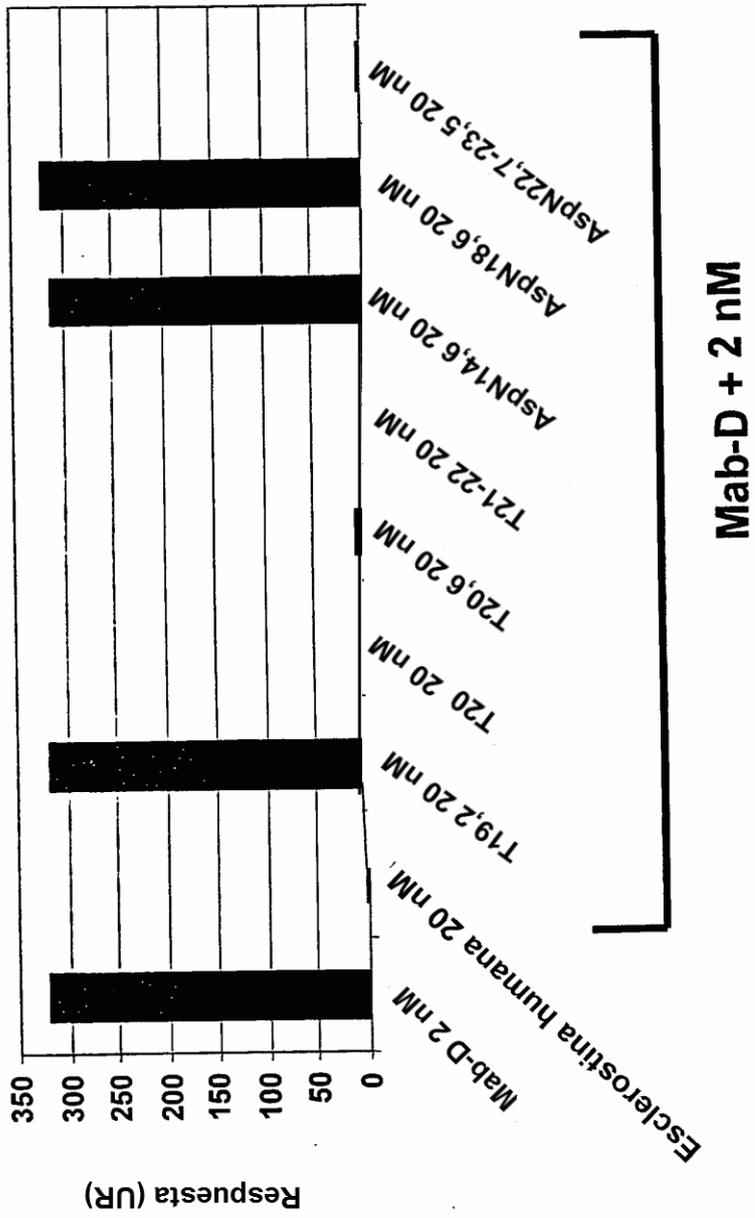


Figura 18

A. Epítipo de bucle 2 para Mab-A y Mab-B

C4GPARLLPNAIGRGKWWRPSGPDFRC5

B. Epítipo T20,6 para Mab-C y Mab-D

DVSEYSC1RELHFTR SAKPVTELV3SGQC4GPAR  
 WWRPSGPDFRC5IPDRYR LVASC7KC8KRLTR

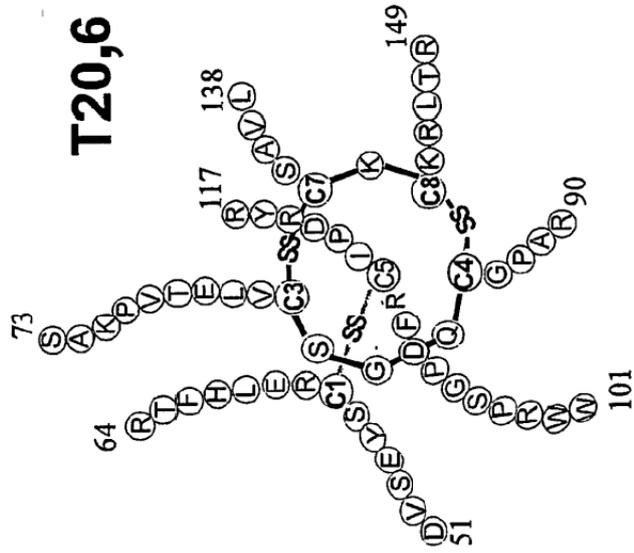


Figura 19

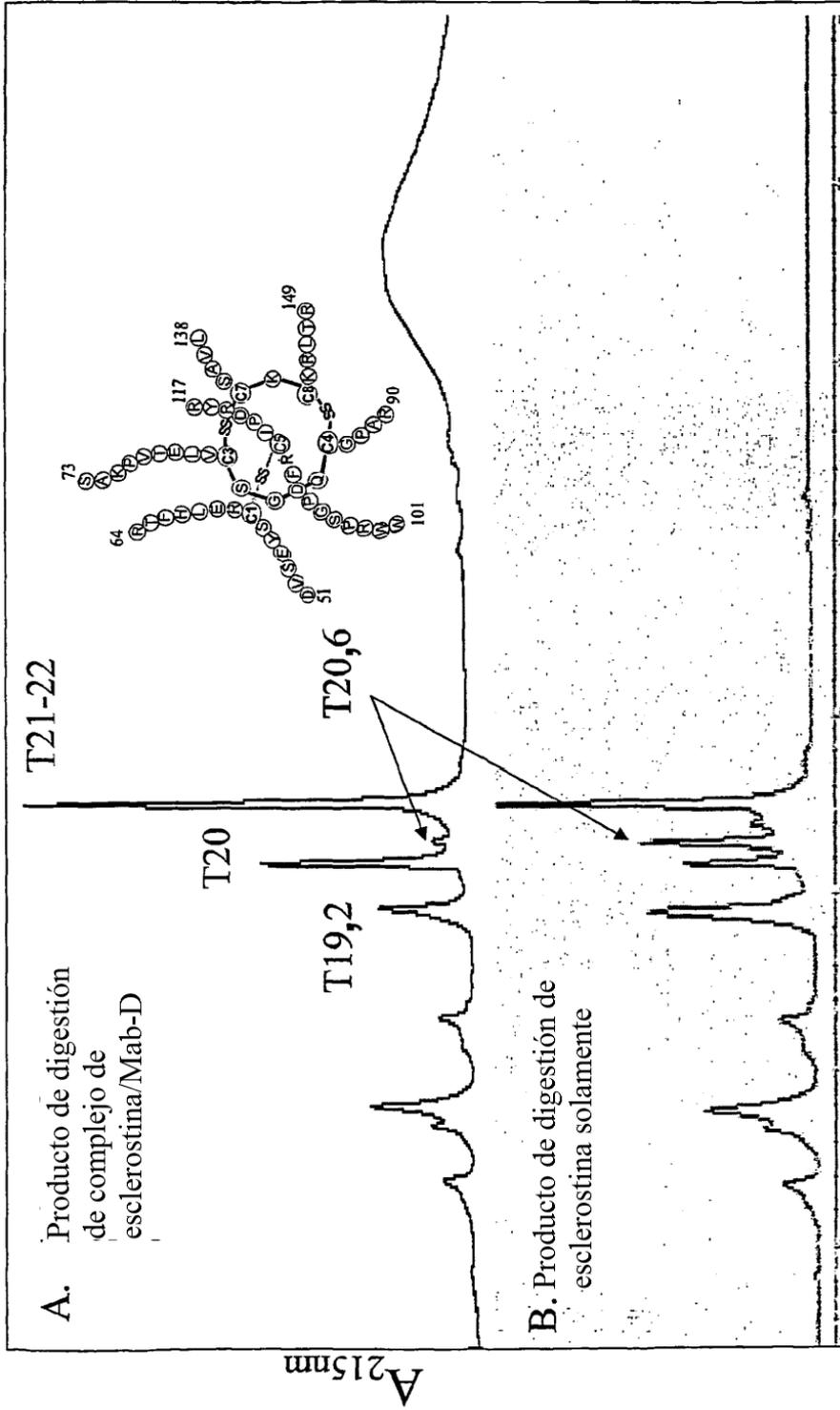
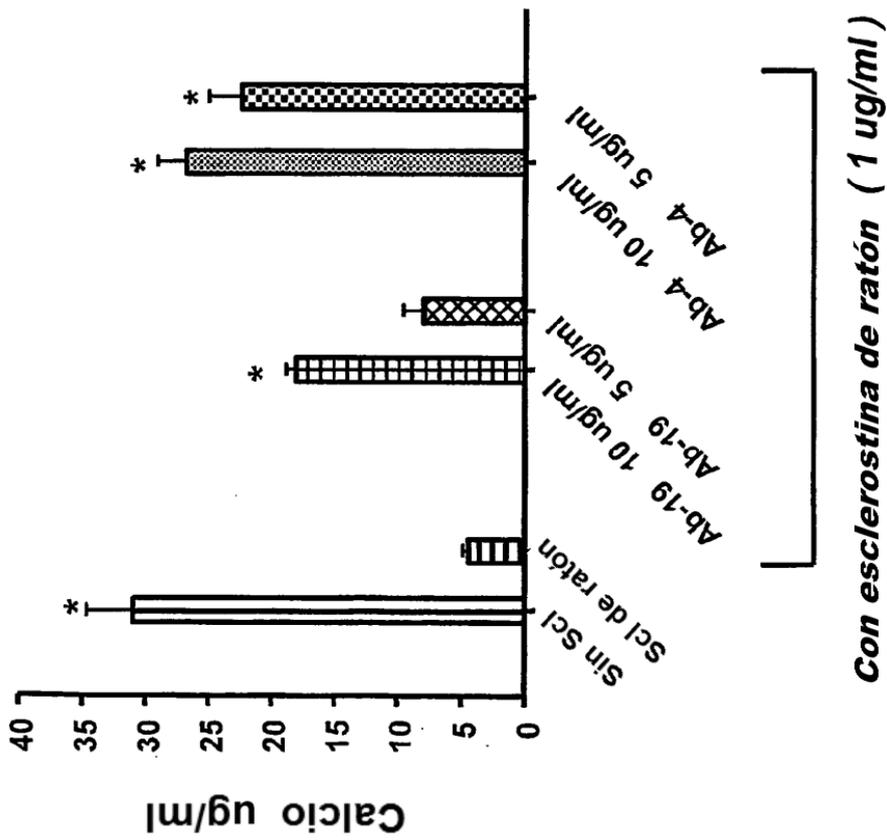


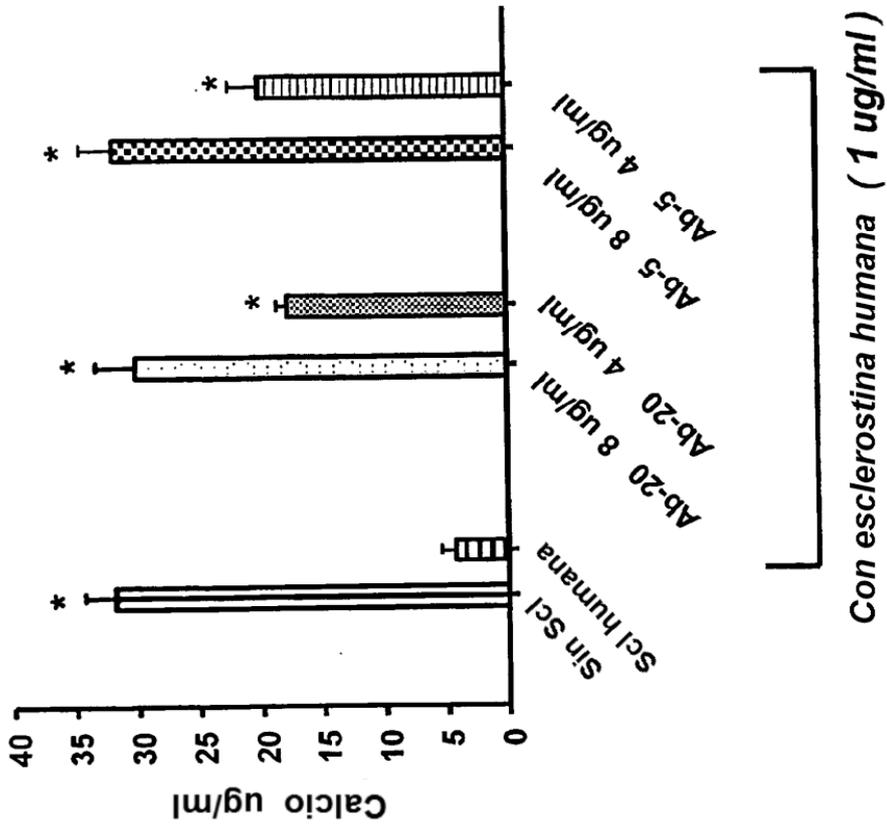
Figura 20





\* = estadísticamente significativamente diferente del grupo Scl de ratón  
Barras de error = media +/- ETM

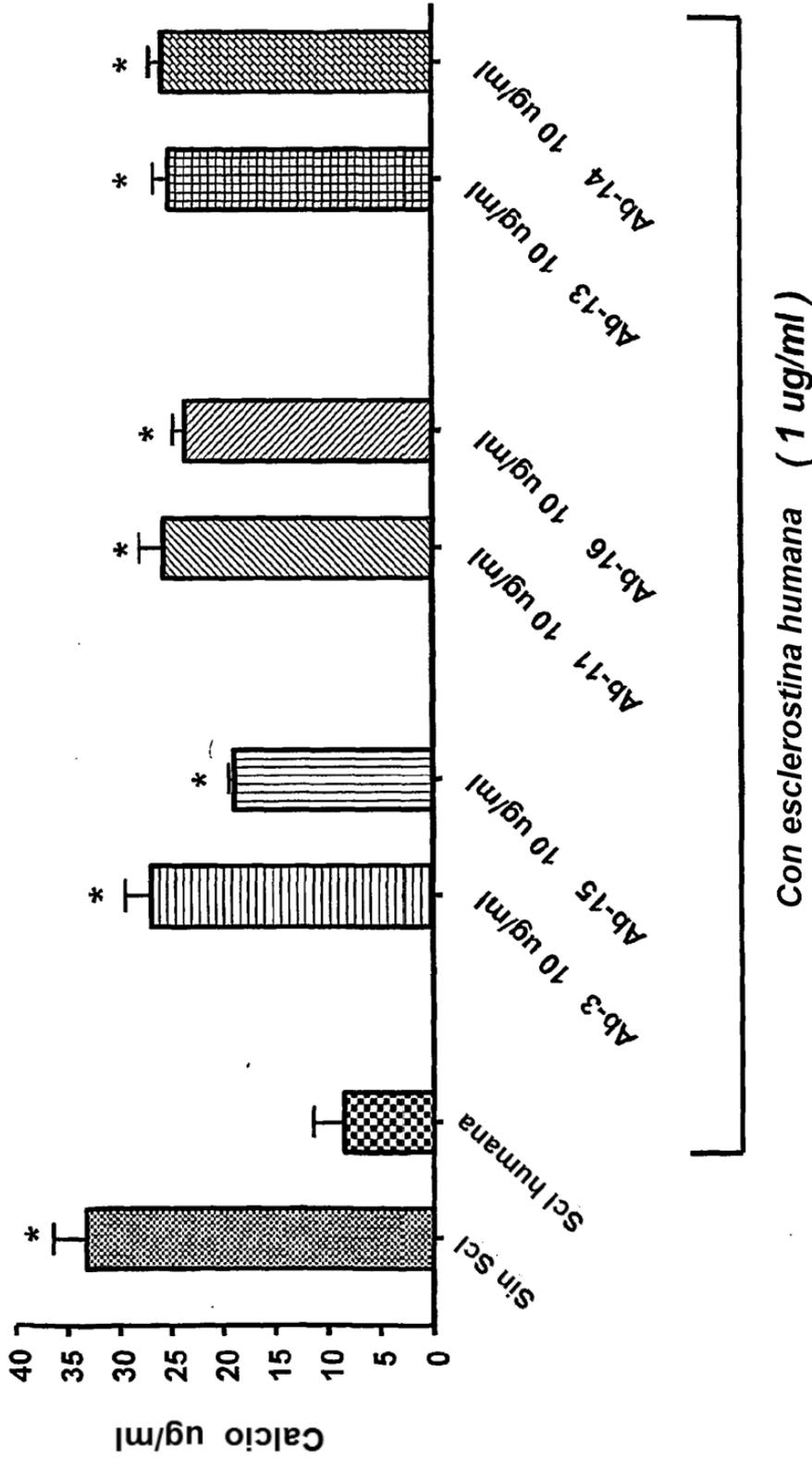
Figura 22



\* = estadísticamente significativamente diferente del grupo Scl humana

Barras de error = media +/- ETM

Figura 23



\* = estadísticamente significativamente diferente del grupo Scl humana

Barras de error = media +/- ETM

Figura 24

