

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0620803-7 A2**

(22) Data de Depósito: 29/12/2006
(43) Data da Publicação: 22/11/2011
(RPI 2133)



(51) *Int.Cl.:*
C07K 16/28
C07K 16/32
A61K 39/395
A61P 35/00

(54) Título: ANTICORPOS DIRIGIDOS PARA O HER-3 E SEUS USOS

(30) Prioridade Unionista: 30/12/2005 US 60/755,103

(73) Titular(es): Amgen INC, U3 Pharma AG

(72) Inventor(es): Bob Radinsky, Dan Freeman, Eric Borges, Martin Treder, Mike Rothe, Susanne Hartmann

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006012632 de 29/12/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/077028 de 12/07/2007

(57) Resumo: ANTICORPOS DIRIGIDOS PARA O HER-3 E SEUS USOS. A presente invenção refere-se às proteínas de ligação que se ligam ao HER-3 e aos polinucleotídeos que as codificam. Os vetores de expressão e as células hospedeiras que os compreendem para a produção da proteína de ligação da invenção são também proporcionados. Além disso, a invenção proporciona composições e métodos para diagnosticar e tratar doenças associadas com a transdução de sinal mediada pelo HER-3 e/ou seu ligante heregulina.



PI0620803-7

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**ANTICORPOS DIRIGIDOS PARA O HER-3 E SEUS USOS**".

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

1. Campo da Invenção

5 A presente invenção refere-se às proteínas de ligação, incluindo os anticorpos e os seus fragmentos de ligação, que se ligam ao HER-3 e aos polinucleotídeos que as codificam. Os vetores de expressão e as células hospedeiras que os compreendem para a produção da proteína de ligação da invenção são também proporcionados. Além disso, a invenção proporcio-
10 na composições e métodos para diagnosticar e tratar doenças associadas com a transdução de sinal mediada pelo HER-3 e/ou seu ligante heregulina.

2. Antecedentes da Tecnologia

 O receptor do fator do crescimento epidérmico humano 3 (HER-3, também conhecido como ErbB3) é uma tirosina cinase protéica receptora e
15 pertence à subfamília das tirosina cinases protéicas receptoras do receptor do fator do crescimento epidérmico (EGFR), que também inclui o HER-1 (também conhecido como EGFR), o HER-2, e o HER-4 (Plowman e col., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 87 (1990), 4905-4909; Kraus e col., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 86 (1989), 9193-9197; e Kraus e col., *Proc. Natl. Acad. Sci.*
20 *U.S.A.* 90 (1993), 2900-2904). Como o receptor do fator do crescimento epidérmico prototípico, o receptor de transmembrana HER-3 consiste em um domínio de ligação ao ligante extracelular (ECD), um domínio de dimerização dentro do ECD, um domínio de transmembrana, um domínio de tiro-
sina cinase (TKD) protéica intracelular e um domínio de fosforilação C-ter-
25 minal.

 O ligante Heregulina (HRG) se liga ao domínio extracelular do HER-3 e ativa a via de sinalização mediada por receptor por promoção da dimerização com outros membros da família do receptor do fator do crescimento epidérmico humano (HER) e da transfosforilação de seu
30 domínio intracelular. A formação de dímero entre os membros da família do HER expande o potencial de sinalização do HER-3 e é um meio não somente para a diversificação do sinal, como também para a amplificação do

sinal. Por exemplo, o heterodímero HER-2/HER-3 induz um dos sinais mitogênicos mais importantes entre os membros da família do HER.

O HER-3 foi verificado ser superexpresso em diversos tipos de câncer, tais como os cânceres de mama, gastrointestinais e pancreáticos. De modo interessante, foi mostrada uma correlação entre a expressão de HER-2/HER-3 e a progressão a partir de um estágio não invasivo até um invasivo (Alimandi e col., *Oncogene* 10,1813-1821; deFazio e col., *Cancer* 87, 487-498; Naidu e col., *Br. J. Cancer* 78, 1385-1390). Desse modo, agentes que interfiram com a sinalização mediada pelo HER-3 são desejáveis. Os anticorpos para o HER-3 de murino ou quiméricos foram descritos, tais como em US5968511, US5480968 e WO03013602.

Um anticorpo monoclonal humanizado contra HER-2, Herceptin®, foi mostrado recentemente interferir com a sinalização mediada pelo HER-2 e é terapeuticamente efetivo em seres humanos (Fendly e col., *Hybridoma* 6, 359-370; Hudziak e col., *Mol. Cell. Biol.* 9, 1165-1172; Stebbing e col., *Cancer Treat. Rev.* 26, 287-290). A Herceptin® foi mostrada atuar através de dois mecanismos diferentes, isto é, a absorção das células efetoras do sistema imune, bem como um efeito indutor da apoptose, citotóxico, direto.

Entretanto, somente os pacientes com HER-2 altamente amplificado respondem significativamente à terapia com Herceptin®, assim limitando o número de pacientes adequados para a terapia. Além disso, o desenvolvimento da resistência a fármacos ou uma alteração na expressão ou seqüência de epítomos do HER-2 sobre as células de tumor pode até tornar estes pacientes abordáveis não reativos com o anticorpo e, portanto, anulando os seus benefícios terapêuticos. Portanto, são necessários mais fármacos para as terapias à base de alvos que abordem mais membros da família do HER, tais como o HER-3.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS DOS DESENHOS

A **Fig. 1** mostra o grau de expressão do HER-3 em um painel de linhagens celulares de cânceres humanos e demonstra que o HER-3 é expresso em uma variedade de cânceres humanos.

A **Fig. 2** mostra os resultados da análise por FACS do anticorpo

para HER-3 que se liga às células Rat1 estavelmente expressando os diferentes membros da família do HER ou somente ao vetor vazio.

A **Fig. 3** mostra os locais de competição pela ligação dos anticorpos, mapeados para os domínios do HER3.

A **Fig. 4** mostra os resultados da análise da afinidade do anticorpo por FACS Scatchard indireta, efetuada com os anticorpos anti-HER-3 da invenção. A análise indica que os anticorpos anti-HER-3 da invenção possuem altas afinidades e fortes constantes de ligação pelo HER-3 expresso sobre a superfície da célula.

A **Fig. 5** mostra a endocitose acelerada do HER-3, induzida pelos anticorpos anti-HER-3 da invenção.

As **Figs. 6 a-e** mostram os resultados de um ensaio de competição com ligante efetuada com os anticorpos anti-HER-3 da invenção. Os resultados demonstram que os anticorpos da invenção especificamente reduzem a ligação de [^{125} I]- α -HRG/[^{125} I]- β -HRG às células que expressam o HER-3 endógeno.

A **Fig. 7a** mostra os resultados de um ELISA da fosfotirosina HER-3 efetuada com os anticorpos anti-HER-3 da invenção. Os anticorpos de acordo com a presente invenção foram capazes de inibir a ativação do HER-3 mediada pela β -HRG, conforme indicada por fosforilação da tirosina receptora aumentada. Além disso, a **fig. 7b** mostra os resultados representativos deste experimento com anticorpo titulado.

A **Fig. 8** mostra o resultado de um ELISA de MAP-Cinase p42/p44 efetuada com os anticorpos anti-HER-3 da invenção. Os anticorpos de acordo com a presente invenção foram capazes de reduzir a ativação de MAP-Cinase p42/p44 mediada pela β -HRG, conforme indicada pela fosforilação aumentada de MAP-Cinase.

A **Fig. 9** mostra o resultado de um ELISA de fosfo-AKT efetuada com os anticorpos anti-HER-3 da invenção. Os anticorpos de acordo com a presente invenção foram capazes de reduzir a ativação da AKT mediada pela β -HRG, conforme indicada por fosforilação de AKT.

A **Fig. 10** mostra a inibição da proliferação das células MCF7

pelos anticorpos anti-HER-3 humanos da invenção. Os anticorpos de acordo com a presente invenção inibem o crescimento celular induzido pela HRG nas células de câncer humanas.

A **Fig. 11** mostra a transmigração das células MCF7 inibida pelos anticorpos anti-HER-3 humanos da invenção.

As **Figs. 12a-i** mostram a inibição do crescimento celular independente de ancoragem pelos anticorpos para HER-3 humanos da invenção.

A **Fig. 13** mostra a inibição do crescimento de xenoinxertos de células de câncer de mama humanas T47D por um anticorpo anti-HER-3 humano da invenção.

A **Fig. 14** mostra a redução das células de câncer do pâncreas humanas BxPC3 em camundongos, após a administração dos anticorpos anti Her3 (U1-59 e U1-53) ou anti EGFR (Erbixux).

A **Fig. 15** mostra a redução do crescimento de xenoinxertos de células de câncer do pâncreas humanas BxPC3 por um anticorpo anti-HER-3 humano da invenção e em combinação com os anticorpos anti EGFR (Erbixux).

A **Fig. 16** demonstra que os anticorpos da invenção retardam o crescimento de células de melanoma humanas (HT144) em camundongos nu/nu.

A **Fig. 17** mostra a redução do crescimento no xenoinxerto de células de carcinoma do cólon humanas HT-29 pelos anticorpos para HER-3 humanos da invenção (U1-53, U1-59 e U1-7).

A **Fig. 18** mostra a redução do crescimento no xenoinxerto de células de câncer de pulmão humanas Calu-3 pelos anticorpos anti-HER-3 humanos da invenção (U1-59, U1-53 e U1-7).

A **Fig. 19** mostra a redução do crescimento no xenoinxerto de células de câncer do pâncreas humanas BxPC-3 pelos anticorpos anti-HER-3 humanos da invenção (U1-7, U1-59 e U1-53).

A **Fig. 20** demonstra que um anticorpo da invenção (U1-59) causa a supressão do HER-3 em xenoinxertos de câncer do pâncreas humano BxPC3.

RESUMO DA INVENÇÃO

Um primeiro aspecto da presente invenção refere-se a uma proteína de ligação isolada que se liga ao HER-3.

Em uma modalidade da presente invenção, uma proteína de ligação isolada da invenção compreende uma seqüência de aminoácidos da cadeia pesada compreendendo pelo menos uma das CDR's selecionadas a partir do grupo que consiste em: (a) CDRH1's, conforme mostradas nas SEQ ID NOs:

2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 36, 40, 42, 46, 50, 54, 60, 62, 66, 70, 74, 78, 80, 84, 88, 92, 96, 100, 104, 108, 112, 116, 120, 122, 126, 130, 134, 138, 142, 146,

150, 154, 158, 162, 166, 170, 174, 178, 182, 186, 190, 194, 198, 202, 206, 210, 214, 218, 222, 226 e 230, (b) CDRH2's, conforme mostradas nas SEQ ID NOs:

2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 36, 40, 42, 46, 50, 54, 60, 62, 66, 70, 74, 78, 80, 84, 88, 92, 96, 100, 104, 108, 112, 116, 120, 122, 126, 130, 134, 138, 142, 146,

150, 154, 158, 162, 166, 170, 174, 178, 182, 186, 190, 194, 198, 202, 206, 210, 214, 218, 222, 226 e 230, e (c) CDRH3's, conforme mostradas nas SEQ ID NOs:

2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 36, 40, 42, 46, 50, 54, 60, 62, 66, 70, 74, 78, 80, 84, 88, 92, 96, 100, 104, 108, 112, 116, 120, 122, 126, 130, 134, 138, 142, 146,

150, 154, 158, 162, 166, 170, 174, 178, 182, 186, 190, 194, 198, 202, 206, 210, 214, 218, 222, 226 e 230, e/ou uma seqüência de aminoácidos da cadeia leve compreendendo pelo menos uma das CDR's selecionadas a partir do grupo que consiste em: (d) CDRL1's, conforme mostradas nas SEQ ID NOs:

4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 38, 44, 48, 52, 56, 58, 64, 68, 72, 76, 82, 86, 90, 94, 98, 102, 106, 110, 114, 118, 124, 128, 132, 136, 140, 144, 148,

152, 156, 160, 164, 168, 172, 176, 180, 184, 188, 192, 196, 200, 204, 208, 212, 216, 220, 224, 228 e 232, (e) CDRL2's, conforme mostradas nas SEQ

ID NOs:

4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 38, 44, 48, 52, 56, 58, 64, 68, 72, 76, 82, 86, 90, 94, 98, 102, 106, 110, 114, 118, 124, 128, 132, 136, 140, 144, 148, 152, 156, 160, 164, 168, 172, 176, 180, 184, 188, 192, 196, 200, 204, 208, 212, 216, 220, 224, 228 e 232, e (f) CDRL3's, conforme mostradas nas SEQ

ID NOs:

4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 38, 44, 48, 52, 56, 58, 64, 68, 72, 76, 82, 86, 90, 94, 98, 102, 106, 110, 114, 118, 124, 128, 132, 136, 140, 144, 148, 152, 156, 160, 164, 168, 172, 176, 180, 184, 188, 192, 196, 200, 204, 208, 212, 216, 220, 224, 228 e 232.

Em uma outra modalidade da presente invenção, uma proteína de ligação isolada da invenção compreende uma seqüência de aminoácidos da cadeia pesada, selecionada a partir do grupo que consiste nas SEQ ID Nos:

2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 36, 40, 42, 46, 50, 54, 60, 62, 66, 70, 74, 78, 80, 84, 88, 92, 96, 100, 104, 108, 112, 116, 120, 122, 126, 130, 134, 138, 142, 146, 150, 154, 158, 162, 166, 170, 174, 178, 182, 186, 190, 194, 198, 202, 206, 210, 214, 218, 222, 226 e 230,

e/ou uma seqüência de aminoácidos da cadeia leve, selecionada a partir do grupo que consiste nas SEQ ID NOs:

4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 38, 44, 48, 52, 56, 58, 64, 68, 72, 76, 82, 86, 90, 94, 98, 102, 106, 110, 114, 118, 124, 128, 132, 136, 140, 144, 148, 152, 156, 160, 164, 168, 172, 176, 180, 184, 188, 192, 196, 200, 204, 208, 212, 216, 220, 224, 228 e 232.

Em mais uma outra modalidade da presente invenção, uma proteína de ligação isolada da invenção compreende uma seqüência de aminoácidos da cadeia pesada e uma seqüência de aminoácidos da cadeia leve, conforme mostradas nas SEQ ID NOs: 2 e 4, 6 e 8, 10 e 12, 14 e 16, 18 e 20, 22 e 24, 26 e 28, 30 e 32, 36 e 38, 42 e 44, 46 e 48, 50 e 52, 54 e 56, 60 e 58, 62 e 64, 66 e 68, 70 e 72, 74 e 76, 78 e 82, 80 e 82, 84 e 86, 88 e 90, 92 e 94, 96 e 98, 100 e 102, 104 e 106, 108 e 110, 112 e 114, 116 e

118, 122 e 124, 126 e 128, 130 e 132, 134 e 136, 138 e 140, 142 e 144, 146 e 148, 150 e 152, 154 e 156, 158 e 160, 162 e 164, 166 e 168, 170 e 172, 174 e 176, 178 e 180, 182 e 184, 186 e 188, 190 e 192, 194 e 196, 198 e 200, 202 e 204, 206 e 208, 210 e 212, 214 e 216, 218 e 220, 222 e 224, 226 e 228, 230 e 232, ou uma seqüência de aminoácidos da cadeia pesada, conforme mostrada nas SEQ ID NOs: 34, 40, 60, 62 ou 120, ou uma seqüência de aminoácidos da cadeia leve, conforme mostrada nas SEQ ID NOs: 58 ou 64.

De acordo com a presente invenção, uma proteína de ligação isolada que é capaz de ligar-se ao HER-3 interage com pelo menos um epítopo na parte extracelular de HER-3. Os epítopos estão preferivelmente localizados no domínio L1 (aa 19-184), que é o domínio amino terminal, nos domínios S1 (aa 185-327) e S2 (aa 500-632), que são os dois domínios ricos em Cisteína, ou no domínio L2 (328-499), que é flanqueado pelos dois domínios ricos em Cisteína. Os epítopos podem também estar localizados em combinações de domínios, tal como, porém não limitado a um epítopo compreendido pelas partes de L1 e S1. É adicionalmente preferida uma proteína de ligação isolada que se liga a uma estrutura tridimensional formada pelos resíduos de aminoácidos 1-160, 161-358, 359-575, 1-358 e/ou 359-604 do HER-3 maduro, particularmente do HER-3 humano maduro.

De preferência, uma proteína de ligação isolada da invenção é uma proteína de andaime tendo uma atividade de ligação similar a um anticorpo ou um anticorpo, p.ex., um anticorpo anti-HER-3. Em particular, o anticorpo anti-HER-3 é selecionado a partir do grupo que consiste em anticorpo U1-1, anticorpo U1-2, anticorpo U1-3, anticorpo U1-4, anticorpo U1-5, anticorpo U1-6, anticorpo U1-7, anticorpo U1-8, anticorpo U1-9, anticorpo U1-10, anticorpo U1-11, anticorpo U1-12, anticorpo U1-13, anticorpo U1-14, anticorpo U1-15, anticorpo U1-16, anticorpo U1-17, anticorpo U1-18, anticorpo U1-19, anticorpo U1-20, anticorpo U1-21, anticorpo U1-22, anticorpo U1-23, anticorpo U1-24, anticorpo U1-25, anticorpo U1-26, anticorpo U1-27, anticorpo U1-28, anticorpo U1-29, anticorpo U1-30, anticorpo U1-31, anticorpo U1-32, anticorpo U1-33,

anticorpo U1-34, anticorpo U1-35, anticorpo U1-36, anticorpo U1-37, anticorpo U1-38, anticorpo U1-39, anticorpo U1-40, anticorpo U1-41, anticorpo U1-42, anticorpo U1-43, anticorpo U1-44, anticorpo U1-45, anticorpo U1-46, anticorpo U1-47, anticorpo U1-48, anticorpo U1-49, anticorpo U1-50, anticorpo U1-51, anticorpo U1-52, anticorpo U1-53, anticorpo U1-55.1, anticorpo U1-55, anticorpo U1-57.1, anticorpo U1-57, anticorpo U1-58, anticorpo U1-59, anticorpo U1-61.1, anticorpo U1-61, anticorpo U1-62 ou um anticorpo tendo pelo menos uma cadeia pesada ou leve de um dos ditos anticorpos. São especialmente preferidos os anticorpos U1-49 (SEQ ID NO: 42/44), U1-53 (SEQ ID NO: 54/56) e U1-59 (SEQ ID NO: 70/72) ou um anticorpo tendo pelo menos uma cadeia pesada ou leve de um dos ditos anticorpos.

Além disso, as modalidades adicionais da presente invenção proporcionam uma proteína de ligação isolada, acoplada a um grupo de marcação ou grupo efetor. De preferência, tal proteína de ligação é útil para o tratamento de doenças hiperproliferativas, particularmente as doenças oncológicas, tais como o câncer de mama, o câncer gastrointestinal, o câncer pancreático, o câncer da próstata, o câncer ovariano, o câncer do estômago, o câncer endometrial, o câncer da glândula salivar, o câncer do pulmão, o câncer do rim, o câncer do cólon, o câncer colorretal, o câncer da tireóide, o câncer da bexiga, o glioma, o melanoma, o câncer do testículo, o sarcoma de tecido mole, o câncer da cabeça e do pescoço, ou outros cânceres que expressam ou superexpressam o HER-3, e a formação de metástases do tumor.

Os outros aspectos da presente invenção relacionam-se a uma molécula de ácido nucléico isolada que codifica uma proteína de ligação da invenção, um vetor tendo uma molécula de ácido nucléico codificando a proteína de ligação da invenção, e uma célula hospedeira, p.ex., uma célula CHO, uma célula de mieloma NS/0, transformada com tal molécula de ácido nucléico ou vetor.

Um aspecto adicional da presente invenção refere-se a um método para produzir uma proteína de ligação da invenção, por preparação

da dita proteína de ligação a partir de uma célula hospedeira que secreta a proteína de ligação. De preferência, a proteína de ligação da invenção é preparada a partir de uma linhagem celular de hibridoma que secreta uma proteína de ligação ou uma célula CHO ou outro tipo de célula transformada com uma molécula de ácido nucléico que codifica uma proteína de ligação da invenção.

Um outro aspecto da presente invenção refere-se a um método para produzir uma proteína de ligação da invenção, por preparação da dita proteína de ligação a partir de um tecido, produto ou secreção de um animal, planta ou fungo transgênico para uma molécula de ácido nucléico ou moléculas de ácidos nucléicos codificando a proteína de ligação da invenção. De preferência, uma proteína de ligação da invenção é preparada a partir do tecido, produto ou secreção de um animal transgênico, tal como a vaca, a ovelha, o coelho, a galinha ou outra espécie mamífera ou aviária, uma planta transgênica, tal como o milho, o tabaco ou outra planta, ou um fungo transgênico, tal como o *Aspergillus*, o *Pichia* ou outra espécie fúngica.

Um outro aspecto da presente invenção diz respeito a uma composição farmacêutica compreendendo, como um agente ativo, pelo menos uma proteína de ligação da invenção em mistura com veículos, diluentes e/ou adjuvantes farmacêuticamente aceitáveis. Em uma outra modalidade preferida da presente invenção, a composição farmacêutica da invenção adicionalmente contém pelo menos um outro agente ativo, p.ex., pelo menos um agente antineoplástico. Ainda um outro aspecto da presente invenção diz respeito ao uso de pelo menos uma proteína de ligação da invenção, e opcionalmente pelo menos um outro agente ativo, p.ex., pelo menos um agente antineoplástico, em mistura com veículos, diluentes e/ou adjuvantes farmacêuticamente aceitáveis, para a preparação de uma composição farmacêutica. A composição farmacêutica é adequada para diagnosticar, prevenir ou tratar uma doença hiperproliferativa, particularmente uma doença oncológica, tal como o câncer de mama, o câncer gastrointestinal, o câncer do pâncreas, o câncer da próstata, o câncer ovariano, o câncer do estômago, o câncer endometrial, o câncer da glândula

salivar, o câncer do pulmão, o câncer do rim, o câncer do cólon, o câncer colorretal, o câncer da tireóide, o câncer da bexiga, o glioma, o melanoma ou outros cânceres que expressam ou superexpressam o HER-3, e a formação de metástases do tumor.

Ademais, a presente invenção refere-se em um aspecto adicional a um método para diagnosticar doenças ou condições associadas com a expressão de HER-3, compreendendo o contato de uma amostra com pelo menos uma proteína de ligação da invenção, e a detecção da presença do HER-3. As doenças ou condições preferidas incluem as doenças hiperproliferativas mencionadas acima.

Ainda um outro aspecto da presente invenção é um método para prevenir ou tratar doenças ou condições associadas com a expressão de HER-3 em um paciente que necessita dele, compreendendo administrar ao paciente uma quantidade efetiva de pelo menos uma proteína de ligação da invenção e opcionalmente pelo menos um outro agente ativo, p.ex., pelo menos um agente neoplástico. De preferência, o paciente é um paciente mamífero, mais preferivelmente um paciente humano. As doenças ou as condições preferidas, associadas com a expressão de HER-3, são as doenças hiperproliferativas mencionadas acima.

Um aspecto adicional da presente invenção refere-se a um kit para a diagnose, a prevenção ou o tratamento de doenças ou condições associadas com a expressão de HER-3, compreendendo pelo menos uma proteína de ligação, e/ou a molécula de ácido nucléico e/ou o vetor da invenção. Opcionalmente, o kit da invenção pode adicionalmente compreender pelo menos um outro agente ativo, p.ex., pelo menos um agente antineoplástico. De preferência, as doenças ou as condições associadas com a expressão de HER-3 são as doenças hiperproliferativas mencionadas acima.

DESCRIÇÃO DETALHADA

Um primeiro aspecto da presente invenção refere-se a uma proteína de ligação isolada que se liga ao HER-3.

Em uma modalidade da presente invenção, a proteína de ligação

isolada da invenção compreende uma sequência de aminoácidos da cadeia pesada compreendendo pelo menos uma das CDR's selecionadas a partir do grupo que consiste em: (a) CDRH1's, conforme mostradas nas SEQ ID NOs:

2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 36, 40, 42, 46, 50, 54, 60, 62, 66, 70, 74, 78, 80, 84, 88, 92, 96, 100, 104, 108, 112, 116, 120, 122, 126, 130, 134, 138, 142, 146, 150, 154, 158, 162, 166, 170, 174, 178, 182, 186, 190, 194, 198, 202, 206, 210, 214, 218, 222, 226 e 230, (b) CDRH2's, conforme mostradas nas SEQ ID NOs:

2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 36, 40, 42, 46, 50, 54, 60, 62, 66, 70, 74, 78, 80, 84, 88, 92, 96, 100, 104, 108, 112, 116, 120, 122, 126, 130, 134, 138, 142, 146, 150, 154, 158, 162, 166, 170, 174, 178, 182, 186, 190, 194, 198, 202, 206, 210, 214, 218, 222, 226 e 230, e (c) CDRH3's, conforme mostradas nas SEQ ID NOs:

2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 36, 40, 42, 46, 50, 54, 60, 62, 66, 70, 74, 78, 80, 84, 88, 92, 96, 100, 104, 108, 112, 116, 120, 122, 126, 130, 134, 138, 142, 146, 150, 154, 158, 162, 166, 170, 174, 178, 182, 186, 190, 194, 198, 202, 206, 210, 214, 218, 222, 226 e 230, e/ou uma sequência de aminoácidos da cadeia leve compreendendo pelo menos uma das CDR's selecionadas a partir do grupo que consiste em: (d) CDRL1's, conforme mostradas nas SEQ ID NOs:

4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 38, 44, 48, 52, 56, 58, 64, 68, 72, 76, 82, 86, 90, 94, 98, 102, 106, 110, 114, 118, 124, 128, 132, 136, 140, 144, 148, 152, 156, 160, 164, 168, 172, 176, 180, 184, 188, 192, 196, 200, 204, 208, 212, 216, 220, 224, 228 e 232, (e) CDRL2's, conforme mostradas nas SEQ ID NOs:

4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 38, 44, 48, 52, 56, 58, 64, 68, 72, 76, 82, 86, 90, 94, 98, 102, 106, 110, 114, 118, 124, 128, 132, 136, 140, 144, 148, 152, 156, 160, 164, 168, 172, 176, 180, 184, 188, 192, 196, 200, 204, 208, 212, 216, 220, 224, 228 e 232, e (f) CDRL3's, conforme mostradas nas SEQ ID NOs:

4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 38, 44, 48, 52, 56, 58, 64, 68, 72, 76, 82, 86, 90, 94, 98, 102, 106, 110, 114, 118, 124, 128, 132, 136, 140, 144, 148, 152, 156, 160, 164, 168, 172, 176, 180, 184, 188, 192, 196, 200, 204, 208, 212, 216,

220, 224, 228 e 232.

Em uma outra modalidade da presente invenção, a proteína de ligação isolada da invenção compreende uma seqüência de aminoácidos da cadeia pesada, selecionada a partir do grupo que consiste nas SEQ ID NOs: 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 36, 40, 42, 46, 50, 54, 60, 62, 66, 70, 74, 78, 80, 84, 88, 92, 96, 100, 104, 108, 112, 116, 120, 122, 126, 130, 134, 138, 142, 146, 150, 154, 158, 162, 166, 170, 174, 178, 182, 186, 190, 194, 198, 202, 206, 210, 214, 218, 222, 226 e 230,

e/ou uma seqüência de aminoácidos da cadeia leve, selecionada a partir do grupo que consiste nas SEQ ID NOs:

4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 38, 44, 48, 52, 56, 58, 64, 68, 72, 76, 82, 86, 90, 94, 98, 102, 106, 110, 114, 118, 124, 128, 132, 136, 140, 144, 148, 152, 156, 160, 164, 168, 172, 176, 180, 184, 188, 192, 196, 200, 204, 208, 212, 216, 220, 224, 228 e 232.

Em mais uma outra modalidade da presente invenção, a proteína de ligação isolada da invenção compreende uma seqüência de aminoácidos da cadeia pesada e uma seqüência de aminoácidos da cadeia leve, conforme mostradas nas SEQ ID NOs: 2 e 4, 6 e 8, 10 e 12, 14 e 16, 18 e 20, 22 e 24, 26 e 28, 30 e 32, 36 e 38, 42 e 44, 46 e 48, 50 e 52, 54 e 56, 60 e 58, 62 e 64, 66 e 68, 70 e 72, 74 e 76, 78 e 82, 80 e 82, 84 e 86, 88 e 90, 92 e 94, 96 e 98, 100 e 102, 104 e 106, 108 e 110, 112 e 114, 116 e 118, 122 e 124, 126 e 128, 130 e 132, 134 e 136, 138 e 140, 142 e 144, 146 e 148, 150 e 152, 154 e 156, 158 e 160, 162 e 164, 166 e 168, 170 e 172, 174 e 176, 178 e 180, 182 e 184, 186 e 188, 190 e 192, 194 e 196, 198 e 200, 202 e 204, 206 e 208, 210 e 212, 214 e 216, 218 e 220, 222 e 224, 226 e 228, 230 e 232, ou uma seqüência de aminoácidos da cadeia pesada, conforme mostrada nas SEQ ID NOs: 34, 40, 60, 62 ou 120, ou uma seqüência de aminoácidos da cadeia leve, conforme mostrada nas SEQ ID NOs: 58 ou 64.

De acordo com a presente invenção, é para ser entendido que a seqüência de aminoácidos da proteína de ligação da invenção não está limitada aos vinte aminoácidos convencionais (Ver *Immunology* - A

Synthesis (2ª Edição, E.S. Golub and D.R. Gren, Eds., Sinauer Associates, Sunderland, Mass. (1991)), que é incorporado neste documento por referência). Por exemplo, os aminoácidos podem incluir os estereoisômeros (p.ex., os D-aminoácidos) dos vinte aminoácidos convencionais, os aminoácidos não naturais, tais como os aminoácidos α,α -dissubstituídos, os N-alkil aminoácidos, o ácido láctico, e outros aminoácidos não convencionais. Os exemplos dos aminoácidos não convencionais que podem também ser componentes adequados para a proteína de ligação da invenção incluem: 4-hidroxiprolina, γ -carboxiglutamato, ϵ -N,N,N-trimetil lisina, ϵ -N-acetil lisina, O-fosfoserina, N-acetilserina, N-formilmetionina, 3-metil histidina, 5-hidroxilisina, α -N-metilarginina, e outros aminoácidos e imino-ácidos similares; p.ex., a 4-hidroxiprolina.

Além disso, de acordo com a presente invenção, as pequenas variações nas seqüências de aminoácidos mostradas nas SEQ ID NOs: 1-232 são contempladas como estando incluídas pela presente invenção, desde que as variações na seqüência de aminoácidos mantenham pelo menos 75 %, mais preferivelmente pelo menos 80 %, 90 %, 95 %, e mais preferivelmente 99% das seqüências mostradas nas SEQ ID NOs: 1-232. As variações podem ocorrer dentro das regiões de armação (isto é, fora das CDRs), dentro das CDRs, ou dentro das regiões de armação e das CDRs. As variações preferidas nas seqüências de aminoácidos mostradas nas SEQ ID NOs: 1-232, isto é, as remoções, as inserções e/ou as substituições de pelo menos um aminoácido, ocorrem próximas aos limites dos domínios funcionais. Os domínios estruturais e funcionais podem ser identificados por comparação dos dados das seqüências de nucleotídeos e/ou de aminoácidos com as bases de dados de seqüências públicas ou confidenciais. Os métodos de comparação computadorizados podem ser usados para identificar os motivos das seqüências ou os domínios de conformação da proteína preditos que ocorrem em outras proteínas de ligação de estrutura e/ou função conhecidas. Os métodos para identificar as seqüências de proteínas que se duplicam em uma estrutura tridimensional conhecida são conhecidos. Ver, p.ex., Bowie e col., *Science* 253, 164

(1991); *Proteins, Structures and Molecular Principles* (Creighton, Ed., W. H. Freeman e Company, Nova York (1984)); *Introduction to Protein Structure* (C. Branden e J. Tooze, eds., Garland Publishing, Nova York, N.Y. (1991)); e Thornton e col., *Nature* 354, 105 (1991), que são todos incorporados neste documento por referência. Assim, aqueles de habilidade na técnica podem reconhecer os motivos de seqüências e as conformações estruturais que podem ser usados para definir os domínios estruturais e funcionais de acordo com a invenção.

As variações especialmente preferidas nas seqüências de aminoácidos mostradas nas SEQ ID NOs: 1-174 e 1-232 são aquelas que resultam em uma suscetibilidade reduzida à proteólise ou à oxidação, alteram os padrões de glicosilação ou alteram as afinidades de ligação ou conferem ou modificam outras propriedades físico-químicas ou funcionais da proteína de ligação. Em particular, as substituições de aminoácidos conservativas são contempladas. As substituições conservativas são aquelas que ocorrem dentro de uma família de aminoácidos que são relacionados em suas cadeias laterais. As famílias de aminoácidos preferidas são as seguintes: família ácida = aspartato, glutamato; família básica = lisina, arginina, histidina; família apolar = alanina, valina, leucina, isoleucina, prolina, fenilalanina, metionina, triptofano; e família polar não carregada = glicina, asparagina, glutamina, cisteína, serina, treonina, tirosina. As famílias mais preferidas são: família hidróxi-alifática = serina e treonina; família contendo amida = asparagina e glutamina; família alifática = alanina, valina, leucina e isoleucina; e família aromática = fenilalanina, triptofano, e tirosina. Por exemplo, é razoável esperar que uma substituição isolada de uma leucina com uma isoleucina ou valina, um aspartato com um glutamato, uma treonina com uma serina, ou uma substituição similar de um aminoácido com um aminoácido estruturalmente relacionado não terá um efeito principal sobre a ligação ou as propriedades da proteína de ligação resultante, especialmente se a substituição não envolver um aminoácido dentro de um sítio de armação. Entretanto, todas as outras substituições de aminoácidos possíveis são também incluídas pela presente invenção. Se

uma alteração de aminoácido resulta em uma proteína de ligação funcional, isto é, em uma proteína de ligação que se liga ao HER-3 e reduz a transdução de sinal dos membros da família de HER, pode prontamente ser determinado testando a atividade específica da proteína de ligação resultante em ELISA ou FACS quanto à ligação ao HER-3 ou ensaio funcional in vitro ou in vivo.

De acordo com a presente invenção, a proteína de ligação da invenção interage com pelo menos um epítopo na parte extracelular de HER. Os epítopos estão preferivelmente localizados no domínio L1 (aa 19-184), que é o domínio amino terminal, nos domínios S1 (aa 185-327) e S2 (aa 500-632), que são os dois domínios ricos em Cisteína, no domínio L2 (328-499), que é flanqueado pelos dois domínios ricos em Cisteína, ou em uma combinação de domínios do HER-3. Os epítopos podem também estar localizados em combinações de domínios, tal como, porém não limitado a um epítopo compreendido pelas partes de L1 e S1. Além disso, a proteína de ligação da invenção é adicionalmente caracterizada pelo fato de que a sua ligação ao HER-3 reduz a transdução de sinal mediada pelo HER-3. De acordo com a presente invenção, uma redução da transdução de sinal mediada pelo HER-3 pode, p.ex., ser causada por uma infra-regulação do HER-3, resultando em um desaparecimento pelo menos parcial das moléculas de HER-3 da superfície celular ou por uma estabilização do HER-3 sobre a superfície celular em uma forma substancialmente inativa, isto é, uma forma que exhibe uma transdução de sinal menor, comparada à forma não estabilizada. Alternativamente, uma redução da transdução de sinal mediada pelo HER-3 pode também ser causada influenciando, p.ex., diminuindo ou inibindo, a ligação de um ligante ou um outro membro da família do HER ao HER-3, de GRB2 ao HER-2 ou de GRB2 ao SHC, por inibição da fosforilação da tirosina receptora, da fosforilação da AKT, da fosforilação da tirosina PYK2 ou da fosforilação da ERK2, ou por diminuição da invasão do tumor. Alternativamente, uma redução da transdução de sinal mediada pelo HER-3 pode também ser causada por influência, diminuição ou inibição, da formação de dímeros contendo HER-3 com outros membros

da família do HER. Um exemplo entre outros pode ser a diminuição ou a inibição da formação do complexo protéico de HER3-EGFR.

De preferência, a proteína de ligação da invenção é uma proteína de andaime tendo uma atividade de ligação similar a um anticorpo ou um anticorpo, isto é, um anticorpo anti-HER-3.

Dentro do contexto da presente invenção, o termo "proteína de andaime", como usado neste documento, significa um polipeptídeo ou proteína com as áreas de superfície expostas, nas quais as inserções, as substituições ou as remoções de aminoácidos são altamente toleráveis. Os exemplos de proteínas de andaime que podem ser usadas de acordo com a presente invenção são a proteína A de *Staphylococcus aureus*, a proteína de ligação de bilina de *Pieris brassicae* ou outras lipocalinas, as proteínas de repetição de anquirina, e a fibronectina humana (revisto em Binz e Plückthun, *Curr Opin Biotechnol*, 16, 459-69). A engenharia de uma proteína de andaime pode ser considerada como o enxerto ou a integração de uma função de afinidade sobre a, ou na, armação estrutural de uma proteína estavelmente duplicada. A função de afinidade significa uma afinidade de ligação a uma proteína de acordo com a presente invenção. Um andaime pode ser estruturalmente separável das seqüências de aminoácidos que conferem especificidade de ligação. Em geral, as proteínas que parecem adequadas para o desenvolvimento de tais reagentes de afinidades artificiais podem ser obtidas por técnicas de engenharia de proteínas racionais, ou mais comumente, combinatórias, tais como a bateia ("panning") contra o HER-3, a proteína purificada ou a proteína mostrada sobre a superfície da célula, por agentes de ligação em uma biblioteca de andaime artificial mostrada in vitro, habilidades que são conhecidas na técnica (Skerra, J. Mol. Recog., 2000; Binz e Plückthun, 2005). Além disso, uma proteína de andaime tendo uma atividade de ligação similar a um anticorpo pode ser derivada de um polipeptídeo acceptor contendo o domínio de andaime, que pode ser enxertado com os domínios de ligação de um polipeptídeo doador para conferir a especificidade de ligação ao polipeptídeo doador sobre o domínio de andaime contendo o polipeptídeo acceptor. Os ditos domínios de

ligação inseridos podem ser, por exemplo, a região determinante de complementaridade (CDR) de um anticorpo, em particular um anticorpo anti-HER-3. A inserção pode ser efetuada por diversos métodos conhecidos para aqueles versados na técnica, incluindo, por exemplo, a síntese de polipeptídeos, a síntese de ácidos nucleicos de um aminoácido de codificação, bem como por diversas formas de métodos recombinantes, bastante conhecidas para aqueles versados na técnica.

Além disso, o termo "anticorpo" ou "anticorpo anti-HER-3", conforme usado neste documento, significa um anticorpo monoclonal, um anticorpo policlonal, um anticorpo recombinante, um anticorpo humanizado (Jones e col., *Nature* 321 (1986), 522-525; Riechmann e col., *Nature* 332 (1988), 323-329; e Presta, *Curr. Op. Struct. Biol.* 2 (1992), 593-596), um anticorpo quimérico (Morrison e col., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 81 (1984), 6851-6855), um anticorpo multiespecífico (p.ex., um anticorpo biespecífico) formado a partir de pelo menos dois anticorpos, ou um fragmento de anticorpo dele. O termo "fragmento de anticorpo" compreende qualquer porção dos anticorpos antes mencionados, preferivelmente as suas regiões de ligação a antígenos ou variáveis. Os exemplos de fragmentos de anticorpos incluem os fragmentos Fab, os fragmentos Fab', os fragmentos F(ab')₂, os fragmentos Fv, os diacorpos (Hollinger e col., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 90 (1993), 6444-6448), as moléculas de anticorpos de cadeias individuais (Plückthun em: *The Pharmacology of Monoclonal Antibodies* 113, Rosenberg e Moore, EDS, Springer Verlag, N.Y. (1994), 269-315) e outros fragmentos, desde que eles exibam a capacidade desejada de ligação ao HER-3.

Além disso, o termo "anticorpo" ou "anticorpo anti-HER-3", conforme usado aqui, pode incluir as moléculas similares a anticorpos que contêm subdomínios engenheirados de anticorpos ou variantes de anticorpos de ocorrência natural. Estas moléculas similares a anticorpos podem ser anticorpos de domínios individuais, tais como os domínios somente VH ou somente VL, derivados de fontes naturais, tais como os camelídeos (Muyldermans e col., *Reviews in Molecular Biotechnology* 74, 277-302), ou

através da exposição in vitro de bibliotecas de seres humanos, camelídeos ou outras espécies (Holt e col., *Trends Biotechnol.*, 21, 484-90).

De acordo com a presente invenção, o "fragmento Fv" é o fragmento de anticorpo mínimo que contém um sítio completo de reconhecimento e de ligação a um antígeno. Esta região consiste em um dímero de um domínio variável de uma cadeia pesada e uma leve em associação não covalente, firme. É nesta configuração que três CDR's de cada domínio variável interagem para definir um sítio de ligação a antígeno sobre a superfície do dímero V_H - V_L . Coletivamente, as seis CDR's conferem especificidade de ligação a antígeno para o anticorpo. Entretanto, mesmo um único domínio variável (ou metade de um Fv compreendendo somente três CDR's específicas para um antígeno) tem a capacidade de reconhecer e ligar o antígeno, embora normalmente em uma menor afinidade do que o sítio de ligação inteiro. O "fragmento Fab" também contém o domínio constante da cadeia leve e o primeiro domínio constante (CH1) da cadeia pesada. O "fragmento Fab" difere do "fragmento Fab'" pela adição de alguns resíduos na extremidade de carboxi do domínio CH1 da cadeia pesada, incluindo uma ou mais cisteínas da região de articulação do anticorpo. O "fragmento $F(ab')_2$ " originalmente é produzido como um par de "fragmentos Fab'", os quais têm cisteínas de articulação entre eles. Os métodos de preparar tais fragmentos de anticorpos, tais como a digestão com papaína ou pepsina, são conhecidos para aqueles versados na técnica.

Em uma modalidade preferida da presente invenção, o anticorpo anti-HER-3 da invenção é do tipo IgA, IgD, IgE, IgG ou IgM, preferivelmente do tipo IgG ou IgM, incluindo, porém não limitado ao tipo IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM1 e IgM2. Nas modalidades mais preferidas, o anticorpo é do tipo IgG1, IgG2 ou IgG4.

Em uma outra modalidade preferida da presente invenção, o anticorpo anti-HER-3 da invenção é um anticorpo anti-HER-3 dirigido contra o domínio extracelular (ECD) do HER-3.

Em certos aspectos, p.ex., em conexão com a geração de anticorpos como candidatos terapêuticos contra o HER-3, pode ser

desejável que o anticorpo anti-HER-3 da invenção seja capaz de fixar o complemento e participar na citotoxicidade dependente de complemento (CDC). Existem diversos isótipos de anticorpos que são capazes disto, incluindo, sem limitações, os que seguem: IgM de murino, IgG2a de murino, IgG2b de murino, IgG3 de murino, IgM humana, IgG1 humana, IgG3 humana, e IgA humana. Será apreciado que os anticorpos que são gerados não necessitam inicialmente possuir tal isótipo, porém, preferivelmente, o anticorpo, conforme gerado, pode possuir qualquer isótipo e o anticorpo pode ser trocado de isótipo por fixação dos genes ou do cDNA da região V molecularmente clonado aos genes ou cDNAs da região constante molecularmente clonados, em vetores de expressão apropriados, usando práticas convencionais biológicas moleculares, que são bastante conhecidas na técnica, e então expressão dos anticorpos em células hospedeiras, usando práticas conhecidas na técnica. O anticorpo trocado de isótipo pode também possuir uma região Fc que tenha sido molecularmente engenheirada para possuir CDC superior sobre as variantes de ocorrência natural (Idusogie e col., *J Immunol.*, 166, 2571-2575) e expressa de modo recombinante em células hospedeiras, usando práticas conhecidas na técnica. Tais práticas incluem o uso de técnicas recombinantes diretas (ver, p.ex., a Patente U.S. Nº 4.816.397), técnicas de fusão de célula-célula (ver, p.ex., as Patentes U.S. Nºs 5.916.771 e 6.207.418), entre outras. Na técnica de fusão de célula-célula, um mieloma ou outra linhagem celular, tal como CHO, é preparada, que possui uma cadeia pesada com qualquer isótipo desejado e um outro mieloma ou outra linhagem celular, tal como CHO, é preparada, que possui a cadeia leve. Tais células podem, após isso, ser fundidas e uma linhagem celular expressando um anticorpo intacto pode ser isolada. Como forma de exemplo, um anticorpo anti-HER-3 de IgG4 humano, que possui a ligação desejada ao antígeno HER-3, poderia ser prontamente trocado de isótipo para gerar um isótipo de IgM humana, IgG1 humana ou IgG3 humana, ao mesmo tempo possuindo a mesma região variável (que define a especificidade do anticorpo e algo de sua afinidade). Tal molécula poderia então ser capaz de fixar o complemento e participar na CDC.

Além disso, pode também ser desejável para o anticorpo anti-HER-3 da invenção ser capaz de ligar-se aos receptores de Fc sobre as células efectoras, tais como os monócitos e as células exterminadoras naturais (NK), e participar na citotoxicidade celular dependente de anticorpo (ADCC). Existem diversos isótipos de anticorpos que são capazes disto, incluindo, sem limitações, os que seguem: IgG2a de murino, IgG2b de murino, IgG3 de murino, IgG1 humana e IgG3 humana. Será apreciado que os anticorpos que são gerados não necessitam inicialmente possuir tal isótipo, porém, preferivelmente, o anticorpo, conforme gerado, pode possuir qualquer isótipo e o anticorpo pode ser trocado de isótipo por fixação dos genes ou do cDNA da região V molecularmente clonado aos genes ou cDNAs da região constante molecularmente clonados, em vetores de expressão apropriados, usando práticas convencionais biológicas moleculares, que são bastante conhecidas na técnica, e então expressão dos anticorpos em células hospedeiras, usando práticas conhecidas na técnica. O anticorpo trocado de isótipo pode também possuir uma região Fc que tenha sido molecularmente engenheirada para possuir ADCC superior sobre as variantes de ocorrência natural (Shields e col. *J biol Chem.*, 276, 6591-6604) e expressa de modo recombinante em células hospedeiras usando práticas conhecidas na técnica. Tais práticas incluem o uso de técnicas recombinantes diretas (ver, p.ex., a Patente U.S. Nº 4.816.397), técnicas de fusão de célula-célula (ver, p.ex., as Patentes U.S. Nºs 5.916.771 e 6.207.418), entre outras. Na técnica de fusão de célula-célula, um mieloma ou outra linhagem celular, tal como CHO, é preparada, que possui uma cadeia pesada com qualquer isótipo desejado, e um outro mieloma ou outra linhagem celular, tal como CHO, é preparada, que possui a cadeia leve. Tais células podem, após isso, ser fundidas e uma linhagem celular expressando um anticorpo intacto pode ser isolada. Como forma de exemplo, um anticorpo anti-HER-3 de IgG4 humano, que possui a ligação desejada ao antígeno HER-3, poderia ser prontamente trocado de isótipo para gerar um isótipo de IgG1 humana ou IgG3 humana, ao mesmo tempo possuindo a mesma região variável (que define a especificidade do anticorpo e algo de

sua afinidade). Tal molécula poderia então ser capaz de ligar-se ao FcγR sobre as células efectoras e participar na ADCC.

Além disso, de acordo com a presente invenção, aprecia-se que o anticorpo anti-HER-3 da invenção é um anticorpo totalmente humano ou humanizado. Os anticorpos humanos evitam certos dos problemas associados com os anticorpos xenogênicos, por exemplo, os anticorpos que possuem regiões variáveis e/ou constantes de murinos ou ratos. A presença de proteínas xenogênicas derivadas, tais como as proteínas derivadas de murinos ou ratos, pode resultar na geração de uma resposta imune contra o anticorpo por um paciente, subsequentemente levando à rápida depuração dos anticorpos, à perda de utilidade terapêutica através da neutralização do anticorpo e/ou a reações alérgicas graves, que podem até causar morte.

De preferência, o anticorpo anti-HER-3 da invenção é selecionado a partir do grupo que consiste em anticorpo U1-2, anticorpo U1-3, anticorpo U1-4, anticorpo U1-5, anticorpo U1-6, anticorpo U1-7, anticorpo U1-8, anticorpo U1-9, anticorpo U1-10, anticorpo U1-11, anticorpo U1-12, anticorpo U1-13, anticorpo U1-14, anticorpo U1-15, anticorpo U1-16, anticorpo U1-17, anticorpo U1-18, anticorpo U1-19, anticorpo U1-20, anticorpo U1-21, anticorpo U1-22, anticorpo U1-23, anticorpo U1-24, anticorpo U1-25, anticorpo U1-26, anticorpo U1-27, anticorpo U1-28, anticorpo U1-29, anticorpo U1-30, anticorpo U1-31, anticorpo U1-32, anticorpo U1-33, anticorpo U1-34, anticorpo U1-35, anticorpo U1-36, anticorpo U1-37, anticorpo U1-38, anticorpo U1-39, anticorpo U1-40, anticorpo U1-41, anticorpo U1-42, anticorpo U1-43, anticorpo U1-44, anticorpo U1-45, anticorpo U1-46, anticorpo U1-47, anticorpo U1-48, anticorpo U1-49, anticorpo U1-50, anticorpo U1-51, anticorpo U1-52, anticorpo U1-53, anticorpo U1-55.1, anticorpo U1-55, anticorpo U1-57.1, anticorpo U1-57, anticorpo U1-58, anticorpo U1-59, anticorpo U1-61.1, anticorpo U1-61, anticorpo U1-62.

Em uma modalidade preferida da presente invenção, uma proteína de ligação da invenção é acoplada a um grupo de marcação. Tal proteína de ligação é particularmente adequada para aplicações

diagnósticas. Conforme usado neste documento, o termo "grupo de marcação" refere-se a um marcador detectável, p.ex., um aminoácido radiomarcado ou porção de biotínica que possa ser detectada pela avidina marcada (p.ex., a estreptavidina ligada a um marcador fluorescente ou atividade enzimática que possa ser detectada por métodos ópticos ou colorimétricos). Diversos métodos para marcar os polipeptídeos e as glicoproteínas, tais como os anticorpos, são conhecidos na técnica e podem ser usados na realização da presente invenção. Os exemplos de grupos de marcação adequados incluem, porém não estão limitados aos que seguem: radioisótopos ou radionuclídeos (p.ex., ^3H , ^{14}C , ^{15}N , ^{35}S , ^{90}Y , ^{99}Tc , ^{111}In , ^{125}I , ^{131}I), grupos fluorescentes (p.ex., FITC, rodamina, substâncias fosforescentes de lantanídeos), grupos enzimáticos (p.ex., peroxidase da raiz forte, β -galactosidase, luciferase, fosfatase alcalina), grupos quimioluminescentes, grupos de biotínica, ou epítomos de polipeptídeos predeterminados, reconhecidos por um relator secundário (p.ex., as seqüências de pares de leucina zipper, os sítios de ligação para os anticorpos secundários, os domínios de ligação a metais, as marcas de epítomos). Em certos aspectos, pode ser desejável que os grupos de marcação estejam unidos por braços espaçadores de diversos comprimentos, para reduzir o impedimento estérico potencial.

Alternativamente, uma proteína de ligação da invenção pode ser acoplada a um grupo efector em uma outra modalidade preferida da invenção. Tal proteína de ligação é especialmente adequada para aplicações terapêuticas. Conforme usado neste documento, o termo "grupo efector" refere-se a um grupo citotóxico, tal como um radioisótopo ou radionuclídeo, uma toxina, um grupo terapêutico ou outro grupo efector conhecido na técnica. Os exemplos para os grupos efetores adequados são os radioisótopos ou os radionuclídeos (p.ex., ^3H , ^{14}C , ^{15}N , ^{35}S , ^{90}Y , ^{99}Tc , ^{111}In , ^{125}I , ^{131}I), a caliqueamicina, os análogos de dolastatina, tais como as auristatinas, e os agentes quimioterapêuticos, tais como a geldanamicina e os derivados de maitansina, incluindo o DM1. Em certos aspectos, pode ser desejável que os grupos efetores estejam unidos por braços espaçadores de diversos

comprimentos, para reduzir o impedimento estérico potencial.

Um segundo aspecto da presente invenção refere-se a um processo para preparar uma proteína de ligação isolada da invenção, compreendendo a etapa de preparar a proteína de ligação a partir de uma célula hospedeira que secreta a proteína de ligação. As células hospedeiras, que podem ser usadas de acordo com a presente invenção, são hibridomas; células eucarióticas, tais como as células de mamíferos, p.ex., as células de hamster, coelhos, ratos, porcos, camundongos ou outros animais, as células de plantas, as células fúngicas, p.ex., *Saccharomyces cerevisiae*, *Pichia pastoris*, as células procarióticas, tais como *E. coli*; e outras células usadas na técnica para a produção de proteínas de ligação. Diversos métodos para preparar e isolar as proteínas de ligação, tais como as proteínas de andaime ou os anticorpos, a partir de células hospedeiras são conhecidos na técnica e podem ser usados na realização da presente invenção. Além disso, os métodos para preparar os fragmentos de proteínas de ligação, p.ex., os fragmentos das proteínas de andaime ou os fragmentos dos anticorpos, tais como a digestão com papaína ou pepsina, as técnicas de clonagem modernas, as técnicas para a preparação de moléculas de anticorpos de cadeias individuais (Plückthun em: *The Pharmacology of Monoclonal Antibodies* 113, Rosenberg e Moore, EDS, Springer Verlag, N.Y. (1994), 269-315) e diacorpos (Hollinger e col., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 90 (1993), 6444-6448), são conhecidos também para aqueles versados na técnica e podem ser usados na efetuação da presente invenção.

Em uma modalidade preferida da presente invenção, uma proteína de ligação da invenção é preparada a partir de um hibridoma que secreta a proteína de ligação. Ver, p.ex., Köhler e col., *Nature* 256 (1975), 495.

Em uma modalidade preferida adicional da presente invenção, uma proteína de ligação da invenção é preparada de modo recombinante por otimização e/ou amplificação da expressão da proteína de ligação em uma célula hospedeira e isolamento da proteína de ligação a partir da dita célula hospedeira. Para esta finalidade, as células hospedeiras são

transformadas ou transfectadas com DNA que codifica uma proteína de ligação ou um vetor contendo DNA que codifica a proteína de ligação e cultivadas sob condições apropriadas para produzir a proteína de ligação da invenção. Ver, p.ex., a Patente U.S. Nº 4.816.567. As células hospedeiras preferidas podem ser as células CHO, as células de mieloma NS/0, as células de rins embrionárias humanas 293, *E. coli* e *Saccharomyces cerevisiae*.

Com relação às proteínas de ligação que são anticorpos, estes anticorpos podem ser preparados a partir de animais geneticamente engenheirados para preparar anticorpos inteiramente humanos ou a partir de uma biblioteca de exposição de anticorpos feitas em bacteriófago, levedura, ribossomo ou *E. coli*. Ver, p.ex., Clackson e col., *Nature* 352 (1991), 624-628, Marks e col., *J. Mol. Biol.* 222 (1991), 581-597, Feldhaus e Siegel *J Immunol Methods*. 290, 69-80, Groves e Osbourn, *Expert Opin Biol Ther.*, 5, 125-135 e Jostock e Dubel, *Comb Chem High Throughput Screen*. 8, 127-133.

Os anticorpos humanos evitam alguns dos problemas associados com os anticorpos que possuem regiões variáveis e/ou constantes de murinos ou ratos. A presença de tais proteínas derivadas de murinos ou ratos pode resultar na rápida depuração dos anticorpos ou pode resultar na geração de uma resposta imune contra o anticorpo, por um paciente. Para evitar a utilização de anticorpos derivados de murinos ou ratos, os anticorpos inteiramente humanos podem ser gerados através da introdução de locais de anticorpos humanos funcionais em um rodente, outro mamífero ou animal, de modo que o rodente, o outro mamífero ou o animal produza anticorpos inteiramente humanos.

Um método para gerar anticorpos inteiramente humanos é através do uso das cepas XENOMOUSE® de camundongos que tenham sido engenheiradas para conter fragmentos de configurações de linhas germinativas de tamanhos 245 kb e 190 kb do local da cadeia pesada humana e no local da cadeia leve capa. As outras cepas XenoMouse de camundongos contêm fragmentos de configurações de linhas germinativas de tamanhos 980 kb e 800 kb do local da cadeia pesada humana e do local

da cadeia leve capa. Ainda as outras cepas XenoMouse de camundongos contêm fragmentos de configurações de linhas germinativas de tamanhos 980 kb e 800 kb do local da cadeia pesada humana e do local da cadeia leve capa mais um local da cadeia leve lambda humana completa configurada com linha germinativa de tamanho 740 kb. Ver Mendez e col. *Nature Genetics* 15:146-156 (1997) e Green e Jakobovits *J. Exp. Med.* 188:483-495 (1998). As cepas XENOMOUSE® estão disponíveis de Abgenix, Inc. (Fremont, CA).

A produção dos camundongos XENOMOUSE® é adicionalmente discutida e descrita nos Pedidos de Patentes U.S. N^{os} de Série 07/466,008, depositado em 12 de janeiro de 1990, 07/610,515, depositado em 8 de novembro de 1990, 07/919,297, depositado em 24 de julho de 1992, 07/922,649, depositado em 30 de julho de 1992, 08/031,801, depositado em 15 de março de 1993, 08/112,848, depositado em 27 de agosto de 1993, 08/234,145, depositado em 28 de abril de 1994, 08/376,279, depositado em 20 de janeiro de 1995, 08/430, 938, 27 de abril de 1995, 08/464,584, depositado em 5 de junho de 1995, 08/464,582, depositado em 5 de junho de 1995, 08/463,191, depositado em 5 de junho de 1995, 08/462,837, depositado em 5 de junho de 1995, 08/486,853, depositado em 5 de junho de 1995, 08/486,857, depositado em 5 de junho de 1995, 08/486,859, depositado em 5 de junho de 1995, 08/462,513, depositado em 5 de junho de 1995, 08/724,752, depositado em 2 de outubro de 1996, e 08/759,620, depositado em 3 de dezembro de 1996, na Publicação de Patente U.S. 2003/0217373, depositada em 20 de novembro de 2002, e nas Patentes U.S. N^{os} 6.833.268, 6.162.963, 6.150.584, 6.114.598, 6.075.181, e 5.939.598 e nas Patentes Japonesas N^{os} 3 068 180 B2, 3 068 506 B2, e 3 068 507 B2. Ver também a Patente Européia N^o EP 0 463 151 B1, concessão publicada em 12 de junho de 1996, o Pedido de Patente Internacional N^o WO 94/02602, publicado em 3 de fevereiro de 1994, o Pedido de Patente Internacional N^o WO 96/34096, publicado em 31 de outubro de 1996, o WO 98/24893, publicado em 11 de junho de 1998, o WO 00/76310, publicado em 21 de dezembro de 2000. As divulgações de cada uma das patentes, pedidos, e

referências acima citados são, pelo presente, incorporadas por referência em sua totalidade.

Em uma abordagem alternativa, outros, incluindo a GenPharm International, Inc., utilizaram uma abordagem de "minilocal". Na abordagem de minilocal, um local de Ig exógeno é copiado através da inclusão de pedaços (genes individuais) do local de Ig. Assim, um ou mais genes de V_H, um ou mais genes de D_H, um ou mais genes de J_H, uma região constante mu, e uma segunda região constante (preferivelmente uma região constante gama) são formados em uma construção para a inserção em um animal. Esta abordagem é descrita na Patente U.S. Nº 5.545.807 para Surani e col. e nas Patentes U.S. Nºs 5.545.806, 5.625.825, 5.625.126, 5.633.425, 5.661.016, 5.770.429, 5.789.650, 5.814.318, 5.877.397, 5.874.299, e 6.255.458, cada uma para Lonberg e Kay, nas Patentes U.S. Nºs 5.591.669 e 6.023.010 para Krimpenfort e Berns, nas Patentes U.S. Nºs 5.612.205, 5.721.367, e 5.789.215 para Berns e col., e na Patente U.S. Nº 5.643.763 para Choi e Dunn, e nos Pedidos de Patentes U.S. Internacionais da GenPharm International Nºs de Série 07/574,748, depositado em 29 de agosto de 1990, 07/575,962, depositado em 31 de agosto de 1990, 07/810,279, depositado em 17 de dezembro de 1991, 07/853,408, depositado em 18 de março de 1992, 07/904,068, depositado em 23 de junho de 1992, 07/990,860, depositado em 16 de dezembro de 1992, 08/053,131, depositado em 26 de abril de 1993, 08/096,762, depositado em 22 de julho de 1993, 08/155,301, depositado em 18 de novembro de 1993, 08/161,739, depositado em 3 de dezembro de 1993, 08/165,699, depositado em 10 de dezembro de 1993, 08/209,741, depositado em 9 de março de 1994, cujas divulgações são, pelo presente, incorporadas por referência. Ver também a Patente Européia Nº 0 546 073 B1, os Pedidos de Patentes Internacionais Nºs WO 92/03918, WO 92/22645, WO 92/22647, WO 92/22670, WO 93/12227, WO 94/00569, WO 94/25585, WO 96/14436, WO 97/13852, e WO 98/24884 e a Patente U.S. Nº 5.981.175, cujas divulgações são, pelo presente, incorporadas por referência em sua totalidade. Ver adicionalmente Taylor e col., 1992, Chen e col., 1993, Tuailon e col., 1993,

Choi e col., 1993, Lonberg e col., (1994), Taylor e col., (1994), e Tuailon e col., (1995), Fishwild e col., (1996), cujas divulgações são, pelo presente, incorporadas por referência em sua totalidade.

Kirin também demonstrou a geração de anticorpos humanos a partir de camundongos nos quais, através de fusão de microcélulas, foram introduzidos pedaços grandes de cromossomos, ou cromossomos inteiros. Ver os Pedidos de Patentes Europeus N^{os} 773 288 e 843 961, cujas divulgações são, pelo presente, incorporadas por referência. Adicionalmente, foram gerados os camundongos KM[®], que são o resultado da hibridização dos camundongos Tc de Kirin com os camundongos de minilocais (Humab) de Medarex. Estes camundongos possuem o transcromossomo de HC dos camundongos de Kirin e o transgene de cadeia capa dos camundongos de Medarex (Ishida e col., Cloning Stem Cells, (2002) 4:91-102).

Os anticorpos humanos podem também ser derivados por métodos *in vitro*. Os exemplos adequados incluem, porém não estão limitados à, exposição em fagos (como comercializado por Cambridge Antibody Technology, Morphosys, Dyax, Biosite/Medarex, Xoma, Symphogen, Alexion (anteriormente Proliferon), Affimed), exposição em ribossomos (como comercializado por Cambridge Antibody Technology), exposição em leveduras, e similares.

Os anticorpos, como descritos neste documento, foram preparados através da utilização da tecnologia XENOMOUSE[®], conforme descrita abaixo. Tais camundongos, então, são capazes de produzir moléculas e anticorpos de imunoglobulinas humanos e são deficientes na produção de moléculas e anticorpos de imunoglobulinas de murinos. As tecnologias utilizadas para obter os mesmos são divulgadas nas patentes, nos pedidos, e nas referências divulgados na seção de fundamentos aqui contida. Em particular, entretanto, uma modalidade preferida da produção transgênica de camundongos e anticorpos a partir deles é divulgada no Pedido de Patente U.S. N^o de Série 08/759,620, depositado em 3 de dezembro de 1996, e nos Pedidos de Patentes Internacionais N^{os} WO 98/24893, publicado em 11 de junho de 1998 e WO 00/76310, publicado em 21 de dezembro de 2000,

cujas divulgações são, pelo presente, incorporadas por referência. Ver também Mendez e col. *Nature Genetics* 15:146-156 (1997), cuja divulgação é, pelo presente, incorporada por referência.

Através do uso de tal tecnologia, produziram-se anticorpos monoclonais inteiramente humanos para uma variedade de antígenos. Essencialmente, as linhagens de camundongos XENOMOUSE® são imunizadas com um antígeno de interesse (p.ex., o HER-3), as células linfáticas (tais como as células B) são recuperadas dos camundongos que expressaram os anticorpos, e as linhagens celulares recuperadas são fundidas com uma linhagem celular do tipo mielóide para preparar as linhagens celulares de hibridomas imortais. Estas linhagens celulares de hibridomas são examinadas e selecionadas para identificar as linhagens celulares de hibridomas que produziram anticorpos específicos para o antígeno de interesse. Proporcionam-se neste documento métodos para a produção de múltiplas linhagens celulares de hibridomas que produzem anticorpos específicos para HER-3. Ademais, proporciona-se neste documento a caracterização dos anticorpos produzidos por tais linhagens celulares, incluindo as análises das seqüências de nucleotídeos e aminoácidos das cadeias pesadas e leves de tais anticorpos.

Em geral, os anticorpos produzidos pelos hibridomas fundidos eram cadeias pesadas da IgG1 humanas com cadeias leves capa inteiramente humanas. Os anticorpos descritos neste documento possuem cadeias pesadas da IgG4 humanas, bem como cadeias pesadas da IgG1. Os anticorpos podem também ser de outros isótipos humanos, incluindo IgG2 ou IgG3. Os anticorpos possuíam altas afinidades, tipicamente possuindo uma K_D de cerca de 10^{-6} até cerca de 10^{-13} M ou abaixo, quando medidas por técnicas de fase sólida e à base de células.

Um outro aspecto da presente invenção refere-se a uma molécula de ácido nucléico isolada que codifica uma proteína de ligação da invenção. Dentro do contexto da presente invenção, o termo "molécula de ácido nucléico isolada", conforme usado neste documento, significa um polinucleotídeo de origem genômica, de cDNA, ou sintética, ou alguma

combinação disto, que, em virtude de sua origem, a "molécula de ácido nucléico isolada" (1) não está associada com todo ou uma porção de um polinucleotídeo no qual o "polinucleotídeo isolado" é encontrado na natureza, (2) está operavelmente ligada a um polinucleotídeo ao qual não está ligada na natureza, ou (3) não ocorre na natureza como parte de uma seqüência maior. Ademais, o termo "molécula de ácido nucléico", como referido neste documento, significa uma forma polimérica de nucleotídeos de pelo menos 10 bases de comprimento, ribonucleotídeos ou desoxinucleotídeos ou uma forma modificada de qualquer tipo de nucleotídeo, tal como os nucleotídeos com grupos de açúcar modificados ou substituídos e similares. O termo também inclui as formas de fitas simples ou duplas de DNA.

Em uma modalidade da presente invenção, uma molécula de ácido nucléico da invenção está operavelmente ligada a uma seqüência de controle. O termo "seqüência de controle", conforme usado neste documento, refere-se às seqüências de polinucleotídeos que são necessárias para efetuar a expressão e o processamento das seqüências de codificação às quais elas estão ligadas. A natureza de tais seqüências de controle difere, dependendo do organismo hospedeiro. Nos procariotos, tais seqüências de controle geralmente incluem promotores, sítios de ligação ribossômicos, e seqüências de terminação da transcrição. Nos eucariotos, geralmente, tais seqüências de controle incluem os promotores e as seqüências de terminação da transcrição. De acordo com a presente invenção, o termo "seqüência de controle" é pretendido incluir, em um mínimo, todos os componentes cuja presença seja essencial para a expressão e o processamento, e pode também incluir componentes adicionais cuja presença seja vantajosa, por exemplo, as seqüências líderes e as seqüências de pares de fusão. Ademais, o termo "operavelmente ligada", conforme usado neste documento, refere-se às posições dos componentes assim descritos que estão em uma relação que os permite funcionar em sua maneira pretendida. Além disso, de acordo com a presente invenção, uma seqüência de controle da expressão operavelmente ligada a uma seqüência de codificação está ligada em um modo tal que a expressão da seqüência de codificação é atingida sob

condições compatíveis com a sequência de controle da expressão.

Um aspecto adicional da presente invenção é um vetor compreendendo uma molécula de ácido nucléico que codifica uma proteína de ligação da invenção. A molécula de ácido nucléico pode estar operavelmente ligada a uma sequência de controle. Além disso, o vetor pode adicionalmente conter uma origem de replicação ou um gene marcador de seleção. Os exemplos de vetores que podem ser usados de acordo com a presente invenção são, p.ex., os plasmídios, os cosmídios, os fagos, os vírus, etc.

Um outro aspecto da presente invenção refere-se a uma célula hospedeira transformada com uma molécula de ácido nucléico ou vetor da invenção. A transformação poderia ser feita por qualquer método conhecido para a introdução de polinucleotídeos em uma célula hospedeira, incluindo, por exemplo, o acondicionamento do polinucleotídeo em um vírus (ou em um vetor viral) e a transdução de uma célula hospedeira com o vírus (ou vetor) ou por procedimentos de transfecção conhecidos na técnica, conforme exemplificados pelas Patentes U.S. Nºs 4.399.216, 4.912.040, 4.740.461, e 4.959.455, cujas patentes são, pelo presente, incorporadas neste documento por referência. Particularmente, os métodos para introduzir polinucleotídeos heterólogos em células mamíferas são bastante conhecidos na técnica e incluem a transfecção mediada por dextrana, a precipitação com fosfato de cálcio, a transfecção mediada por polibreno, a fusão de protoplasto, a eletroporação, a encapsulação do(s) polinucleotídeo(s) em lipossomos, e a microinjeção direta do DNA nos núcleos. Os exemplos de células hospedeiras que podem ser usadas de acordo com a presente invenção são as células eucarióticas de hibridomas, tais como as células de mamíferos, p.ex., as células de hamster, coelhos, ratos, porcos, camundongos ou outros animais; as células de plantas e as células fúngicas, p.ex., milho, tabaco, *Saccharomyces cerevisiae*, *Pichia pastoris*; as células procarióticas, tais como *E. coli*; e outras células usadas na técnica para a produção de anticorpos. Especialmente, as linhagens celulares mamíferas disponíveis como hospedeiros para a expressão são bastante conhecidas na técnica e incluem muitas linhagens celulares imortalizadas disponíveis da American

Type Culture Collection (ATCC) ("Coleta de Cultura do Tipo Americano"), incluindo, porém não limitado às células do ovário de hamster chinês (CHO), células HeLa, células do rim de hamster bebê (BHK), células dos rins de macacos (COS), células de carcinoma hepatocelular (p.ex., Hep G2), e diversas outras linhagens celulares.

Mais um outro aspecto da presente invenção é uma composição farmacêutica compreendendo, como um agente ativo, pelo menos uma proteína de ligação da invenção e veículos, diluentes e/ou adjuvantes farmacêuticamente aceitáveis. O termo "composição farmacêutica", conforme usado neste documento, refere-se a um composto ou composição química capaz de induzir um efeito terapêutico desejado quando adequadamente administrada a um paciente (*The McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms*, Parker, S., Ed., McGraw-Hill, San Francisco (1985), incorporado neste documento por referência). De acordo com a presente invenção, a potência da composição farmacêutica da invenção é baseada na ligação da pelo menos uma proteína de ligação ao HER-3. De preferência, esta ligação resulta em uma redução da transdução de sinal mediada pelo HER-3.

Além disso, o termo "veículos", quando usado neste documento, inclui os veículos, os excipientes, ou os estabilizantes que sejam não tóxicos para a célula ou o mamífero que está sendo exposto a eles, nas dosagens e concentrações empregadas. Frequentemente, o veículo fisiologicamente aceitável é uma solução tamponada de pH aquosa ou um lipossomo (uma pequena vesícula composta de diversos tipos de lipídios, fosfolipídios e/ou tensoativos, que é útil para a distribuição de um fármaco para um mamífero). Os exemplos de veículos fisiologicamente aceitáveis incluem os tampões, tais como o fosfato, o citrato, e outros ácidos orgânicos; os antioxidantes, incluindo o ácido ascórbico; os polipeptídeos de baixos pesos moleculares (menos do que cerca de 10 resíduos); as proteínas, tais como a soro albumina, a gelatina, ou as imunoglobulinas; os polímeros hidrofílicos, tais como a polivinilpirrolidona; os aminoácidos, tais como a glicina, a glutamina, a asparagina, a arginina ou a lisina; os monossacarídeos, os dissacarídeos, e outros carboidratos, incluindo a glicose, a manose ou as dextrinas; os

agentes quelantes, tais como o EDTA; os álcoois de açúcares, tais como o manitol ou o sorbitol; os contra-íons formadores de sais, tais como o sódio; e/ou os tensoativos não-iônicos, tais como o TWEEN®, o polietileno glicol (PEG), e os PLURONICS®.

Em uma modalidade da presente invenção, a pelo menos uma proteína de ligação da invenção contida na composição farmacêutica é acoplada a um efector, tal como a caliqueamicina, a Auristatina-PE, um radioisótopo ou um agente quimioterapêutico tóxico, tal como a geldanamicina e a maitansina. Em particular, estes conjugados da proteína de ligação são úteis no alvejamento de células, p.ex., as células de câncer, que expressam o HER-3 para a eliminação.

Além disso, a ligação das proteínas de ligação da invenção aos radioisótopos, p.ex., proporciona vantagens para os tratamentos de tumores. Ao contrário da quimioterapia e de outras formas de tratamento do câncer, a radioimunoterapia ou a administração de uma combinação de radioisótopo-proteína de ligação alveja diretamente as células de câncer, com dano mínimo ao tecido saudável, normal, circundante. Com este "remédio mágico", o paciente pode ser tratado com quantidades muito menores de radioisótopos do que as outras formas de tratamento disponíveis hoje. Os radioisótopos preferidos incluem o ítrio⁹⁰ (⁹⁰Y), o índio¹¹¹ (¹¹¹In), o ¹³¹I, o ^{99m}Tc, a radioprata-111, a radioprata-199, e o Bismuto²¹³. A ligação dos radioisótopos às proteínas de ligação da invenção pode, p.ex., ser efetuada com quelatos bifuncionais convencionais. Visto que a prata é monovalente, para a ligação da radioprata-111 e da radioprata-199, podem ser usados os ligadores à base de enxofre (Hazra e col., *Cell Biophys.* 24-25, 1-7 (1994)). A ligação dos radioisótopos de prata pode envolver a redução da imunoglobulina com o ácido ascórbico. Além disso, o tiuxetano é um quelante ligador de MX-DTPA unido ao ibritumomab para formar o ibritumomab tiuxetano (Zevalin) (Witzig, T.E, *Cancer Chemother. Pharmacol.* 48 Supl 1, 91-5 (2001)). O ibritumomab tiuxetano pode reagir com os radioisótipos, tais como o índio¹¹¹ (¹¹¹In) ou o ⁹⁰Y, para formar o ¹¹¹In-ibritumomab tiuxetano e o ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetano, respectivamente.

Além disso, uma proteína de ligação da invenção, particularmente quando usada para tratar o câncer, pode ser conjugada com fármacos quimioterapêuticos tóxicos, tais como a caliqueamicina (Hamann e col., *Bioconjug. Chem.* 13(1), 40-6 (2002), a geldanamicina (Mandler e col., *J. Natl. Cancer Inst.*, 92(19), 1549-51 (2000)) e a maitansina, por exemplo, o fármaco maitansinóide, DM1 (Liu e col., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 93:8618-8623 (1996)). Podem ser empregados com esta tecnologia diferentes ligadores que liberam os fármacos sob condições ácidas ou redutoras ou na exposição a proteases específicas. De acordo com a presente invenção, uma proteína de ligação da invenção pode ser conjugada conforme descrito na técnica.

A auristatina-PE, p.ex., é um agente antimicrotúbulo que é uma modificação estrutural do constituinte de peptídeo de molusco sem concha, marinho, dolastatina 10. A auristatina-PE tanto tem atividade antitumor quanto atividade vascular antitumor (Otani e col., *Jpn. J. Cancer Res.* 91(8), 837-44 (2000)). Por exemplo, a auristatina-PE inibe o crescimento da célula e induz a interrupção do ciclo celular e a apoptose nas linhagens celulares de câncer pancreático (Li e col., *Int. J. Mol. Med.* 3(6), 647-53 (1999)). Desse modo, para alvejar especificamente a atividade antitumor e as atividades vasculares antitumor da auristatina-PE aos tumores particulares, a auristatina-PE pode ser conjugada à proteína de ligação da invenção.

Em uma modalidade da presente invenção, a composição farmacêutica compreende pelo menos um agente ativo adicional. Os exemplos para os agentes ativos adicionais, os quais podem ser usados de acordo com a presente invenção, são os anticorpos ou os inibidores de baixos pesos moleculares de outras cinase protéicas receptoras, tais como o EGFR, o HER-2, o HER-4, o IGFR-1, ou o c-met, os ligantes de receptores, tais como o fator endotelial vascular (VEGF), os agentes citotóxicos, tais como a doxorubicina, a cis-platina ou a carboplatina, as citocinas ou os agentes antineoplásticos. Muitos agentes antineoplásticos são atualmente conhecidos na técnica. Em uma modalidade, o agente antineoplástico é selecionado a partir do grupo de proteínas terapêuticas, incluindo, porém não

limitadas aos, anticorpos ou proteínas imunomoduladoras. Em uma outra modalidade, o agente antineoplástico é selecionado a partir do grupo de inibidores de pequenas moléculas ou agentes quimioterapêuticos consistindo em inibidores mitóticos, inibidores das cinases, agentes alquilantes, antimetabólitos, antibióticos que se intercalam, inibidores do fator do crescimento, inibidores do ciclo celular, enzimas, inibidores das topoisomerasas, inibidores da histona desacetilase, agentes antisobrevivência, modificadores da resposta biológica, anti-hormônios, p.ex., antiandrógenos, e agentes antiangiogênese. Quando o agente antineoplástico for a radiação, o tratamento pode ser obtido com uma fonte interna (braquiterapia BT) ou externa (terapia externa de radiação de feixes: EBRT).

A composição farmacêutica da presente invenção é especialmente adequada para a diagnose, a prevenção ou o tratamento de uma doença hiperproliferativa. A doença hiperproliferativa pode estar, p.ex., associada com a transdução aumentada de sinal da família do HER. Particularmente, a doença pode estar associada com a fosforilação aumentada do HER-3 e/ou a formação de complexo aumentada entre o HER-3 e os outros membros da família do HER e/ou a atividade aumentada da PI_3 cinase e/ou a atividade da cinase terminal c-jun e/ou a atividade da AKT aumentadas e/ou a atividade da ERK2 e/ou a atividade da PYK2 aumentadas. De preferência, a doença hiperproliferativa é selecionada a partir do grupo que consiste em câncer de mama, câncer gastrointestinal, câncer pancreático, câncer da próstata, câncer ovariano, câncer do estômago, câncer endometrial, câncer da glândula salivar, câncer do pulmão, câncer do rim, câncer do cólon, câncer colorretal, câncer da tireóide, câncer da bexiga, glioma, melanoma, ou outros cânceres que expressam ou superexpressam o HER-3, e na formação de metástases do tumor.

De acordo com a presente invenção, o termo "prevenção ou tratamento", quando usado neste documento, refere-se tanto ao tratamento terapêutico quanto às medidas profiláticas ou preventivas, onde o paciente que necessita é para prevenir ou desacelerar (diminuir) a condição ou o distúrbio patológico alvejado. Aqueles que necessitam de prevenção ou

tratamento incluem aqueles já com o distúrbio, bem como aqueles propensos a terem o distúrbio ou aqueles em que o distúrbio é para ser prevenido. O paciente que necessita de prevenção ou tratamento é um paciente mamífero, isto é, qualquer animal classificado como um mamífero, incluindo os seres humanos, os animais domésticos e de fazendas, e os animais de zoológicos, de esportes, ou de estimação, tais como os cães, os gatos, o gado, os cavalos, as ovelhas, os porcos, as cabras, os coelhos, etc. De preferência, o paciente que necessita de tratamento é um paciente humano.

De acordo com a presente invenção, a composição farmacêutica da invenção pode ser formulada por mistura do(s) agente(s) ativo(s) com veículos, diluentes e/ou adjuvantes fisiologicamente aceitáveis, e opcionalmente outros agentes que sejam normalmente incorporados nas formulações para proporcionar a transferência, a distribuição, a tolerância, e similares, aperfeiçoadas. A composição farmacêutica da invenção pode ser formulada, p.ex., na forma de formulações liofilizadas, soluções aquosas, dispersões ou preparações sólidas, tais como comprimidos, drágeas ou cápsulas. Uma multiplicidade de formulações apropriadas pode ser encontrada no formulário conhecido para todos os químico-farmacêuticos: Remington's Pharmaceutical Sciences (18^a ed., Mack Publishing Company, Easton, PA (1990)), particularmente o Capítulo 87, por Block, Lawrence, nele. Estas formulações incluem, por exemplo, os pós, as pastas, os ungüentos, as geléias, as ceras, os óleos, os lipídios, as vesículas contendo lipídios (catiônicos ou aniônicos) (tais como a Lipofectin[®]), os conjugados de DNA, as pastas de absorção anidras, as emulsões de óleo em água e de água em óleo, as emulsões carbowax (polietileno glicóis de diversos pesos moleculares), os géis semi-sólidos, e as misturas semi-sólidas contendo carbowax. Quaisquer das misturas precedentes podem ser apropriadas nos tratamentos e nas terapias de acordo com a presente invenção, desde que o agente ativo na formulação não seja inativado pela formulação e a formulação seja fisiologicamente compatível e tolerável com a rota de administração. Ver também Baldrick P., "Pharmaceutical excipient development: the need for preclinical guidance.", *Regul. Toxicol. Pharmacol.*

32(2), 210-218 (2000); Wang W., "Lyophilization and development of solid protein pharmaceuticals.", *Int. J. Pharm.* 203(1-2), 1-60 (2000); Charman W.N., "Lipids, lipophilic drugs, and oral drug delivery-some emerging concepts.", *J. Pharm. Sci.* 89(8), 967-978 (2000); Powell e col., "Compendium of excipients for parenteral formulations", *PDA J. Pharm. Sci. Technol.* 52, 238-311 (1998); e as citações neles quanto a uma informação adicional relacionada a formulações, excipientes e veículos, bastante conhecidos para os químico-farmacêuticos.

Um outro aspecto da presente invenção diz respeito ao uso de pelo menos uma proteína de ligação isolada da invenção, e opcionalmente pelo menos um outro agente ativo, p.ex., pelo menos um agente antineoplástico conforme descrito acima, em mistura com veículos, diluentes e/ou adjuvantes farmacêuticamente aceitáveis, para a manufatura de uma composição farmacêutica para a diagnose, a prevenção ou o tratamento de uma doença hiperproliferativa. De preferência, a composição farmacêutica é uma composição farmacêutica conforme descrita acima e a doença hiperproliferativa é uma doença hiperproliferativa conforme mencionada acima.

Ainda um outro aspecto da presente invenção está envolvido com um método para diagnosticar doenças ou condições associadas com a expressão do HER-3, compreendendo contatar uma amostra com uma proteína de ligação da invenção, e detectar a presença do HER-3 na amostra. A amostra pode ser uma célula que mostre a expressão do HER-3, tal como uma célula de tumor, uma amostra de sangue ou uma outra amostra adequada. Em uma modalidade preferida da presente invenção, as doenças ou as condições associadas com a expressão do HER-3 são as doenças hiperproliferativas definidas acima.

De acordo com a presente invenção, o método pode, p.ex., ser usado para a detecção do antígeno HER-3 em uma célula, para a determinação da concentração do antígeno HER-3 em pacientes que sofrem de uma doença hiperproliferativa conforme mencionada acima ou para o estadiamento da dita doença hiperproliferativa em um paciente. Para o

estadiamento da progressão de uma doença hiperproliferativa em um paciente sob estudo, ou para a caracterização da resposta do paciente a um curso da terapia, uma amostra de sangue pode, p.ex., ser retirada do paciente e a concentração do antígeno HER-3 presente na amostra é determinada. A concentração assim obtida é usada para identificar em qual faixa de concentrações incide o valor. A faixa assim identificada correlaciona-se com um estágio de progressão ou um estágio de terapia identificado nas diversas populações dos pacientes diagnosticados, desse modo proporcionando um estágio no paciente sob estudo. Uma biopsia do tecido com a doença, p.ex., o câncer, obtido do paciente pode também ser usada para avaliar a quantidade de antígeno HER-3 presente. A quantidade de antígeno HER-3 presente no tecido com a doença pode ser avaliada pela imuno-histoquímica, ELISA ou arranjos de anticorpos usando os anticorpos para HER3 da invenção. Os outros parâmetros de interesse diagnóstico são o estado de dimerização, bem como os pares de dimerização da proteína HER3 e o estado de ativação dela e seus pares. Os métodos analíticos com proteínas para determinar aqueles parâmetros são bastante conhecidos na técnica e são, entre outros, as técnicas de transferência western e imunoprecipitação, as análises por FACS, a reticulação química, a transferência de energia ressonante por bioluminescência (BRET), a transferência de energia ressonante por fluorescência (FRET) e similares (p.ex., Price e col., *Methods in Molecular Biology*, 218: 255-268 (2002) ou a tecnologia de eTag (WO0503707, WO04091384, WO04011900).

Além disso, a presente invenção refere-se, em um outro aspecto, a um método para prevenir ou tratar doenças ou condições associadas com a expressão do HER-3 em um paciente, compreendendo administrar a um paciente que está necessitado dele uma quantidade efetiva de pelo menos uma proteína de ligação da invenção. De preferência, as doenças ou as condições associadas com a expressão do HER-3 são as doenças hiperproliferativas definidas acima. O paciente que está necessitado de prevenção ou tratamento é um paciente mamífero, isto é, qualquer animal classificado como um mamífero, incluindo os seres humanos, os animais

domésticos e de fazendas, e os animais de zoológicos, esportes, ou de estimação, tais como os cães, os gatos, o gado, os cavalos, as ovelhas, os porcos, as cabras, os coelhos, etc. De preferência, o paciente que está necessitado é um paciente humano.

Em uma modalidade preferida da presente invenção, o método para prevenir ou tratar uma doença hiperproliferativa em um paciente que está necessitado dele compreende administrar ao paciente uma quantidade efetiva de pelo menos uma proteína de ligação da invenção e adicionalmente pelo menos um outro agente ativo, p.ex., pelo menos um agente antineoplástico conforme mencionado acima. De preferência, o método é para inibir o crescimento, a migração ou a invasão anormal de células.

Além dos modos clássicos de administração das substâncias terapêuticas de proteínas de ligação potenciais, p.ex., via as formulações acima mencionadas, as modalidades de administração recentemente desenvolvidas podem também ser úteis de acordo com a presente invenção. Por exemplo, descreveu-se a administração local de anticorpo monoclonal marcado com ^{131}I para o tratamento de tumores primários do cérebro, após a ressecção cirúrgica. Adicionalmente, a injeção intracerebral estereotática direta de anticorpos monoclonais e de seus fragmentos está também sendo estudada clínica e pré-clinicamente. A perfusão hiperosmolar intracarótida é uma estratégia experimental de alvejar a malignidade primária do cérebro com anticorpos monoclonais humanos conjugados com fármacos.

Dependendo do tipo e da gravidade da condição a ser tratada, aproximadamente 1 $\mu\text{g/kg}$ a 15 mg/kg da pelo menos uma proteína de ligação da invenção podem ser administrados a um paciente que necessita dela, p.ex., por uma ou mais administrações separadas ou por infusão contínua. Uma dosagem diária típica poderia variar de cerca de 1 $\mu\text{g/kg}$ a cerca de 100 mg/kg ou mais, dependendo dos fatores mencionados acima. Para administrações repetidas durante diversos dias ou mais tempo, dependendo da condição a ser tratada, o tratamento é continuado até ocorrer uma supressão desejada dos sintomas da doença.

A dose do pelo menos um agente antineoplástico administrado depende de uma variedade de fatores. Estes são, por exemplo, a natureza do agente, o tipo de tumor ou a rota de administração. Deve ser enfatizado que a presente invenção não está limitada a qualquer dose.

Finalmente, a presente invenção refere-se, em um aspecto adicional, a um kit para a diagnose, a prevenção ou o tratamento de doenças hiperproliferativas associadas com a transdução de sinal mediada pelo HER-3, compreendendo a pelo menos uma proteína de ligação e/ou a molécula de ácido nucléico e/ou o vetor da invenção. Além disso, o kit da invenção pode compreender adicionalmente pelo menos um outro agente ativo, p.ex., pelo menos um outro agente antineoplástico conforme mencionado acima.

Ademais, a presente invenção será explicada pelos Exemplos a seguir e pelas figuras dos desenhos que acompanham.

Exemplos

Os exemplos a seguir, incluindo os experimentos conduzidos e os resultados atingidos, são proporcionados para propósitos ilustrativos somente e não são para serem interpretados como limitativos sobre a presente invenção.

EXEMPLO 1: preparação do antígeno HER-3 e da linhagem celular

No presente estudo, as proteínas HER-3 recombinantes foram preparadas. O cDNA do domínio extracelular de HER-3 (ECD) foi clonado por reação em cadeia por polimerase (PCR) a partir de pcDNA3-HER-3 (vetor de expressão com HER-3 humano de tamanho completo, C.Wallasch e col., *EMBO J.* 14, 4267-4275) com primers baseados na sequência de HER-3 (Nº de Acesso do Genbank NM_001982).

Os primers usados para a amplificação do HER-3 foram como a seguir:

Primer forward: 5'-CGGGATCCATGTCCTAGCCTAGGGGC-3' (SEQ ID NO: 233)

Primer reverse: 5'-

GCTCTAGATTAATGATGATGATGATGATGTTGTCCTAAA

CAGTCTTG-3' (SEQ ID NO: 234)

O produto da PCR foi digerido com BamH1 e XbaI e ligado no pcDNA3 (Invitrogen) digerido com BamH1 e XbaI. Os plasmídios foram transfectados nas células HEK293 usando um método de CaPO_4 . A proteína de fusão de HER-3-HIS foi purificada a partir de meio condicionado coletado, via cromatografia por afinidade de Ni-NTA.

As células Rat1 HER-3 foram geradas por transferência de gene retroviral. Resumidamente, as células GP+E 86 (3×10^5) foram semeadas sobre um disco de cultura de 60 mm e transfectadas com 2 $\mu\text{g/ml}$ de vetor pIXSN ou cDNA de pIXSN-HER-3 (C. Wallasch, Tese de PhD, Max-Planck Institute of Biochemistry, Martinsried, Alemanha), usando o método de fosfato de cálcio. Após 24 h, o meio foi substituído por meio novo e as células GP+E 86 foram incubadas por 4-8 h. As células Rat1 subconfluentes (2×10^5 células por placa de 6 cm) foram então incubadas com os sobrenadantes das células GP+E 86, liberando pLXSN ou pLXSN-HER-3 de alto título, vírus p ($>1 \times 10^6$ G418 c.f.u./ml; m.o.i. de 10) por 4-12 h, na presença de Polibreno (4 mg/ml; Aldrich). Após trocar o meio, a seleção das células Rat1 com G418 foi iniciada. Normalmente, os clones estáveis eram coletados após seleção por 21 dias.

EXEMPLO 2: expressão de HER-3 em linhagens de células de câncer humanas

As tirosina cinase receptoras, como por exemplo, o HER-3, desempenham uma função crucial na iniciação e na progressão das doenças hiperproliferativas, tal como a transição de crescimento celular hiperplástico benigno para um carcinoma maligno. Visto que a expressão de HER-3 varia entre as células de tumor e o tecido normal, uma análise da expressão de HER-3 é um fator crítico para a identificação de subgrupos de pacientes que se beneficiariam do tratamento com as proteínas de ligação da invenção. Assim, a expressão de HER-3 foi quantificada em um painel de linhagens de células de câncer humanas para esclarecer a função do HER-3 na formação de câncer humano. As linhagens de células de câncer foram desenvolvidas conforme recomendado pela ATCC. Em detalhe, 10^5 células foram colhidas com EDTA a 10 mM em PBS, lavadas uma vez com tampão

de FACS (PBS, 3 % de FCS, 0,4 % de azida) e semeadas sobre uma placa de fundo redondo de 96 poços. As células foram giradas por 3 min a 1000 rpm para remover o sobrenadante e então suspensas novamente com o anticorpo para α -HER-3 2D1D12 (WO03013602) (3 μ g/ml). As suspensões de células foram incubadas sobre gelo por 1 h, lavadas duas vezes com tampão de FACS e suspensas novamente com o anticorpo secundário (100 μ l/poço) anti-PE humano em burro (Jackson) diluído 1:50 em tampão de FACS. As suspensões de células foram incubadas sobre gelo e no escuro por 30 min, lavadas duas vezes com tampão de FACS e analisadas (FACS, Beckman Coulter). A Fig. 1 mostra os resultados representativos da análise e demonstra que o HER-3 é expresso em uma variedade de cânceres humanos.

EXEMPLO 3: Imunização e título

A proteína do ECD do HER-3, que foi preparada conforme descrito no Exemplo 1, e as células C32 (Melanoma humano; ATCC #CRL-1585) foram usadas como um antígeno. Os anticorpos monoclonais contra HER-3 foram desenvolvidos imunizando sequencialmente os camundongos XenoMouse[®] (cepas XenoMouse[®]: XMG1 e XMG4, Abgenix, Inc. Fremont, CA). Os animais XenoMouse[®] foram imunizados via a rota das patas para todas as injeções. O volume total de cada injeção foi 50 μ l por camundongo, 25 μ l por pata.

Para o grupo nº 1 (10 camundongos XMG1), a imunização inicial foi com 10 μ g de proteína do ECD do HER-3 misturada 1:1 (v/v) com TITERMAX GOLD[®] (Sigma, Oakville, ON) por camundongo. Os cinco reforços subseqüentes foram feitos com 10 μ g da proteína do ECD do HER-3 misturada 1:1 (v/v) com 100 μ g de gel de alúmen (Sigma, Oakville, ON) em D-PBS sem pirogênio. O sexto reforço consistia em 10 μ g de proteína do ECD do HER-3 misturada 1:1 (v/v) com TITERMAX GOLD[®]. A sétima injeção consistia em 10 μ g de proteína do ECD do HER-3 misturada 1:1 v/v com 100 μ g de gel de alúmen. O reforço final foi feito com 10 μ g de proteína do ECD do HER-3 em DPBS sem pirogênio, sem adjuvante. Os camundongos XenoMouse[®] foram imunizados nos dias 0, 4, 7, 11, 15, 20,

24, e 29 para este protocolo e as fusões foram efetuadas no dia 33. As duas sangrias foram feitas através do procedimento de Sangria Retroorbital no dia 13, após o quarto reforço, no dia 19, após o sexto reforço. Não havia nenhum grupo nº 2.

Para o Grupo nº 3 (10 camundongos XMG1) e o Grupo nº 4 (10 camundongos XMG4), a primeira injeção foi com 10^7 células C32 em PBS da Dulbecco (DPBS) sem pirogênio, misturadas 1:1 (v/v) com TITERMAX GOLD®, por camundongo. Os quatro reforços seguintes foram com 10^7 células C32 em DPBS sem pirogênio, misturadas com 25 µg de Adju-Phos e 10 µg de CpG, por camundongo. O sexto reforço foi com 10^7 células C32 em DPBS sem pirogênio, misturadas 1:1 (v/v) com TITERMAX GOLD®, por camundongo. O sétimo, o oitavo, o nono reforços foram com 10^7 células C32 em DPBS sem pirogênio, misturadas com 25 µg de Adju-Phos e 10 µg de CpG, por camundongo. Do décimo até o décimo quarto reforço foram 5 µg de proteína do ECD do HER-3 em DPBS sem pirogênio, misturados com 25 µg de Adju-Phos e 10 µg de CpG, por camundongo. Um reforço final consistia em 5 µg de proteína do ECD do HER-3 em DPBS sem pirogênio, sem adjuvante. Ambos os Grupos nº 3 e nº 4, os camundongos XenoMouse® foram imunizados nos dias 0, 3, 7, 11, 14, 17, 21, 24, 28, 33, 35, 38, 42 e 45 para este protocolo e as fusões foram efetuadas no dia 49. As três sangrias foram feitas através do procedimento de Sangria Retroorbital no dia 12, após o quarto reforço, no dia 19, após o sexto reforço, e no dia 40, após o décimo segundo reforço.

Seleção dos animais para a coleta por título

Para o grupo nº 1, os títulos de anticorpo anti-HER-3 no soro a partir dos camundongos XenoMouse® imunizados foram determinados por ELISA contra a proteína do ECD do HER-3. O título específico de cada animal XenoMouse® foi determinado a partir da densidade óptica a 650 nm e é mostrado na Tabela 1 abaixo. O valor do título é a recíproca da maior diluição dos soros com uma leitura da DO duas vezes aquela da base. Portanto, quanto maior o número, maior foi a resposta imune humoral ao ECD do HER-3.

TABELA 1

Grupo N° 1, XMG1

ID do Camundongo	Após 4 inj.	Após 6 inj.
P3421	8.000	11.000
P3422	850	2.600
P3423	2.700	5.200
P3424	3.200	9.100
P3425	5.400	2.500
P3426	700	1.500
P3427	5.800	7.000
P3428	3.900	4.300
P3429	2.200	2.500
P34210	600	850
NC	250	175
PC	377.000	311.000
NC	mAb IL-8, D39.2.1	
PC	xHER-3-2D1D12	

Para os grupos nº 3 e nº 4, os títulos de anticorpo anti-HER-3 no soro a partir dos camundongos XenoMouse® imunizados foram determinados por FACS, usando as células Rat1/HER-3 (linhagem celular positiva para antígeno) e as células Rat1/pLSXN (linhagem celular negativa para antígeno). Os dados são apresentados como a intensidade fluorescente por média geométrica (MédiaGeo) da coloração celular do anti-HER-3 em célula por diluições em série das amostras de soro.

TABELA 2

Grupo N° 3, XMG1

ID do Camundongo	Diluição da amostra	Após 6 inj.		Após 12 inj.	
		MédiaGeo das células pos	MédiaGeo das células neg	MédiaGeo das células pos	MédiaGeo das células neg
Q832-1	1:50	9	10	11	10
	1:250	6	9	6	6
	1:1250	6	7	4	4
Q832-2	1:50	8	10	29	42
	1:250	7	8	11	11
	1:1250	5	6	6	5
Q832-3	1:50	7	12	11	9
	1:250	5	7	5	5
	1:1250	5	5	4	4
Q832-4	1:50	6	10	9	9
	1:250	6	6	5	5
	1:1250	5	5	4	4
Q832-5	1:50	11	11	17	13
	1:250	10	9	7	6
	1:1250	6	8	5	4
Q832-6	1:50	7	11	15	14
	1:250	7	7	7	6
	1:1250	5	6	6	4
Q832-7	1:50	8	11	7	15
	1:250	6	7	5	5
	1:1250	5	5	4	4
Q832-8	1:50	7	8	11	20

ID do Camundongo	Diluição da amostra	Após 6 inj.		Após 12 inj.	
		MédiaGeo das células pos	MédiaGeo das células neg	MédiaGeo das células pos	MédiaGeo das células neg
	1:250	6	6	7	8
	1:1250	5	5	5	4
Q832-9	1:50	7	12	15	16
	1:250	6	8	6	5
	1:1250	6	6	4	4
Q832-10	1:50	8	13	34	38
	1:250	6	8	9	8
	1:1250	6	6	5	4

TABELA 3

Grupo N° 4, XMG4

ID do Camundongo	Diluição da amostra	Após 6 inj.		Após 12 inj.	
		MédiaGeo das células pos	MédiaGeo das células neg	MédiaGeo das células pos	MédiaGeo das células neg
Q856-1	1:50	4	6	91	44
	1:250	4	5	32	18
	1:1250	4	4	19	10
Q856-2	1:50	4	8	148	54
	1:250	4	5	89	23
	1:1250	4	4	42	9
Q856-3	1:50	4	5	72	14
	1:250	4	4	28	6

ID do Camundongo	Diluição da amostra	Após 6 inj.		Após 12 inj.	
		MédiaGeo das células pos	MédiaGeo das células neg	MédiaGeo das células pos	MédiaGeo das células neg
	1:1250	4	4	18	4
Q856-4	1:50	4	5	11	49
	1:250	4	5	10	17
	1:1250	4	4	8	7
Q856-5	1:50	4	4	74	20
	1:250	4	4	30	14
	1:1250	4	4	16	6
Q856-6	1:50	4	5	86	21
	1:250	4	4	32	10
	1:1250	4	4	16	5
Q856-7	1:50	5	6	74	32
	1:250	4	5	32	14
	1:1250	4	4	16	6
Q856-8	1:50	4	5	106	14
	1:250	4	4	45	6
	1:1250	4	4	22	4
Q856-9	1:50	5	6	53	22
	1:250	4	4	17	11
	1:1250	4	4	11	5
Q856-10	1:50	4	5	72	53
	1:250	4	4	26	17
	1:1250	4	4	15	7

EXEMPLO 4: Recuperação dos linfócitos, isolamentos das Células B, fusões e geração de hibridomas

Os camundongos imunizados foram sacrificados e os linfonodos

foram coletados e reunidos a partir de cada grupo. As células linfóides foram dissociadas por moagem em DMEM, para liberar as células dos tecidos, e as células foram suspensas em DMEM. As células foram contadas, e 0,9 ml de DMEM por 100 milhões de linfócitos foi adicionado ao precipitado celular para suspender novamente as células, de modo suave, porém completamente. Usando 100 μ l de glóbulos magnéticos CD90+ por 100 milhões de células, as células foram marcadas por incubação das células com os glóbulos magnéticos a 4 °C, por 15 min. A suspensão celular marcada magneticamente contendo até 10^8 células positivas (ou até 2×10^9 células totais) foi carregada para uma coluna LS+ e a coluna lavada com DMEM. O efluente total foi coletado como a fração negativa para CD90 (a maior parte destas células era esperada ser células B).

A fusão foi efetuada misturando-se as células B enriquecidas, lavadas, do acima mencionado, e as células de mieloma não secretórias P3X63Ag8.653, adquiridas da ATCC (Nº do Cat. CRL 1580) (Kearney e col., J. Immunol. 123, 1979, 1548-1550), em uma razão de 1:1. A mistura celular foi suavemente precipitada por centrifugação a 800 g. Após a remoção completa do sobrenadante, as células foram tratadas com 2 a 4 ml de solução de pronase (CalBiochem. Nº do Cat. 53702; 0,5 mg/ml em PBS) por não mais do que 2 min. Então, 3 a 5 ml de FBS foram adicionados para interromper a atividade da enzima e a suspensão foi ajustada para um volume total de 40 ml, usando solução de eletro fusão celular, ECFS (sacarose a 0,3 M, Sigma, Nº do Cat. S7903, acetato de magnésio a 0,1 mM, Sigma, Nº do Cat. M2545, acetato de cálcio a 0,1 mM, Sigma, Nº do Cat. C4705). O sobrenadante foi removido após centrifugação e as células foram suspensas novamente em 40 ml de ECFS. Esta etapa de lavagem foi repetida e as células de novo foram suspensas em ECFS até uma concentração de 2×10^6 células/ml.

A eletro fusão celular foi efetuada usando um gerador de fusão, modelo ECM2001, Genetronic, Inc., San Diego, CA. A dimensão da câmara de fusão usada foi 2,0 ml, usando os seguintes ajustes de instrumento: Condição de alinhamento: voltagem: 50 V, tempo: 50 s; rompimento de

membrana em: voltagem: 3000 V, tempo: 30 μ s; tempo de retenção após a fusão: 3 s.

Após a ECF, as suspensões celulares foram cuidadosamente removidas da câmara de fusão, sob condições estéreis, e transferidas para um tubo estéril contendo o mesmo volume de Meio de Cultura de Hibridoma (DMEM (JRH Biosciences), 15 % de FBS (Hyclone), suplementado com L-glutamina, pen/estrep, OPI (oxaloacetato, piruvato, insulina bovina) (todos da Sigma) e IL-6 (Boehringer Mannheim). As células foram incubadas por 15 a 30 min, a 37 °C, e então centrifugadas a 400 g, por cinco min. As células foram suavemente suspensas novamente em um pequeno volume de Meio de Seleção de Hibridoma (Meio de Cultura de Hibridoma suplementado com 0,5x de HA (Sigma, N° do Cat. A9666)), e o volume foi ajustado apropriadamente com mais Meio de Seleção de Hibridoma, com base em uma preparação final de 5×10^6 células totais por placa de 96 poços e 200 μ l por poço. As células foram suavemente misturadas e pipetadas para as placas de 96 poços e deixadas desenvolverem-se. No dia 7 ou 10, metade do meio foi removido, e as células foram realimentadas com Meio de Seleção de Hibridoma.

EXEMPLO 5: Seleção de anticorpos candidatos por ELISA

Após 14 dias de cultura, a triagem primária dos sobrenadantes de hibridomas a partir do grupo n° 1 (os camundongos no grupo um foram divididos arbitrariamente em fusão n° 1 e n° 2) quanto aos anticorpos específicos para HER-3 foi efetuada por ELISA, usando ECD do HER-3 marcado com his, purificado, e exame por contador contra uma proteína marcada com his irrelevante, por ELISA, usando anti-hulgGFC-HRP em cabra (Caltag Inc., N° do Cat. H10507, a concentração de uso foi uma diluição de 1:2000), para detectar a ligação da IgG humana ao ECD do HER-3 imobilizado sobre as placas de ELISA. Os sobrenadantes da cultura antiga, a partir dos poços de crescimento das células de hibridomas positivas, com base na triagem primária, foram removidos e as células de hibridomas positivas para HER-3 foram suspensas com meio de cultura de hibridoma novo e foram transferidas para placas de 24 poços. Após 2 dias na cultura,

estes sobrenadantes estavam prontos para uma triagem de confirmação secundária. Na triagem de confirmação secundária quanto aos anticorpos de IgGk inteiramente humanos, específicos para HER-3, os positivos na primeira triagem foram examinados por ELISA com dois grupos de anticorpos investigadores: anti-hulgGFC-HRP em cabra (Caltag Inc., Nº do Cat. H10507, a concentração de uso foi uma diluição de 1:2000), para a detecção da cadeia gama humana, e anti-hlg capa-HRP em cabra (Southern Biotechnology, Nº do Cat. 2060-05), para a detecção da cadeia leve capa humana. Havia 91 anticorpos monoclonais específicos para IgG/capa HER-3 inteiramente humanos que foram gerados a partir do grupo nº 1.

EXEMPLO 6: Seleção de anticorpos candidatos por FMAT/FACS

Após 14 dias de cultura, os sobrenadantes de hibridomas dos grupos nº 3 e nº 4 (fusões nº 3 e nº 4) foram examinados quanto aos anticorpos monoclonais específicos para HER-3 por FMAT. Na triagem primária, os sobrenadantes de hibridomas em diluição final de 1:10 foram incubados com as células Rat1-Her3 expressando o HER-3 humano e 400 ng/ml de anticorpo F(ab')₂ anti-IgG humana específico para Fc, em Cabra conjugado a Cy5 (Jackson ImmunoResearch, Nº do Cat. 109-176-098), na temperatura ambiente, por 6 h. A ligação do complexo de anticorpos e anticorpos de detecção às células foi medida por FMAT (Applied Biosystems). A ligação não específica dos anticorpos às células foi determinada por sua ligação às células Rat1 parentais. Um total de 420 hibridomas produzindo anticorpos específicos para HER-3 foi selecionado a partir da triagem primária da fusão nº 3. Os sobrenadantes destas culturas expandidas foram testados novamente usando o mesmo protocolo de FMAT e 262 deles foram confirmados ligarem-se a células que expressam o HER-3 especificamente. Um total de 193 hibridomas produzindo anticorpos específicos para HER-3 foi selecionado a partir da triagem primária da fusão nº 4. Os sobrenadantes destas culturas expandidas foram testados por FACS e 138 deles foram confirmados ligarem-se a células que expressam o HER-3 especificamente. No ensaio de confirmação por FACS, as células Rat1-Xher3 e as células Rat1 parentais (como controle negativo) foram incubadas com os sobrena-

dantes de hibridomas em diluição de 1:2, por 1 h, a 40C, em PBS contendo 2 % de FBS. Após a lavagem com PBS, a ligação dos anticorpos às células foi detectada por 2,5 µg/ml de anticorpo F(ab')₂ anti-IgG humana específico para Fc, em Cabra conjugado a Cy5 (JIR nº 109-176-098) e 5 µg/ml de anticorpo F(ab')₂ anti-humano específico para capa em Cabra conjugado a PE (SB nº 2063-09). Após a remoção dos anticorpos não ligados por lavagem com PBS, as células foram fixadas por cytofix (BD nº 51-2090KZ) em diluição de 1:4 e analisadas por FACSCalibur.

EXEMPLO 7: Seleção de hibridomas para a clonagem

Os anticorpos dos grupos 1 e 2 foram selecionados para a clonagem de hibridomas com base na especificidade por HER-3 sobre HER1 (EGFR), HER-2 e HER-4, em ELISA, usando domínios extracelulares recombinantes purificados, disponíveis, por exemplo, de R&D Biosystems, e análise à base de FACS das linhagens de células de tumores humanas que expressam diferentes membros da família do HER, e um aumento > 5 vezes na intensidade fluorescente média na coloração de FACS para as células positivas para HER-3 sobre a base. Com base nestes critérios, um total de 23 linhagens de hibridomas foi selecionado para a clonagem por preparação em placas de células de diluição limitativa.

Os anticorpos dos grupos 3 e 4 foram selecionados para a clonagem de hibridomas com base na especificidade por HER-3 sobre HER-1 (EGFR), HER-2 e HER-4, mais três outros critérios. O primeiro critério foi uma triagem por ELISA quanto aos anticorpos com os epítomos contidos dentro do domínio L2 de HER-3 (ver o Exemplo "Análise Estrutural dos Anticorpos Anti-HER-3", na invenção).

O segundo critério foi a neutralização da ligação da heregulina-alfa biotinilada às células que expressam o HER-3, em um ensaio à base de FACS. As células SKBR-3 foram coletadas, lavadas em meio de cultura, precipitadas via centrifugação e suspensas novamente em meio de cultura. As células suspensas novamente foram divididas em alíquotas para as placas de 96 poços. As placas foram centrifugadas para precipitar as células. Os anticorpos de teste nos sobrenadantes de hibridomas de esgotamento

foram adicionados a 25 µl/poço e incubados por 1 h sobre gelo, para permitir a ligação dos anticorpos. Cinquenta µl de uma solução de heregulina-alfa a 10 nM (R&D Biosystems, Minneapolis, MN) foram adicionados a cada poço para uma concentração final de 5 nM e incubados sobre gelo por 1,5 h. As células foram lavadas em 150 µl de PBS, precipitadas por centrifugação e o sobrenadante removido. As células foram suspensas novamente em 50 µl de anticorpo policlonal anti-HRG-alfa em cabra, a 10 µg/ml, e incubadas por 45 min sobre gelo. As células foram lavadas em 200 µl de PBS, precipitadas por centrifugação e o sobrenadante removido. Cinquenta µl de uma solução de anticorpo policlonal anti-cabra marcado com Cy5 em coelho, a 5 µg/ml, mais 7AAD, a 10 µg/ml, foram adicionados e incubados sobre gelo por 15 min. As células foram lavadas em 200 µl de PBS, precipitadas por centrifugação e o sobrenadante removido. As células foram suspensas novamente em 100 µl de tampão de FACS e lidas no FACS. Os anticorpos para HER-3 de teste que reduziram a ligação da heregulina-alfa foram aqueles que tiveram a menor intensidade de fluorescência. Como controles positivos, usaram-se diluições em série de 1:5 a partir de 10.000 ng/ml até 16 ng/ml de um mAb para HER-3 de camundongo (105.5) ou do mAb para HER-3 de IgG1 humana, U1-49. Os controles negativos eram heregulina-alfa sozinha, as células sozinhas, o anticorpo policlonal anti-heregulina-alfa em cabra sozinho e o anticorpo policlonal anti-cabra marcado com Cy5 em coelho sozinho.

O terceiro critério foi a classificação relativa quanto à afinidade e/ou a maior intensidade de fluorescência média relativa em FACS usando linhagens celulares que expressam o HER-3. A classificação relativa quanto à afinidade foi efetuada por normalização das concentrações de anticorpos específicos para HER-3 e representação contra dados a partir de ELISA com antígeno limitado, como se segue.

Normalização das concentrações de anticorpos específicos para os antígenos usando ELISA com alto teor de antígeno

Usando um método ELISA, os sobrenadantes para a concentração de anticorpo específico para antígeno foram normalizados. Usando

dois anticorpos de IgG1 humana anti-HER-3 a partir do grupo 1, de concentração conhecida, titulados em paralelo, gerou-se uma curva padrão e comparou-se a quantidade de anticorpo específico para antígeno nos sobrenadantes de hibridomas de teste a partir dos grupos 3 e 4 ao padrão. Neste modo, estimou-se a concentração de anticorpo de IgG para HER3 em cada cultura de hibridoma.

As placas de neutravidina foram preparadas revestindo a neutravidina a 8 µg/ml em 1XPBS/0,05% de azida sódica sobre placas de ligação de meio Costar 3368, a 50 µl/poço, com incubação durante a noite, a 4° C. No dia seguinte, as placas foram bloqueadas com 1XPBS/1% de leite desnatado. O ECD do HER-3 marcado com his fotobiotinilado, a 500 ng/ml, em 1XPBS/1% de leite desnatado, foi ligado às placas de neutravidina por incubação por 1 hora, na temperatura ambiente. O sobrenadante de hibridomas, diluído em série a 1:2,5 a partir de uma diluição de partida de 1:31 até uma diluição final de 1:7568, em 1XPBS/1% de leite desnatado/0,05% de azida, foi adicionado a 50 µl/poço, e então incubado por 20 horas na temperatura ambiente. As diluições em série foram usadas para assegurar a obtenção de leituras de DO para cada incógnita na faixa linear do ensaio. A seguir, um anticorpo de detecção secundário, o anti Fc HRP de IgG humana em cabra, a 400 ng/ml, em 1XPBS/1% de leite desnatado, foi adicionado a 50 µl/poço. Após 1 hora na temperatura ambiente, as placas foram novamente lavadas 5 vezes com água e 50 µL de substrato TMB de um componente foram adicionados a cada poço. A reação foi interrompida, após 30 minutos, pela adição de 50 µl de ácido clorídrico a 1M a cada poço e as placas foram lidas em comprimento de ondas de 450 nm. Uma curva padrão foi gerada a partir dos dois mAbs para HER-3 de IgG1 do grupo 1, diluídos em série a 1:2 a partir de 1000 ng/ml até 0,06 ng/ml e avaliados em ELISA usando o protocolo acima descrito. Para cada incógnita, as leituras de DO na faixa linear do ensaio foram usadas para estimar a concentração de IgG para HER-3 humano em cada amostra.

A análise por antígeno limitado é um método que classifica por afinidade os anticorpos específicos para antígenos preparados em

sobrenadantes de culturas de células B em relação a todos os outros anticorpos específicos para antígenos. Na presença de uma cobertura muito baixa de antígeno, somente os anticorpos de maior afinidade devem ser capazes de ligarem-se até qualquer nível detectável, no equilíbrio. (Ver, p.ex., a Publicação PCT WO/03048730A2, intitulada "IDENTIFICATION OF HIGH AFFINITY MOLECULES BY LIMITED DILUTION SCREENING", publicada em 12 de junho de 2003). Neste caso, dois mAbs do grupo 1, ambos de concentração conhecida e KD conhecido, foram usados como referências no ensaio.

As placas de neutravidina foram preparadas revestindo a neutravidina a 8 µg/ml em 1XPBS/0,05% de azida sódica sobre placas de ligação de meio Costar 3368, a 50 µl/poço, com incubação durante a noite, a 4° C. No dia seguinte, as placas foram bloqueadas com 1XPBS/1% de leite desnatado. O ECD do HER-3 marcado com his fotobiotinilado (50 µl/poço) foi ligado às placas de neutravidina de 96 poços em cinco concentrações: 125, 62,5, 31,2, 15,6, e 7,8 ng/ml em 1XPBS/1% de leite desnatado, por 1 hora, na temperatura ambiente. Cada placa foi lavada 5 vezes com água. Os sobrenadantes de hibridomas diluídos a 1:31 em 1XPBS/1% de leite desnatado/0,05% de azida, foram adicionados a 50 µl/poço. Após 20 horas de incubação, na temperatura ambiente, sobre um agitador, as placas foram novamente lavadas 5 vezes com dH₂O. A seguir, um anticorpo de detecção secundário, o anti Fc HRP (Peroxidase da Raiz Forte) de IgG humana em cabra, a 400 ng/ml, em 1XPBS/1% de leite desnatado, foi adicionado a 50 µl/poço. Após 1 hora na temperatura ambiente, as placas foram novamente lavadas 5 vezes com dH₂O e 50 µL de substrato TMB de um componente foram adicionados a cada poço. A reação foi interrompida, após 30 minutos, pela adição de 50 µL de ácido clorídrico a 1M a cada poço e as placas foram lidas em comprimento de ondas de 450 nm. As leituras de DO a partir de uma concentração de antígeno que produziu valores de DO na faixa linear foram usadas na análise dos dados.

A representação dos dados de alto teor de antígeno, que estima comparativamente a concentração de anticorpo específica (ver acima quanto

aos detalhes), versus a DO do antígeno limitado ilustrou os anticorpos de afinidades relativamente maiores, p.ex., aqueles que ligaram tinham DO maior no ensaio de antígeno limitado, ao mesmo tempo tendo quantidades menores de anticorpo para HER-3 de IgG no sobrenadante.

Os hibridomas dos grupos 3 e 4 para os 33 anticorpos de melhor atuação nestes grupos de ensaios foram promovidos para a clonagem por preparação em placas de hibridomas de diluição limitativa.

Alternativamente, a análise por FACS da expressão do HER-3 das células Rat1/pLXSN e Rat1/HER-3 mostrou resultados similares (nenhuma reatividade cruzada com os epítomos de ratos endógenos) (Fig. 2).

Em detalhe, 1×10^5 células foram coletadas com EDTA a 10 mM em PBS, lavadas uma vez com tampão de FACS (PBS, 3 % de FCS, 0,4 % de azida) e semeadas sobre uma placa de fundo redondo de 96 poços. As células foram giradas por 3 min a 1000 rpm para remover o sobrenadante e então suspensas novamente com os anticorpos para a família do HER específicos (3 $\mu\text{g/ml}$). As suspensões de células foram incubadas sobre gelo por 45 min, lavadas duas vezes com tampão de FACS e suspensas novamente com o anticorpo secundário (100 $\mu\text{l/poço}$) anti-PE humano em burro (Jackson Immunoresearch, PA) diluído 1:50 em tampão de FACS. As suspensões de células foram incubadas sobre gelo e no escuro por 30 min, lavadas duas vezes com tampão de FACS e analisadas (FACS, Beckman Coulter).

EXEMPLO 8: Análise estrutural dos anticorpos anti-HER-3 da invenção

Na discussão a seguir, proporciona-se uma informação estrutural relacionada aos anticorpos preparados de acordo com a invenção. Para analisar as estruturas dos anticorpos produzidos de acordo com a presente invenção, os genes que codificam os fragmentos de cadeias pesadas e leves foram amplificados do hibridoma particular. O seqüenciamento foi efetuado como se segue:

Os transcritos de VH e VL foram amplificados a partir dos clones de hibridomas individuais em placa de 96 poços, usando transcriptase reversa reação em cadeia por polimerase (RT-PCR). O poli(A)+-mRNA foi isolado de

aproximadamente 2×10^5 células de hibridomas usando o kit Fast-Track (Invitrogen). Quatro reações de PCR foram efetuadas para cada hibridoma: duas para a cadeia leve (capa (κ)), e duas para a cadeia pesada gama (γ). O kit de PCR na temperatura ambiente de Uma Etapa da QIAGEN foi usado para a amplificação (Qiagen, Nº do Catálogo 210212). Nas reações de PCR na temperatura ambiente acopladas, os cDNAs foram sintetizados com mistura de enzimas na temperatura ambiente (Omniscript e Sensiscript) usando primer específico para seqüência sem sentido correspondido à C- κ , ou a um consenso das regiões CH1 dos genes de C γ . A transcrição reversa foi efetuada a 50 °C por 1 h, seguida por amplificação por PCR do cDNA pela DNA Polimerase HotStarTaq para alta especificidade e sensibilidade. Cada reação de PCR usou uma mistura de primers com sentido em 5'; as seqüências de primers foram baseadas nas seqüências líderes de VH e VK disponíveis no endereço de página eletrônica da rede de Vbase (<http://vbase.mrc-cpe.cam.ac.uk/>).

As reações de PCR foram efetuadas a 94 °C por 15 min, início a quente inicial seguido 40 ciclos de 94 °C por 30 s (desnaturação), 60 °C por 30 s (anelamento) e 72 °C por 1 min (alongamento).

Os produtos da PCR foram purificados e seqüenciados diretamente usando os primers forward e reverse da PCR, usando o Kit de reação pronta por seqüenciamento de ciclo terminador ABI PRISM BigDye (Perkin Elmer). Ambas as fitas foram seqüenciadas usando os kits de seqüenciamento de terminador de corante Primis e uma máquina de seqüenciamento ABI 377.

Análise da Seqüência

As análises das seqüências de cDNA de pesada V e capa V humano dos anticorpos para HER3 foram efetuadas alinhando as seqüências do HER-3 com as seqüências de pesada V e capa V da linha germinativa humana usando o software doméstico Abgenix (5AS). O software identificou o uso do gene V, do gene D e do gene J, bem como as inserções de nucleotídeos nas junções de recombinação e mutações somáticas. As seqüências de aminoácidos foram também geradas em silico para identificar

as mutações somáticas. Puderam ser obtidos resultados similares com o software de análise de sequência comercialmente disponível e a informação publicamente disponível sobre a sequência dos genes V, D, e J humanos, p.ex., Vbase (<http://vbase.mrc-cpe.cam.ac.uk/>).

Clonagem molecular do mAb U1-59

O RNA total foi extraído do poço de cultura de tecido contendo múltiplas linhagens de hibridomas, incluindo a linhagem de hibridoma que secreta o anticorpo U1-59. Uma região variável da cadeia pesada foi amplificada usando os primers específicos para a família de VH líder em 5', com o primers 3'-C-gama. Uma banda principal foi amplificada usando um primer de VH4, nenhuma outra banda estava visível. O fragmento de VH4-34 gama foi clonado no vetor de expressão de pCDNA em quadro com um gene da região constante gama 1 humano.

Uma região variável da cadeia pesada de IgM foi amplificada usando primers específicos para a família de VH em 5' com o primer da região constante mu em 3'. Uma banda principal foi amplificada usando o primer de VH2, nenhuma outra banda estava visível. O fragmento de mu de VH2-5 foi clonado no vetor de expressão de pCDNA em quadro com um gene da região constante mu humano. As cadeias capa V foram amplificadas e seqüenciadas. Quatro produtos de RT-PCR de cadeias capa foram identificados. Os produtos foram seqüenciados e, após a análise de seqüência via tradução em silico, somente três deles tinham quadros de leitura abertos. Estas três cadeias capa funcionais foram clonadas do poço de hibridoma U1-59 oligoclonal, identificadas com base no uso do gene de capa V como (1) VK1 A3-JK2, (2) VK1 A20-JK3 e (3) B3-JK1. Todas as capa V foram clonadas no vetor de expressão de pCDNA em quadro com um gene da região constante da cadeia leve capa humano.

Transfecções:

Cada cadeia pesada foi transfectada com cada uma das cadeias capa em transfecções transientes para um total de 6 pares de cadeias pesadas/cadeias leves capa. A transfecção da cadeia gama com a cadeia capa de A20 deu uma expressão do anticorpo insatisfatória, enquanto que

nenhum anticorpo foi secretado ou detectado quando a cadeia capa de A20 foi co-transfectada com a cadeia mu. Um total de três sups de IgF e dois sups de IgM estava disponível para o ensaio de ligação ao HER-3.

Cadeia	VH	D	J	Constante	ORF
Pesada	VH4-34	D1-20	JH2	Gama	sim
Pesada	VH2-5	D6-6	JH4b	Mu	sim
Leve	A3		JK2	Capa	sim
Leve	A20		JK3	Capa	sim
Leve	B3		JK1	Capa	sim
Leve	A27		JK3	Capa	NÃO

A atividade de ligação às linhagens celulares HER-3+ foi detectada em FACS com o mAb de IgG1 consistindo na VH4-34 e na cadeia capa de B3. Nenhuma outra combinação de VH/V κ deu sinal de fluorescência acima da base em FACS usando as linhagens celulares HER-3+.

Competição pela ligação dos anticorpos anti-HER-3

A ligação competitiva diversificada do anticorpo foi efetuada conforme publicada em Jia e col. *J Immunol Methods*. 288, 91-98 (2004), para avaliar os grupos de anticorpos para HER-3 que competiam pela ligação ao HER-3. Os anticorpos para HER-3 testados a partir do grupo 1 agruparam-se em 5 locais com base na competição pela ligação.

Local nº 1	Local nº 2	Local nº 3	Local nº 4	Local nº 5
U1-42	U1-48	U1-52	U1-38	U1-45
U1-44	U1-50		U1-39	U1-40
U1-62	U1-51			U1-41
U1-46				U1-43
U1-47	U1-49			U1-61
U1-58				U1-53
				U1-55

Caracterização dos epítomos dos anticorpos anti-HER-3

Os epítomos dos anticorpos anti-HER-3 humanos da invenção foram caracterizados. Primeiramente, uma análise por transferência de ponto ("dot blot") da proteína de ECD purificada, marcada com HER-3-His, desnaturada, reduzida, mostrou ausência de ligação pelos anticorpos anti-HER-3 testados (U1-59, U1-61, U1-41, U1-46, U1-53, U1-43, U1-44, U1-47, U1-52, U1-40, U1-49), demonstrando que todos tinham epítomos sensíveis à redução das ligações de dissulfeto, sugerindo que todos tinham epítomos descontínuos. A seguir, os anticorpos foram mapeados para definir os domínios na molécula de HER-3 por engenharia de diversas moléculas quiméricas de HER-3 de seres humanos-ratos, com base na divisão do domínio extracelular do HER-3 em quatro domínios:

- 1) L1 (D1): o domínio de ligação ao ligante secundário,
- 2) S1 (D2): o primeiro domínio rico em cisteína,
- 3) L2 (D3): o domínio de ligação ao ligante principal, e
- 4) S2 (D4): o domínio rico em cisteína sec.

O domínio extracelular (ECD) do cDNA do HER-3 Humano foi amplificado a partir das células RAT1-HER-3. O cDNA do HER-3 de rato foi amplificado por RT-PCR a partir do RNA do fígado do rato e confirmado por seqüenciamento. Os cDNAs que expressam o ECD do Her3 humano e de rato foram clonados em vetores de expressão de mamíferos como proteínas de fusão de V5-His. Os domínios a partir do ECD do HER-3 humano foram trocados no andaime proporcionado pelo ECD do HER-3 do rato por utilização dos sítios de restrição internos MfeI, BstXI e DraIII. Por este meio, diversas proteínas de fusão quiméricas de ECD do HER-3 HIS de ratos/humanas (aminoácidos 1-160, 161-358, 359-575, 1-358, 359-604) foram construídas e expressas via transfecção transiente de células HEK 293T. A expressão das construções foi confirmada usando um anticorpo policlonal de rato contra o HER-3 humano. Os anticorpos monoclonais humanos foram testados em ELISA quanto à ligação aos ECDs quiméricos secretados.

Dois dos anticorpos humanos, incluindo o anticorpo U1-59,

reagiram cruzado com o HER-3 do rato. Para determinar os domínios de ligação, estes mAbs foram testados contra uma forma truncada do HER-3 consistindo em proteína marcada com L1-S1-V5his, purificada a partir do sobrenadante de células HEK 293T transfectadas com um DNA de plasmídeo que codifica a expressão dos domínios extracelulares L1-S1 do HER3. O mAb U1-59 ligou-se à proteína de L1-S1 em ELISA, indicando que o seu epítopo está em L1-S1. O mAb 2.5.1 não se ligou à proteína de L1-S1, indicando que o seu epítopo está em L2-S2. O mapeamento adicional do anticorpo U1-59 foi efetuado usando espectroscopia de massa com SELDI e por tempo de voo com os digestos proteolíticos sobre chips dos complexos de mAb-ECD do HER-3.

Mapeamento dos epítomos de U1-59 usando SELDI

O mapeamento adicional do anticorpo U1-59 foi efetuado usando a espectroscopia de massa com SELDI e por tempo de voo com os digestos proteolíticos sobre chips dos complexos de mAb-ECD do HER-3. A proteína A foi ligada covalentemente a uma arranjo de chip de proteína PS20 e usada para capturar o mAb U1-59. Então, o complexo do chip de proteína PS20 e o anticorpo monoclonal foi incubado com antígeno purificado HER-3-His. A seguir, o complexo de anticorpo-antígeno foi digerido com alta concentração de Asp-N. O chip foi lavado, resultando na retenção de somente o peptídeo HER-3 ligado ao anticorpo sobre o chip. O epítopo foi determinado por SELDI e identificado por massa do fragmento. O fragmento 6814 D identificado corresponde a dois peptídeos esperados possíveis, gerados a partir de um digesto parcial de ECD de HER-3-his. Ambos os peptídeos de sobreposição mapeiam para o domínio S1. Por união dos resultados de SELDI com a ligação a uma construção de remoção de HER-3, o epítopo foi mapeado para os resíduos 251 a 325.

A localização dos domínios de ligação na parte extracelular do HER-3 que são reconhecidos pelos mAbs anti-HER-3 humanos da invenção é resumida na Tabela 4. Os resultados do mapeamento dos domínios dos epítomos estavam consistentes com os resultados dos locais de competição pela ligação dos anticorpos, com os anticorpos que competiam cruzado um

com outro pela ligação ao HER-3 também mapeando para os mesmos domínios sobre HER-3 (Fig. 3).

TABELA 4

Um resumo do domínio de ligação dos mAb's com base nos resultados do ensaio ELISA

mAb	XR com Rato	Domínio de ligação	mAb	XR com Rato	Domínio de ligação
U1-59	Sim	S1	U1-2	Não	L2
U1-61	Não	L2	U1-7	Não	L2
U1-41	Não	L2	U1-9	Não	L2
U1-46	Não	S1	U1-10	Não	L2
U1-53	Não	L2	U1-12	Não	L2
U1-43	Não	L2	U1-13	Não	L2
U1-44	Não	S1	U1-14	Não	L2
U1-47	Não	S1	U1-15	Não	L2
U1-52	Sim	L2S2	U1-19	Não	L2
U1-40	Não	L2	U1-20	Não	L2
U1-49	Não	L1	U1-21	Não	L2
U1-21	Não	L2	U1-28	Não	L2
U1-22	Não	L2	(U1-31)	Não	L2
U1-23	Não	L2	U1-32	Não	L2
U1-24	Não	L2	(U1-35)	Não	L2
U1-25	Não	L2	U1-36	Não	L2
U1-26	Não	L2	(U1-37)	Não	L2
U1-27	Não	L2			

XR = reativo cruzado

EXEMPLO 9: Determinação das classes canônicas dos anticorpos

Chothia e col. descreveram a estrutura do anticorpo em termos de "classes canônicas" para as regiões hipervariáveis de cada cadeia de imunoglobulina (*J. Mol. Biol.*, 20 de agosto de 1987, 196(4):901-17). As estruturas atômicas dos fragmentos Fab e de VL de uma variedade de

imunoglobulinas foram analisadas, para determinar a relação entre as suas seqüências de aminoácidos e as estruturas tridimensionais de seus sítios de ligação a antígenos. Chothia e col. verificaram que existiam relativamente poucos resíduos que, através de seu acondicionamento, ligação de hidrogênio ou da capacidade de assumir conformações incomuns ϕ , ψ ou ω , eram principalmente responsáveis pelas conformações das cadeias principais das regiões hipervariáveis. Estes resíduos foram verificados ocorrer em sítios dentro das regiões hipervariáveis e na estrutura de folha β conservada. Pelo exame das seqüências de imunoglobulinas tendo estrutura desconhecida, Chothia e col. mostram que muitas imunoglobulinas têm regiões hipervariáveis que são similares no tamanho a uma das estruturas conhecidas e adicionalmente continham resíduos idênticos nos sítios responsáveis pela conformação observada.

Esta descoberta implicou que estas regiões hipervariáveis têm conformações semelhantes às aquelas nas estruturas conhecidas. Para cinco das regiões hipervariáveis, o repertório de conformações parecia estar limitado a um número relativamente pequeno de classes estruturais distintas. Estas conformações de cadeias principais que ocorrem comumente das regiões hipervariáveis foram chamadas "estruturas canônicas". Um trabalho adicional de Chothia e col. (*Nature*, 21-28 de dez. de 1989, 342 (6252):877-83) e de outros (Martin, e col. *J. Mol. Biol.*, 15 de nov. de 1996, 263(5):800-15) confirmou que há um pequeno repertório de conformações de cadeias principais para pelo menos cinco das seis regiões hipervariáveis dos anticorpos.

As CDRs de cada anticorpo descrito acima foram analisadas para determinar a sua classe canônica. Conforme é sabido, as classes canônicas somente foram determinadas para a CDR1 e a CDR2 da cadeia pesada do anticorpo, juntamente com a CDR1, a CDR2 e a CDR3 da cadeia leve do anticorpo. As tabelas abaixo resumem os resultados da análise. O dado de classe canônica está na forma de HCDR1-HCDR2-LCDR1-LCDR2-LCDR3, onde "HCDR" refere-se à CDR da cadeia pesada e "LCDR" refere-se à CDR da cadeia leve. Assim, por exemplo, uma classe canônica

de 1-3-2-1-5 refere-se a um anticorpo que tem uma HCDR1 que incide na classe canônica 1, uma HCDR2 que incide na classe canônica 3, uma LCDR1 que incide na classe canônica 2, uma LCDR2 que incide na classe canônica 1, e uma LCDR3 que incide na classe canônica 5.

As determinações foram feitas para uma classe canônica particular, onde havia 70 % ou mais de identidade dos aminoácidos no anticorpo, com os aminoácidos definidos para cada classe canônica. Os aminoácidos definidos para cada anticorpo podem ser encontrados, por exemplo, nos artigos de Chothia e col. referidos acima. A Tabela 5 e a Tabela 6 descrevem os dados da classe canônica para cada um dos anticorpos para HER-3. Onde houver menos do que 70 % de identidade, a determinação da classe canônica é marcada com um asterisco ("*") para indicar que foi feita a melhor estimativa da classe canônica adequada, com base no comprimento de cada CDR e na totalidade dos dados. Onde não houver nenhuma classe canônica correspondente com o mesmo comprimento da CDR, a determinação da classe canônica é marcada com uma letra s e um número, tal como "s18", significando que a CDR é de tamanho 18. Onde não houver nenhum dado de sequência disponível para uma das cadeias pesada ou leve, a classe canônica é marcada com "Z".

TABELA 5

Anticorpo (classificado)	H1-H2-L1- L2-L3	Comprimento de H3	Anticorpo (classificado)	H1-H2-L1- L2-L3	Comprimento de H3
U1-38	3-1-4-1-1	9	U1-7	3-1-2-1-1	12
U1-39	1-1-4-1*-1	6	U1-9	3-1-2-1-1	12
U1-40	3-1-4-1-1	15	U1-10	3-1-2-1-1	12
U1-41	3-1-2-1-1	15	U1-12	3-1-2-1-1	12
U1-42	1-2-2-1-1	9	U1-13	3-1-4-1-1	7
U1-43	3-1-2-1-1	17	U1-14	3-1-2-1-1	12
U1-44	1-2-2-1-1	9	U1-15	3-1-8-1-1	14
U1-45	1-2*-2-1-1	16	U1-19	3-1-Z-Z-Z	12
U1-46	3-s18-Z-Z-Z	17	U1-20	3-1-2-1-1	19

Anticorpo (classificado)	H1-H2-L1- L2-L3	Comprimento de H3	Anticorpo (classificado)	H1-H2-L1- L2-L3	Comprimento de H3
U1-47	3-s18-2-1-1	16	U1-21	3-1-2-1-1	12
U1-48	1-1-Z-Z-Z	16	U1-22	3-1-2-1-1	12
U1-49	1-3-4-1-1	17	U1-23	3-1-2-1-1	12
U1-50	3-1-2-1-1	17	U1-24	3-1-2-1-1	12
U1-51	1-1-3-1-1	19	U1-25	3-1-2-1-1	12
U1-52	3-1-8-1-1	15	U1-26	3-1-2-1-1	12
U1-53	1-3-2-1-1	10	U1-27	3-1-2-1-1	12
U1-55	3-1-4-1-1	15	U1-28	3-1-2-1-1	12
U1-57	3-1-4-1-1	15	U1-31	1-2-2-1-1	13
U1-58	1-3-2-1-1	12	U1-32	3-1-2-1-1	12
U1-59	1-1-3-1-1	9	U1-35	1-3-2-1-1	14
U1-61.1	3-1*-2-1-1	16	U1-36	3-1-2-1-1	12
U1-62	1-2-8-1-1	12	U1-37	1-2-Z-Z-Z	13
U1-2	3-1-2-1-1	12			

A Tabela 7 é uma análise do número de anticorpos por classe. O número de anticorpos tendo a classe canônica particular designada na coluna da esquerda é mostrado na coluna da direita. Os quatro mAbs não tendo o dado de sequência para uma cadeia e, assim, tendo "Z" na determinação canônica não estão incluídos nesta contagem.

A estrutura mais comumente vista é 3-1-2-1-1: Vinte e um dos quarenta e um mAbs tendo as sequências de cadeias tanto pesadas quanto leves tinham esta combinação.

TABELA 6

H1-H2-L1-L2-L3	Contagem
1-1-3-1-1	2
1-1-4-1*-1	1
1-2-2-1-1	4
1-2-8-1-1	1
1-3-2-1-1	3

H1-H2-L1-L2-L3	Contagem
1-3-4-1-1	1
3-1-2-1-1	21
3-1-4-1-1	5
3-1-8-1-1	2
3-s18-2-1-1	1

EXEMPLO 10: Determinação da afinidade do anticorpo

As medições das afinidades dos anticorpos anti-HER-3 da invenção foram efetuadas por análise indireta de FACS Scatchard. Portanto, 10^5 células de interesse ou células SK-Br 3 foram coletadas com EDTA a 10 mM em PBS, lavadas uma vez com tampão de FACS (PBS, 3 % de FCS, 0,4 % de azida) e semeadas sobre uma placa de fundo redondo de 96 poços. As células foram giradas por 3 min a 1000 rpm para remover o sobrenadante e então suspensas novamente com o anticorpo para α -HER-3 (3 μ g/ml) ou com as diluições de anticorpos (100 μ l/poço), começando com 20 μ g/ml de anticorpo monoclonal humano em tampão de FACS, diluído em etapas de diluição de 1:2. As suspensões de células foram incubadas sobre gelo por 1 h, lavadas duas vezes com tampão de FACS e suspensas novamente com o anticorpo secundário (100 μ l/poço) anti-PE humano em burro (Jackson) diluído 1:50 em tampão de FACS. As suspensões de células foram incubadas sobre gelo e no escuro por 30 min, lavadas duas vezes com tampão de FACS e analisadas (FACS, Beckman Coulter). De acordo com a análise de FACS Scatchard, a média da fluorescência foi calculada para cada medição. A coloração de base (= sem o anticorpo principal) foi subtraída de cada média da fluorescência. Gerou-se o gráfico de Scatchard com o valor de x = média da fluorescência e o valor de y = média da fluorescência/concentração de mAb (nM). A KD foi representada como o valor absoluto de 1/m da equação linear. A Fig. 4 mostra uma análise cinética usando o anticorpo U1-59 da invenção. Na tabela 8 a seguir, proporcionam-se as medições das afinidades para certos anticorpos da invenção selecionados neste modo.

TABELA 7

clone	KD (nM)
U1-38	n.d.
U1-39	102
U1-40	6,7
U1-41	0,18
U1-42	n.d.
U1-43	0,57
U1-44	4
U1-52	16,8
U1-61	0,13
U1-62	20,4
U1-46	13,8
U1-47	9,38
U1-49	1
U1-50	39,3
U1-51	131,6
U1-53	0,082
U1-55.1	3,7
U1-58	6,4
U1-59	3,69
U1-24	0,06
U1-7	0,02

EXEMPLO 11: Os anticorpos anti-HER-3 da invenção induzem a endocitose do receptor HER-3

O HER-3 foi identificado como um fator que pode influenciar o início e a progressão das doenças hiperproliferativas através da atuação como um guardião importante da sinalização celular mediada pela família do HER. Assim, se o HER-3 for depurado efetivamente da superfície/membrana da célula por internalização do receptor, a sinalização da célula e, portanto, a transformação e/ou a manutenção das células na malignidade podem ser diminuídas ou suprimidas no final.

Para investigar se os anticorpos anti-HER-3 da invenção são

capazes de induzir a endocitose acelerada do HER-3, comparou-se a quantidade relativa de moléculas de HER-3 sobre a superfície celular, após incubação por 0,5 e 4 h das células, com os anticorpos anti-HER-3 da invenção. 3×10^5 células foram semeadas em meio de crescimento normal, em placa de 24 poços, e deixadas desenvolver durante a noite. As células foram pré-incubadas com 10 $\mu\text{g/ml}$ de mAbs anti-HER-3 em meio de crescimento normal pelos tempos indicados, a 37 °C. As células foram removidas com EDTA a 10 mM e incubadas com 10 $\mu\text{g/ml}$ de mAbs anti-HER em tampão de lavagem (PBS, 3 % de FCS, 0,04 % de azida), por 45 min, a 4 °C. As células foram lavadas duas vezes com tampão de lavagem, incubadas com anticorpo secundário anti-PE em burro (Jackson) diluído a 1:100, por 45 min, a 4 °C, lavadas duas vezes com tampão de lavagem e analisadas por FACS (BeckmanCoulter, EXPO).

Os dados mostrados na Fig. 5 demonstram que o tratamento das células com os anticorpos anti-HER-3 resulta na internalização do receptor. Os dados são mostrados como % de internalização e referem-se à redução da intensidade de fluorescência média de amostras tratadas com anti-HER3 em relação a amostras tratadas com controle.

EXEMPLO 12: Inibição da ligação do ligante às células de câncer humanas SKBr3 pelos anticorpos anti-HER-3 humanos da invenção

Os experimentos de competição com os radioligantes foram efetuados para quantificar a capacidade dos anticorpos anti-HER-3 da invenção de inibir a ligação do ligante ao HER-3, em um ensaio a base de células. Portanto, o ensaio de ligação ao receptor HER-3 foi efetuado com 4×10^5 células SK-BR-3, que foram incubadas com concentrações variadas de anticorpos, por 30 min, sobre gelo. As $[^{125}\text{I}]\text{-}\alpha\text{-HRG}/[^{125}\text{I}]\text{-}\beta\text{-HRG}$ foram adicionadas a cada poço e a incubação foi continuada por 2 h, sobre gelo. As placas foram lavadas cinco vezes, secadas ao ar e contadas em um contador de cintilação. As Figs. 6a-e mostram os resultados destes experimentos efetuados com os anticorpos anti-HER-3 representativos da invenção e demonstram que os anticorpos da invenção são capazes de reduzir especificamente a ligação de $[^{125}\text{I}]\text{-}\alpha\text{-HRG}/[^{125}\text{I}]\text{-}\beta\text{-HRG}$ às células que expressam o HER-3 endógeno.

EXEMPLO 13: Inibição da fosforilação de HER-3 induzida por ligante pelos anticorpos anti-HER-3 humanos da invenção

Os experimentos de ELISA foram efetuados para investigar se os anticorpos da invenção são capazes de bloquear a ativação do HER-3 mediada pelo ligante β -HRG. A ativação do HER-3 mediada pelo ligante foi detectada pela fosforilação aumentada da tirosina receptora.

Dia 1: 1 x a placa de 96 poços foi revestida com 20 μ g/ml de Colágeno I em ácido acético a 0,1 M por 4 h, a 37 °C. $2,5 \times 10^5$ células foram semeadas em meio de crescimento normal.

Dia 2: As células foram subalimentadas em 100 μ l de meio sem soro por 24 h.

Dia 3: As células foram pré-incubadas com 10 μ g/ml de mAbs anti-HER-3 por 1 h, a 37 °C, e então tratadas com 30 ng/ml de β -HRG-domínio do EGF (R&D Systems), por 10 min. O meio foi removido e as células foram fixadas com solução a 4 % de formaldeído em PBS, por 1 h, na temperatura ambiente. A solução de formaldeído foi removida e as células foram lavadas com tampão de lavagem (PBS/0,1 % de Tween 20). As células foram finalizadas com 1 % de H_2O_2 , 0,1 % de NaN_3 em tampão de lavagem e incubadas por 20 min, na temperatura ambiente, então bloqueadas com NET-GELANTINE por 5 h, a 4 °C. O anticorpo primário fosfo-HER-3 (Tyr1289) (coelho policlonal; Cell signaling nº 4791; 1:300) foi adicionado, durante a noite, a 4 °C.

Dia 4: A placa foi lavada 3x com tampão de lavagem, então incubada com anti-POD de coelho diluído a 1:3000 em PBS - 0,5 % de BSA foi adicionado a cada poço e incubado por 1,5 h na temperatura ambiente. A placa foi lavada 3x com tampão de lavagem e uma vez com PBS. A tetrametilbenzidina (TMB, Calbiochem) foi adicionada e monitorada a 650 nm. A reação foi interrompida por adição de 100 μ l de HCl a 250 nM e a absorbância foi lida a 450 nm com um comprimento de ondas de referência de 650 nm, usando uma leitora de placa V_{max} (Thermo Lab Systems).

A Fig. 7a mostra os resultados representativos deste experimento, demonstrando que os anticorpos anti-HER-3 da invenção foram capazes

de reduzir a ativação do HER-3 mediada pelo ligante, conforme indicado pela fosforilação da tirosina receptora diminuída. Os dados são mostrados como porcentagem de redução pelos anticorpos terapêuticos em relação a um anticorpo de controle.

Para testar a potência do mAb U1-53 em inibir a ativação do HER-3 induzida pelo ligante, as células MCF-7 foram subalimentadas por 24 h, incubadas com o mAb U1-53 por 1 h, a 37 °C, e estimuladas com HRG- β a 10 nM por 10 min. Os lisados foram transferidos para as placas de ELISA de 1B4 (mAb anti-HER-3 de camundongo) e a fosforilação do HER-3 foi analisada com o anticorpo 4G10. Conforme mostrado na Fig. 7b, a fosforilação do HER-3 foi quase completamente inibida, em um modo dependente da dose, com uma IC50 de 0,14 nM.

EXEMPLO 14: Inibição da fosforilação de MAP-Cinase p42/p44 induzida por ligante pelos anticorpos anti-HER-3 humanos da invenção

A seguir, os experimentos de ELISA foram efetuados para investigar se os anticorpos da invenção são capazes de bloquear a ativação de MAP-Cinase p42/p44 mediada pelo ligante β -HRG. A ativação do HER-3 mediada pelo ligante foi detectada pela fosforilação aumentada de proteínas (Thr202/Tyr204).

Dia 1: 1 x a placa de 96 poços foi revestida com 20 μ g/ml de Colágeno I em ácido acético a 0,1 M por 4 h, a 37 °C. 3×10^5 células foram semeadas em meio de crescimento normal.

Dia 2: As células foram subalimentadas em 100 μ l de meio sem soro por 24 h.

Dia 3: As células foram pré-incubadas com 5 μ g/ml de mAbs anti-HER-3 por 1 h, a 37 °C, e então tratadas com 20 ng/ml de β -HRG-domínio do EGF (R&D Systems), por 10 min. O meio foi removido e as células foram fixadas com solução a 4 % de formaldeído em PBS, por 1 h, na temperatura ambiente. A solução de formaldeído foi removida e as células foram lavadas com tampão de lavagem (PBS/0,1 % de Tween 20). As células foram finalizadas com 1 % de H₂O₂, 0,1 % de NaN₃ em tampão de lavagem e incubadas por 20 min, na temperatura ambiente, então bloqueadas com PBS/0,5 %

de BSA por 5 h, a 4 °C. O anticorpo primário fosfo-MAP Cinase p44/p42 (T-hr202/Tyr204) (coelho policlonal; Cell signaling nº 9101; 1:300) foi adicionado, durante a noite, a 4 °C.

Dia 4: A placa foi lavada 3x com tampão de lavagem, então incubada com anti-HRP de coelho diluído a 1:5000 em PBS - 0,5 % de BSA foi adicionado a cada poço e incubado por 1,5 h na temperatura ambiente. A placa foi lavada 3x com tampão de lavagem e uma vez com PBS. A tetrametilbenzidina (TMB, Calbiochem) foi adicionada e monitorada a 650 nm. A reação foi interrompida por adição de 100 µl de HCl a 250 mM e a absorbância foi lida a 450 nm com um comprimento de ondas de referência de 650 nm, usando uma leitora de placa V_{max} (Thermo Lab Systems).

A Fig. 8 mostra os resultados representativos deste experimento. Os anticorpos da invenção foram capazes de reduzir a ativação de MAP-Cinase p42/p44 mediada pelo ligante, conforme indicado pela fosforilação diminuída. Os dados são mostrados como a porcentagem de redução pelos anticorpos terapêuticos em relação a um anticorpo de controle.

EXEMPLO 15: Inibição da fosforilação de fosfo-AKT induzida pela β-HRG pelos anticorpos anti-HER-3 humanos da invenção

No experimento de ELISA a seguir nós investigamos se os anticorpos anti-HER-3 da invenção são capazes de bloquear a ativação da AKT-Cinase mediada pela β-HRG. A ativação da AKT mediada pelo ligante foi detectada pela fosforilação da proteína (Ser473) aumentada.

Dia 1: 1 x a placa de 96 poços foi revestida com 20 µg/ml de Colágeno I em ácido acético a 0,1 M por 4 h, a 37 °C. 3x10⁵ células foram semeadas em meio de crescimento normal.

Dia 2: As células foram subalimentadas em 100 µl de meio sem soro por 24 h.

Dia 3: As células foram pré-incubadas com 5 µg/ml de mAbs anti-HER-3 por 1 h, a 37 °C, e então tratadas com 20 ng/ml de β-HRG-domínio do EGF (R&D Systems), por 10 min. O meio foi removido e as células foram fixadas com solução a 4 % de formaldeído em PBS, por 1 h, na temperatura ambiente. A solução de formaldeído foi removida e as células foram lavadas

com tampão de lavagem (PBS/0,1 % de Tween 20). As células foram finalizadas com 1 % de H_2O_2 , 0,1 % de NaN_3 em tampão de lavagem e incubadas por 20 min, na temperatura ambiente, então bloqueadas com PBS/0,5 % de BSA por 5 h, a 4 °C. O anticorpo primário fosfo-Akt (Ser473) (coelho policlonal; Cell signaling nº 9217; 1:1000) foi adicionado, durante a noite, a 4 °C.

Dia 4: A placa foi lavada 3x com tampão de lavagem, então incubada com anti-HRP de coelho diluído a 1:5000 em PBS - 0,5 % de BSA foi adicionado a cada poço e incubado por 1,5 h na temperatura ambiente. A placa foi lavada 3x com tampão de lavagem e uma vez com PBS. A tetrametilbenzidina (TMB, Calbiochem) foi adicionada e monitorada a 650 nm. A reação foi interrompida por adição de 100 µl de HCl a 250 mM e a absorbância foi lida a 450 nm com um comprimento de ondas de referência de 650 nm, usando uma leitora de placa V_{max} (Thermo Lab Systems).

A Fig. 9 mostra os resultados representativos deste experimento. Os anticorpos anti-HER-3 da invenção foram capazes de reduzir a ativação de AKT mediada pela β -HRG ligante, conforme indicado pela fosforilação diminuída. Os dados são mostrados como a porcentagem de redução pelos anticorpos terapêuticos em relação a um anticorpo de controle.

EXEMPLO 16: Inibição da proliferação mediada por α -HRG/ β -HRG das células MCF7 pelos anticorpos anti-HER-3 humanos da invenção

Foram conduzidos experimentos *in vitro* para determinar a capacidade dos anticorpos da invenção de inibir a proliferação de células estimulada pela HRG. 2000 células MCF7 foram semeadas em meio contendo FCS, sobre placas de 96 poços, durante a noite. As células foram pré-incubadas em quadruplicata com anticorpo diluído em meio com 0,5 % de FCS, por 1 h, a 37 °C. As células foram estimuladas com 30 ng/ml de α -HRG ou 20 ng/ml de β -HRG (R&D Systems) por adição do ligante diretamente à solução de anticorpo e foram deixadas desenvolver por 72 h. O AlamarBlue® (BIOSOURCE) foi adicionado e incubado a 37 °C, no escuro. A absorbância foi medida a 590 nm a cada 30 min. Os dados foram coletados 90 min após a adição do alamar blue. Os resultados, conforme indicados na Fig. 10, mostram que os anticorpos representativos da invenção inibem o crescimento

celular induzido pela HRG nas células de câncer humanas. Os dados são mostrados como a porcentagem de redução pelos anticorpos terapêuticos em relação a um anticorpo de controle.

EXEMPLO 17: Inibição da migração das células MCF7 induzida pela β -HRG pelos anticorpos anti-HER-3 humanos da invenção

Os experimentos de transmigração foram efetuados para investigar se os anticorpos da invenção bloqueiam a migração celular. As células MCF7 subalimentadas de soro foram pré-incubadas por adição da quantidade indicada de anticorpo à suspensão celular e incubação de ambos por 45 min, a 37 °C. 500 μ l de suspensão celular (50.000 células) foram então colocados na câmara de topo de transpoços revestidos com colágeno I (BD Falcon, poros de 8 μ m). 750 μ l de meio (MEM, aminoácidos, piruvato de Na, Pen.-Estrep., 0,1 % de BSA, sem soro bezerro fetal) sozinho ou contendo os ligantes β -HRG-domínio do EGF (R&D Systems) foram usados na câmara de fundo. As células foram deixadas migrar por 8 h, a 37 °C, e foram coloridas com DAPI.

Os núcleos coloridos foram contados manualmente; a porcentagem de inibição foi expressa como a inibição em relação a um anticorpo de controle.

A Fig. 11 mostra o resultado do experimento demonstrando que os anticorpos anti-HER-3 representativos da invenção reduzem a migração celular induzida pela HRG.

EXEMPLO 18: Ensaio de formação de colônias (ensaio em ágar mole)

Os ensaios em ágar mole foram conduzidos para investigar a capacidade dos anticorpos anti-HER-3 da invenção de inibir o crescimento celular independente de ancoragem. O ensaio de formação de colônias em ágar mole é um ensaio *in vitro* padrão para testar para células transformadas, visto que somente tais células transformadas podem crescer em ágar mole.

750 a 2000 células (dependendo da linhagem celular) foram pré-incubadas com os anticorpos indicados, a 10 μ g/ml, em meio IMDM (Gibco), por 30 min, e suspensas novamente em 0,4 % de ágar nobre da Difco. A suspensão celular foi preparada sobre 0,75 % de agarose contendo 20 % de

FCS, em quadruplicata, em uma placa de 96 poços. As colônias foram deixadas se formarem por 14 dias e foram então coloridas com 50 µl de MTT (0,5 mg/ml em PBS), durante a noite. As Figs. 12a-i mostram os resultados destes experimentos efetuados com três anticorpos representativos da invenção. Estes resultados demonstram que os anticorpos anti-HER-3 da invenção reduzem o crescimento celular independente de ancoragem das células de câncer de mama MDA-MB361 e NCI-ADR (Fig. 12a,b), das células de câncer gástrico MKN-28 (Fig. 12c), de melanoma HT144 (Fig. 12d), das células de carcinoma do ovário Skov3 (Fig. 12e), das células de câncer da próstata PPC-1 (Fig. 12f), das células de câncer do pâncreas BX-PC3 (Fig. 12g), das células de carcinoma epidermóides A431 (Fig. 12h) e das células de carcinoma do pulmão (Fig. 12i). As colônias foram contadas com um sistema de câmera Scanalyzer HTS (Lemnatec, Wuerselen).

EXEMPLO 19: Os anticorpos anti-HER-3 humanos inibem o crescimento de carcinoma de mama humano em camundongos nus

A eficácia antitumor dos anticorpos terapêuticos é frequentemente avaliada em estudos de tumores de xenoenxertos humanos. Nestes estudos, os tumores crescem como xenoenxertos em camundongos imunocomprometidos e a eficácia terapêutica é medida pelo grau de inibição do crescimento do tumor. Para determinar se os anticorpos anti-HER-3 da invenção interferem com o crescimento de tumor de células de câncer de mama humanas em camundongos nus, 5×10^6 células T47D foram implantadas em camundongos nus/nus NMRI fêmeos. Os tumores eram subcutâneos, desenvolvidos sobre o dorso do animal. Os tratamentos começaram quando os tumores atingiram um volume médio de 20 mm³; oito dias após a implantação. Antes do primeiro tratamento, os camundongos foram aleatorizados e os testes estatísticos efetuados para assegurar a uniformidade nos volumes de tumores de partida (média, desvio médio e padrão) através dos grupos de tratamento. O tratamento começou com uma dose de carga de 50 mg/kg, seguida por injeções de 25 mg/kg uma vez por semana por injeção intraperitoneal. Um braço de controle recebeu a doxorrubicina (grau farmacêutico). Todos os animais foram suplementados com 0,5 mg/kg/semana de estrogê-

nio injetado i.p.

Os detalhes dos grupos de tratamento são dados abaixo.

Gr	N	1º Composto	Carga (mg/kg)	Dose semanal (mg/kg)	Rota	Programa
1.	10	PBS		--	i.p.	uma vez/semana
2.	10	doxorrubicina		8mg/kg	i.v.	uma vez/semana*
3.	10	U1-53	50mg/kg 20ml/kg	25mg/kg 10ml/kg	i.p.	uma vez/semana

* tratamento com doxorrubina conforme descrito por Boven e col., Cancer Research, 1992.

Os dados para o volume médio do tumor (Fig. 13) demonstraram que a administração de um anticorpo anti-HER-3 da invenção resultou na redução do crescimento do tumor.

EXEMPLO 20: Os anticorpos anti-HER-3 humanos inibem o crescimento de tumor pancreático humano em camundongos SCID

Para testar o potencial terapêutico dos anticorpos anti-HER3 em outros tipos de tumores sólidos, os anticorpos anti-HER-3, U1-53 e U1-59, foram testados em camundongos com tumores estabelecidos, derivados da linhagem de células de tumores pancreáticos humanos BxPC3. Como controles, incluíram-se os grupos de camundongos tratados com o controle veículo, a PBS, ou o anticorpo terapêutico estabelecido, Erbitux. 5×10^6 células BxPC3 foram inoculadas subcutaneamente sem Matrigel em camundongos CB17 SCID. Os camundongos contendo os tumores estabelecidos, com um volume médio de 140 mm^2 , receberam 50 mg/kg de U1-53, U1-59, Erbitux ou o volume equivalente de PBS, via injeção intraperitoneal. Após isso, os camundongos receberam injeções de 25 mg/kg uma vez por semana, pela duração do estudo.

Os resultados para este experimento são mostrados na Fig. 14. O U1-53 e o U1-59 reduziram o crescimento dos tumores pancreáticos humanos em um modo citostático. Notavelmente, neste experimento, o U1-53 e o U1-59 eram mais efetivos do que o anticorpo que objetiva o EGFR, Erbitux, no retardo do crescimento do tumor. Estes dados demonstraram a eficá-

cia terapêutica dos anticorpos anti-HER-3 da invenção em comparação com um agente terapêutico de referência.

EXEMPLO 21: A combinação dos anticorpos anti-HER-3 humanos com os anticorpos anti-EGFR aumenta a atividade antitumor

A monoterapia das doenças hiperproliferativas com os anticorpos alvejados é frequentemente dificultada por problemas tais como, por um lado, o desenvolvimento de resistência a fármacos, e por outro lado, uma alteração na antigenicidade. Por exemplo, a perda de antigenicidade após tratamento prolongado pode tornar as células de tumor insensíveis aos anticorpos terapêuticos, visto que estas células de tumor que não expressam ou perderam o antígeno alvejado têm uma vantagem de crescimento seletivo. Estes problemas poderiam ser evitados por utilização dos anticorpos da invenção em combinação com um anticorpo terapêutico que alveje um receptor diferente sobre as células de tumor, ou um outro agente antineoplástico. A intervenção nas múltiplas vias de sinalização ou mesmo nas vias relacionadas, porém em etapas de intervenção múltiplas, poderia também proporcionar benefício terapêutico. Estas modalidades de tratamento combinadas são prováveis de serem mais eficazes, porque elas combinam dois agentes anticâncer, cada um operando via um mecanismo de ação diferente.

Para demonstrar a viabilidade dos anticorpos anti-HER-3 da invenção, U1-53 e U1-59, como agentes de combinação adequados, nós comparamos as administrações monoterapêuticas de U1-53 ou U1-59 com aquelas nas quais o U1-53 ou o U1-59 foi combinado com o anticorpo específico anti-EGFR, Erbitux. 5×10^6 células BxPC3 foram inoculadas subcutaneamente com Matrigel em camundongos CB17 SCID. Após os volumes dos tumores terem atingido 200 mm^3 , os camundongos foram aleatorizados em grupos de tratamento individuais. Efetuaram-se administrações intraperitoneais semanais de U1-53, U1-59 e Erbitux, como agentes individuais ou combinações de quaisquer dos dois anticorpos anti-HER3 com o Erbitux ou como um coquetel de dois anticorpos anti HER-3. Todos os anticorpos foram dosados em doses de cargas individuais de 50 mg/kg/semana, seguidas por injeções semanais de 25 mg/kg por seis semanas. Os braços de controle

receberam administrações bi-semanais de Gencitabina (120 mg/kg), injeções de IgG humana reunida semanalmente ou de veículo semanalmente (PBS). Os regimes são detalhados abaixo.

Gr.	N	Composto	Dose de carga (mg/kg)	Dose semanal (mg/kg)	Rota	Programa
1.	12	PBS	20ml/kg	10ml/kg	q7d	i.p.
2.	12	IgG humana reunida	50mg/kg	25mg/kg	q7d	i.p.
3.	12	U1-53	50mg/kg	25mg/kg	q7d	i.p.
4.	12	U1-59	50mg/kg	25mg/kg	q7d	i.p.
5.	12	Erbix	50mg/kg	25mg/kg	q7d	i.p.
6.	12	U1-53 + Erbitux	25mg/kg cada	12,5mg/kg cada	q7d	i.p.
7.	12	U1-59 + Erbitux	25mg/kg cada	12,5mg/kg cada	q7d	i.p.
8.	12	U1-53 + U1-59	25mg/kg cada	12,5mg/kg cada	q7d	i.p.
9.	12	Gencitabina	nenhuma	120 mg/kg	2x por semana	ip

Os resultados para este experimento são mostrados na Fig. 15. Os anticorpos U1-53 e U1-59, quando administrados como agentes individuais, retardaram o crescimento dos tumores pancreáticos humanos até a mesma proporção que a Gencitabina, que é frequentemente usada como uma quimioterapia anticâncer pancreático padrão. A co-administração de Erbitux com U1-53 e U1-59 resultou em uma redução significativamente maior do crescimento do tumor do que observado com a administração de quaisquer agentes individuais de U1-53, U1-59 ou Erbitux. Assim, uma resposta terapêutica benéfica pode ser obtida por combinação dos anticorpos anti-HER-3 da invenção com anticorpos adequados que alvejam antígenos de tumores separados.

Em resumo, os anticorpos anti-HER-3 da invenção têm eficácia terapêutica potente contra os tumores humanos in vivo. Eles podem ser efetivamente combinados com outras substâncias terapêuticas antineoplásticas para a atividade antitumor aumentada.

EXEMPLO 22: Os anticorpos anti-HER-3 humanos inibem o crescimento de tumores de melanoma humanos em camundongos nu/nu

Os membros da família de receptores erbB, incluindo o Her3, são anormalmente expressos em uma grande variedade de cânceres epiteli-ais e eles desempenham funções importantes no crescimento e na sobrevivência de muitos destes tumores sólidos. Estes tumores incluem os melanomas, os cânceres de células escamosas da cabeça e do pescoço, os cânceres de pulmão de células não pequenas e os cânceres da próstata, glioma, gástricos, de mama, colorretais, pancreáticos, ovarianos. Para verificar que os anticorpos anti-Her3 da invenção não estão restritos em sua atividade anticâncer aos tipos de tumores individuais, p.ex., os cânceres pancreáticos (ver o Exemplo 21), porém podem ser usados como substâncias terapêuticas contra muitos tumores dependentes de HER-3, nós testamos o U1-53 e o U1-59 em estudos de xenoenxertos adicionais. Um exemplo é mostrado na Fig. 16. 5×10^5 células de melanoma humanas, HT144, foram injetadas subcutaneamente em camundongos CB17 SCID, seguidas por injeção intraperitoneal subsequente imediata de 50 mg/kg de U1-53 e U1-59, pelo volume equivalente de PBS ou Dacarbacina (DITC) a 200 mg/kg. Após isso, os camundongos receberam 25 mg/kg de U1-53 ou U1-59 uma vez por semana, enquanto a DITC era dada uma vez a cada duas semanas, a 200 mg/kg.

Os volumes dos tumores médios a partir de cada grupo de tratamento são mostrados na Figura 16. A administração dos anticorpos da invenção resultou na redução do crescimento dos melanomas humanos, quando comparados aos tumores que tinham sido tratados com o controle veículo. Estes resultados demonstram que os anticorpos da invenção não estão restritos em seu potencial terapêutico e alvejam uma ampla variedade de cânceres que expressam o HER-3.

EXEMPLO 23: Os anticorpos anti-HER-3 humanos inibem o crescimento dos xenoenxertos de carcinoma do cólon em camundongos

As células de carcinoma do cólon humano HT-29 foram suspensas em meio com razão de 2:1 de Matrigel para uma concentração final de 10×10^6 células/ml. 0,2 ml da suspensão de células foi injetado s.c. no flanco

direito de camundongos nu/nu CD1, de 4-5 semanas de idade. Um total de 95 camundongos foi usado.

Os camundongos foram aleatoriamente designados para os grupos de controle e de tratamento. O tratamento começou no mesmo dia. A duração do tratamento foi 29 dias. Ao término do estudo, três tumores por grupo foram coletados 3 horas após a administração do tratamento. Os tumores foram congelados rápidos e mantidos a -80 °C.

O seguinte protocolo de tratamento foi realizado:

Grupo de controle: 25 mg/kg de IgG humana não específica, duas vezes por semana, intraperitoneal.

Grupo de tratamento: anticorpo U1-53, 25 mg/kg, duas vezes por semana, intraperitoneal

Grupo de tratamento: anticorpo U1-7, 25 mg/kg, duas vezes por semana, intraperitoneal

Grupo de tratamento: anticorpo U1-59, 25 mg/kg, duas vezes por semana, intraperitoneal

Grupo de tratamento 5-FU: 5-fluorouracil, 50 mg/kg, 9d x 5, intraperitoneal

Os volumes dos tumores médios de cada grupo são mostrados na Fig. 17. A administração dos anticorpos da invenção resultou na redução do crescimento dos tumores de carcinoma do cólon HT-29, quando comparados aos tumores que tinham sido tratados com a IgG1 humana não específica.

EXEMPLO 24: Os anticorpos anti-HER-3 humanos inibem o crescimento do câncer de pulmão em camundongos

As células de câncer do pulmão de células não pequenas humanas Calu-3 foram suspensas em meio com razão de 1:1 de Matrigel até uma concentração final de 5×10^6 células/ml. 0,05 ml da suspensão de células foi injetado s.c. no flanco direito de camundongos CB17 scid fêmeos, de 9 semanas de idade. Um total de 60 camundongos foi usado.

Os camundongos foram aleatoriamente selecionados para os grupos de controle e de tratamento. O tratamento começou no mesmo dia. A

duração do tratamento foi 32 dias.

O seguinte protocolo de tratamento foi realizado:

Grupo de veículo de PBS

Grupo de controle hG: IgG humana não específica: 25 mg/kg, duas vezes por semana, intraperitoneal

Grupo de tratamento anticorpo U1-53, 25 mg/kg, duas vezes por semana, intraperitoneal

Grupo de tratamento anticorpo U1-7, 25 mg/kg, duas vezes por semana, intraperitoneal

Grupo de tratamento anticorpo U1-59, 25 mg/kg, duas vezes por semana, intraperitoneal

Os volumes dos tumores médios de cada grupo de controle e de tratamento são mostrados na Fig. 18. A administração dos anticorpos da invenção resultou na redução do crescimento dos xenoinxertos de câncer do pulmão não pequenos, quando comparados aos tumores que tinham sido tratados com o controle veículo de PBS ou a IgG humana não específica.

EXEMPLO 25: Os anticorpos anti-HER-3 humanos inibem o crescimento do tumor pancreático humano em camundongos Balb/C

As células de tumores pancreáticos humanos BxPC3 foram suspensas em meio com uma razão a 2:1 de Matrigel até uma concentração final de 5×10^6 células por ml. 0,2 ml da suspensão celular foi injetado s.c. no flanco direito de camundongos BalbC nu/nu fêmeos, de 5-7 semanas de idade. Um total de 100 camundongos foi usado.

Os camundongos foram aleatoriamente distribuídos para grupos de controle e de tratamento. O tratamento começou no mesmo dia. A duração do tratamento foi 27 dias.

O seguinte protocolo de tratamento foi realizado:

Grupo de controle de hIgG: IgG2 humana não específica, 25 mg/kg, duas vezes por semana, intraperitoneal

Grupo de tratamento anticorpo U1-53, 25 mg/kg, duas vezes por semana, intraperitoneal

Grupo de tratamento anticorpo U1-7, 25 mg/kg, duas vezes por

semana, intraperitoneal

Grupo de tratamento anticorpo U1-59, 25 mg/kg, semanalmente, intraperitoneal

Grupo de tratamento de Gemzar, gencitabina, 80 mg/kg, semanalmente, intraperitoneal

Os volumes dos tumores médios de cada grupo de controle e de tratamento são mostrados na Fig. 19. A administração dos anticorpos da invenção resultou na redução do crescimento dos tumores pancreáticos humanos, quando comparados aos tumores que tinham sido tratados com a IgG humana não específica ou com Gemzar.

A inibição do HER-3 nos tumores pancreáticos humanos pôde também ser mostrada em um experimento farmacodinâmico. Os xenoinxertos de tumores BxPC3 foram desenvolvidos conforme descrito acima. 3 camundongos foram tratados com 500 µg de um anticorpo de controle de IgG1 e 3 camundongos foram tratados com 500 µg do anticorpo anti-HER-3 U1-59. Os camundongos foram tratados no dia 1 e no dia 4 e então sacrificados no dia 5 para medir a inibição dependente de anticorpo da fosforilação de HER-3 (pHER-3).

Os tumores foram homogeneizados em um tampão de RIPA padrão com inibidores das proteases. 50 µg de lisado claro foram separados sobre um gel de 4-20 % de Tris-glicina, transferidos para uma membrana de nitrocelulose e bloqueados em 3 % de soro albumina bovina (BSA). A imunotransferência foi efetuada usando um anticorpo anti-HER-3 (anticorpo 21D3, tecnologia de Cell Signaling). Um anticorpo anti-actina (AB a-2066, Sigma) foi usado como um controle.

A expressão foi detectada por quimioluminescência aumentada (Amersham Biosciences, Piscataway, NJ). As imagens foram capturadas com o Sistema de Imageamento Versadoc 5000 (BioRad, Hercules, CA).

Os resultados são mostrados na Fig. 20. Após a administração do anticorpo anti-HER-3 U1-59, a fosforilação de HER-3 não mais era detectável. Assim, os anticorpos da invenção são capazes de reduzir significativamente a ativação do HER-3 em células de tumores pancreáticos humanos.

EXEMPLO 26: Uso dos anticorpos anti-HER-3 da invenção como um agente diagnóstico

O mAb anti-HER-3 pode ser usado no diagnóstico de doenças malignas. O HER-3 é expresso sobre células de tumor em um modo muito distinto comparado ao tecido normal e, portanto, uma análise da expressão do HER-3 auxiliaria no diagnóstico primário de tumores malignos, no estadiamento e na graduação dos tumores sólidos, na avaliação de critérios prognósticos para doenças proliferativas e neoplasias e no controle de risco em pacientes com tumores positivos para HER-3.

A. Detecção do antígeno HER-3 em uma amostra

Um Ensaio Imunológico por Ligação com Enzima (ELISA) para a detecção do antígeno HER-3 em uma amostra é desenvolvido. No ensaio, os poços de uma placa de microtítulo, tal como uma placa de microtítulo de 96 poços ou uma placa de microtítulo de 384 poços, são adsorvidos por diversas h com um primeiro anticorpo monoclonal inteiramente humano dirigido contra o antígeno HER-3. O anticorpo imobilizado serve como um anticorpo de captura para qualquer do antígeno HER-3 que possa estar presente em uma amostra de teste. Os poços são enxaguados e tratados com um agente bloqueador, tal como a proteína do leite ou a albumina, para impedir a adsorção não específica do analito.

Subsequentemente, os poços são tratados com uma amostra de teste suspeita de conter o antígeno HER-3, ou com uma solução contendo uma quantidade padrão do antígeno HER-3. Tal amostra é, por exemplo, uma amostra de soro de um paciente suspeito de ter níveis de antígeno HER-3 circulante considerados serem diagnósticos de uma patologia. Após enxaguar a amostra de teste ou o padrão, os poços são tratados com um segundo anticorpo anti-HER-3 monoclonal inteiramente humano da invenção que está marcado por conjugação com biotina. O anticorpo anti-HER-3 marcado serve como um anticorpo de detecção. Após enxaguar o anticorpo secundário em excesso, os poços são tratados com peroxidase da raiz forte (HRP) conjugada com avidina e um substrato cromogênico adequado. A concentração do antígeno HER-3 nas amostras de teste é determinada por

comparação com uma curva padrão desenvolvida a partir das amostras padrões.

B. Detecção do antígeno HER3 na Imunoistoquímica (IHC)

Para determinar o antígeno HER3 em cortes de tecido por IHC, os tecidos incrustados em Parafina são primeiramente desparafinizados em xileno por 2 x 5 min e então hidratados com 100% de Etanol 2 x 3 min, 95% de Etanol 1 min e enxaguados em água destilada. Os epítomos antigênicos mascarados por fixação em formalina e incrustação em parafina são expostos por desmascaramento dos epítomos, digestão enzimática ou saponina. Para o desmascaramento dos epítomos, os cortes de parafinas são aquecidos em um vaporizador, banho de água ou forno de microondas por 20-40 min, em uma solução de restauração de epítopo, como por exemplo, a solução de HCl a 2N (pH 1,0). No caso de uma digestão com enzima, os cortes de tecidos são incubados a 37°C por 10-30 minutos em diferentes soluções de enzimas, tais como proteinase K, tripsina, pronase, pepsina etc.

Após enxaguar a solução de restauração de epítopo ou a enzima em excesso, os cortes de tecidos são tratados com um tampão bloqueador para impedir as interações não específicas. O anticorpo primário é incubado em diluições apropriadas em tampão de diluição por 1 hora, na temperatura ambiente ou durante a noite. O anticorpo primário em excesso é enxaguado e os cortes são incubados em solução de bloqueio de peroxidase por 10 min, na temperatura ambiente. Após uma outra etapa de lavagem, os cortes de tecidos são incubados com um anticorpo secundário, marcado com um grupo que poderia servir como uma âncora para uma enzima. Os exemplos, portanto, são os anticorpos secundários marcados com biotina que são reconhecidos pela peroxidase da raiz forte acoplada à estreptavidina. A detecção do dito complexo de anticorpo/enzima é atingida por incubação com um substrato cromogênico adequado.

C. Determinação da concentração de antígeno HER-3 no soro de pacientes

Um ELISA de sanduíche é desenvolvido para quantificar os níveis de HER-3 no soro humano. Os dois anticorpos anti-HER-3 monoclonais inteiramente humanos usados no ELISA de sanduíche reconheceram dife-

rentes domínios sobre a molécula de HER-3 e não competem pela ligação, por exemplo, ver o Exemplo 8. O ELISA é efetuado como se segue: 50 µl de anticorpo anti-HER-3 de captura em tampão de revestimento (NaHCO_3 a 0,1 M, pH 9,6), em uma concentração de 2 µg/ml, foram revestidos sobre placas de ELISA (Fisher). Após incubação a 4 °C durante a noite, as placas são tratadas com 200 µl de tampão de bloqueio (0,5 % de BSA, 0,1 % de Tween 20, 0,01 % de Timerosal em PBS), por 1 h, a 25 °C. As placas foram lavadas (3x) usando 0,05 % de Tween 20 em PBS (tampão de lavagem, WB). Os soros normais ou de pacientes (Clinomics, Bioreclamation) são diluídos em tampão de bloqueio contendo 50 % de soro humano. As placas são incubadas com amostras de soro durante a noite, a 4 °C, lavadas com WB, e então incubadas com 100 µl/poço de anticorpo anti-HER-3 de detecção biotinilado por 1 h, a 25 °C. Após a lavagem, as placas são incubadas com HRP-Estreptavidina por 15 min, lavadas como antes, e então tratadas com 100 µl/poço de o-fenilenodiamina em H_2O_2 (solução de desenvolvimento da Sigma) para a geração de cor. A reação é interrompida com 50 µl/poço de H_2SO_4 (2 M) e analisada usando uma leitora de placa de ELISA a 492 nm. A concentração de antígeno HER-3 nas amostras de soro é calculada por comparação com diluições de antígeno HER-3 purificado, usando um programa de adaptação de curva de quatro parâmetros.

Estadiamento do câncer em um paciente

Com base nos resultados apresentados e discutidos nos itens A, B e C, através do uso da presente invenção, é possível o estadiamento de um câncer em um paciente baseado nos níveis de expressão do antígeno HER-3. Para um dado tipo de câncer, as amostras de sangue são retiradas dos pacientes diagnosticados como estando em diversos estágios na progressão da doença, e/ou em diversos pontos no tratamento terapêutico do câncer. A concentração do antígeno HER-3 presente nas amostras de sangue é determinada usando um método que especificamente determina a quantidade do antígeno que está presente. Tal método inclui um método ELISA, tal como o método descrito nos itens A e B. Usando uma população de amostras que proporciona resultados estatisticamente significativos para

cada estágio de progressão ou terapia, designa-se uma faixa de concentrações do antígeno HER-3 que pode ser considerada característica de cada estágio.

Para o estadiamento da progressão do câncer em um paciente sob estudo, ou para a caracterização da resposta do paciente a um curso de terapia, uma amostra de sangue é retirada do paciente e a concentração do antígeno HER-3 presente na amostra é determinada. A concentração assim obtida é usada para identificar em qual faixa de concentrações incide o valor. A faixa assim identificada correlaciona-se com um estágio de progressão ou um estágio de terapia identificado nas diversas populações de pacientes diagnosticados, desse modo proporcionando um estadiamento no paciente sob estudo.

EXEMPLO 27: Usos dos anticorpos anti-HER-3 e dos conjugados de anticorpos da invenção para o tratamento ou a prevenção de doenças hiperproliferativas

Muitos tumores sólidos são dirigidos pela sinalização mediada pela família do HER e foi demonstrado que o HER-3 é um par crucial através de formação de complexo entre o HER-1, o HER-2 e o HER-4. Portanto, uma redução ou uma eliminação da sinalização mediada pelo HER-3 impactaria todos os outros membros da família do HER e prejudicaria a sinalização celular, resultando em uma janela ampla de intervenções terapêuticas e potencial na terapia de combinação com outros agentes alvejados, substâncias biológicas e agentes citotóxicos. Assim, os anticorpos anti-HER-3 da invenção podem ser usados para o tratamento de certos distúrbios hiperproliferativos ou associados com o HER-3, que são baseados em diversos fatores, como por exemplo, a expressão do HER-3. Os tipos de tumores, como o câncer de mama, o câncer gastrointestinal, o câncer do pâncreas, o câncer da próstata, o câncer ovariano, o câncer de estômago, o câncer endometrial, o câncer da glândula salivar, o câncer de pulmão, o câncer do rim, o câncer do cólon, o câncer colorretal, o câncer da tireóide, o câncer de bexiga, o glioma, o melanoma, outros cânceres que expressam ou superexpressam o HER-3, parecem apresentar indicações preferidas, porém as indicações não

estão limitadas àquelas na lista precedente. Além disso, os seguintes grupos de pacientes beneficiar-se-ão do tratamento de mAb anti-HER-3 dirigido:

- Pacientes com resistência ao tratamento de mAb anti-HER-2
- Pacientes não qualificados para o tratamento com mAb anti-HER-2
- Pacientes com resistência ao mAb anti-HER-1 ou ao inibidor de anti-EGFR de pequena molécula
- Pacientes com câncer de pulmão de célula não pequena resistentes ao erlotinib ou gefitinib

Os anticorpos anti-HER-3 da invenção seriam usados como uma monoterapia ou em combinação com um ou mais agentes em uma assim chamada "terapia de combinação". A dita terapia de combinação pode incluir, porém não está limitada aos, agentes que foram especificados anteriormente na invenção. A terapia de combinação com os anticorpos anti-HER3 e outros agentes pode prolongar a sobrevivência do paciente, o tempo até a progressão do tumor ou a qualidade de vida do paciente. O protocolo e o projeto de administração abordarão a eficácia terapêutica bem como a capacidade de reduzir as doses usuais das terapias padrões, como por exemplo, a quimioterapia e a terapia de radiação.

Tratamento dos seres humanos com os anticorpos anti-HER-3 da invenção

Para determinar os efeitos *in vivo* do tratamento com o anticorpo anti-HER-3 em pacientes humanos com tumores, tais pacientes humanos são injetados durante certa quantidade de tempo com uma quantidade efetiva do anticorpo anti-HER-3 da invenção. Em tempos periódicos durante o tratamento, os pacientes humanos são monitorados para determinar se os seus tumores progridem, em particular, se os tumores crescem e metastatizam.

Um paciente com tumor tratado com os anticorpos anti-HER-3 da invenção tem um nível menor de crescimento e/ou metástase do tumor, comparado ao nível de crescimento e metástase do tumor em pacientes com tumor tratados com o padrão atual de substâncias terapêuticas para o cuidado.

Tratamento com os conjugados de anticorpos anti-HER-3 da invenção

Para determinar os efeitos *in vivo* dos conjugados de anticorpos anti-HER-3 da invenção, pacientes humanos ou animais exibindo tumores são injetados, durante certa quantidade de tempo, com uma quantidade efetiva do conjugado de anticorpo anti-HER-3 da invenção. Por exemplo, o conjugado de anticorpo anti-HER-3 administrado é o conjugado de DM1-anticorpo anti-HER-3, um conjugado de auristatina-anticorpo anti-HER-3 ou o conjugado de radioisótopo-anticorpo anti-HER-3. Em tempos periódicos durante o tratamento, os pacientes humanos ou os animais são monitorados para determinar se os seus tumores progridem, em particular, se os tumores crescem e metastatizam.

Um paciente humano ou animal exibindo tumores e sofrendo tratamento com, por exemplo, os conjugados de DM1-anticorpo anti-HER-3 ou de radioisótopo-anticorpo anti-HER-3, tem um nível menor de crescimento e metástase do tumor, quando comparado a um paciente ou animal de controle exibindo tumores e sofrendo tratamento com uma terapia alternativa. Os DM1-anticorpos de controle que podem ser usados em animais incluem os conjugados compreendendo o DM1 ligado aos anticorpos do mesmo isótipo dos anticorpos anti-HER-3 da invenção, porém mais especificamente, não tendo a capacidade de ligar-se ao antígeno HER-3 de tumor. Os radioisótopo-anticorpos de controle que podem ser usados em testes com animais incluem os conjugados compreendendo radioisótopo ligado a anticorpos do mesmo isótipo dos anticorpos anti-HER-3 da invenção, porém mais especificamente, não tendo a capacidade de ligar-se ao antígeno HER-3 de tumor. Observação: os conjugados de controle não seriam administrados aos seres humanos.

COMENTÁRIOS GERAIS

O relatório descritivo escrito precedente é considerado ser suficiente para capacitar alguém versado na técnica de praticar a invenção. A presente invenção não é para ser limitada no escopo pela construção depositada, visto que a modalidade depositada é pretendida como uma ilustração individual de certos objetivos da invenção e quaisquer construções que se-

jam funcionalmente equivalentes estão dentro do escopo desta invenção. O depósito de material aqui não constitui uma admissão que a descrição escrita aqui contida é inadequada para capacitar a prática de qualquer objetivo da invenção, incluindo o seu melhor modo, não é para ser interpretado como limitando o escopo das reivindicações às ilustrações específicas que representa.

A descrição e os Exemplos precedentes detalham certas modalidades preferidas da invenção e descrevem o melhor modo contemplado pelos inventores. Será apreciado, entretanto, que não importa o quanto detalhado o precedente possa aparecer no texto, a invenção pode ser praticada em muitos modos e a invenção não deve ser interpretada de acordo com as reivindicações em anexo e quaisquer seus equivalentes.

Além disso, a não ser que de outro modo definido, os termos científicos e técnicos usados em conexão com a presente invenção terão os significados que são comumente entendidos por aqueles de habilidade comum na técnica. Ademais, a não ser que de outro modo requerido pelo contexto, os termos singulares incluirão as pluralidades e os termos plurais incluirão o singular. Geralmente, as nomenclaturas utilizadas em conexão com, e as técnicas de, cultura de células e tecidos, biologia molecular, e química e hibridização de oligo- ou polinucleotídeos descritos neste documento, são aquelas bem conhecidas e comumente usadas na técnica. As técnicas padrões são usadas para DNA recombinante, síntese de oligonucleotídeos, e cultura e transformação de tecido (p.ex., eletroporação, lipofecção). As reações enzimáticas e as técnicas de purificação são efetuadas de acordo com as especificações do fabricante ou como comumente efetuadas na técnica ou como descritas neste documento. As técnicas e os procedimentos precedentes são geralmente efetuados de acordo com métodos convencionais, bastante conhecidos na técnica, e conforme descritos em diversas referências gerais e mais específicas que são citadas e discutidas por todo o presente relatório descritivo. Ver, p.ex., Sambrook e col., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* (3^a ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (2001)), que é incorporado neste documento por referên-

cia. As nomenclaturas utilizadas em conexão com, e os procedimentos e técnicas de laboratório de, química analítica, química orgânica sintética, e química medicinal e farmacêutica descritas neste documento são aquelas bastante conhecidas e comumente usadas na técnica. As técnicas padrões são usadas para as sínteses químicas, as análises químicas, a preparação farmacêutica, a formulação, e a distribuição, e o tratamento de pacientes.

INCORPORAÇÃO POR REFERÊNCIA

Todas as referências citadas neste documento, incluindo as patentes, os pedidos de patentes, os documentos, os livros-textos, e similares, incluindo as referências citadas neles, são, pelo presente, incorporadas neste documento por referência em sua totalidade.

LISTAGEM DE SEQUÊNCIA

<110> U 3 Pharma AG
Amgen Inc.

<120> **ANTICORPOS DIRIGIDOS PARA O HER-3 E SEUS USOS**

<130> 33091P-WO

<140> PCT/EP2006/012632

<141> 2006-12-29

<150> US60/755103

<151> 2005-12-30

<160> 582

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1

<211> 342

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> Anticorpo

<400> 1

gaggtgcagc tgggtggagtc tggaggaggc ttgatccagc ctgggggggct cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggggt caccgtcagt agcaactaca tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggattg ggtctcagtt atttatagcg gtggtagcac atactacgca 180

gactccgtga agggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac gctgtatctt 240

caaatgaaca gcctgagagc cgaggacacg gccgtgtatt actgtgagag agggcagtg 300

ctggacgtct ggggccaaagg gaccacgggc accgtctcct ca 342

<210> 2

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Anticorpo

<400> 2

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

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

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

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

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

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

Arg Gly Gln Trp Leu Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
100 105 110

Ser Ser

<210> 3
<211> 336
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> Anticorpo

<400> 3
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtcaagtca gagcctcctg catagtaatg gatacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga ggccagggca gtctccacaa ctctgttct atttgggttt tcatcggggcc 180
tccgggggtcc ctgacagggt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttgggtt tattactgca ggcaagctct acaaactccg 300
ctcactttcg gccgagggac caaggtggag atcaaa 336

<210> 4
<211> 112
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Anticorpo

<400> 4

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

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

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

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

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

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

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

<210> 5
<211> 374
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> Anticorpo

<400> 5
cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
acctgtactg tctctggtgg ctccatcagc agtggtggtt actactggag ctggatccgc 120
cagcaccagc ggaagggcct ggagtggatt gggtacatct attccagtgg gagcacctac 180
tacaaccgt ccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240
tcctgaagc tgagctctgt gactgccgag gacacggcag tgtattactg tgcgagagat 300
agggaactgg aactttacta ctactactac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cctc 374

<210> 6
<211> 124
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Anticorpo

<400> 6

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

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

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Asp Arg Glu Leu Glu Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met
 100 105 110

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

<210> 7
 <211> 336
 <212> DNA
 <213> Artificial

<220>
 <223> Anticorpo

<400> 7
 gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
 atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg tatagtaatg gatacaacta tttggattgg 120
 tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
 tccgggggtcc ctgacagggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
 agcagagtgg aggctgagga tgttgggatt tattactgca tgcaagctct acaaactccg 300
 ctcactttcg gccggaggac caaggtggag atcaaa 336

<210> 8
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Anticorpo

<400> 8

Asp Ile Val¹⁰ Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

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

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

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ile Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
 85 90 95

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

<210> 9
 <211> 357
 <212> DNA
 <213> Artificial

<220>
 <223> Anticorpo

<400> 9
 cagatcacct tgaaggagtc tggctctacg ctggtgaaac ccacacagac cctcacgctg 60
 acctgcacct tctctgggtt ctcaactcagc actagtggag tgggtgtggg ctggatccgt 120
 cagccccag gaaaggccct ggactggctt gcactcattt attggaatga tgataagcgc 180
 tacagcccat ctctgaagag caggctcacc atcaccaagg acacctcaa aaaccaggtg 240
 gtccttaciaa tgaccaacat ggatcttctg gacacagcca catattactg tgtacacaga 300
 gacgaagttc gagggtttga ctactggggc cagggaaacc tggtcaccgt ctctca 357

<210> 10
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Anticorpo

<400> 10

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

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

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

Trp Leu Ala Leu Ile Tyr Trp Asn Asp Asp Lys Arg Tyr Ser Pro Ser
 50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
 65 70 75 80

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Leu Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
 85 90 95

Cys Val His Arg Asp Glu Val Arg Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 11

<211> 336
 <212> DNA
 <213> Artificial

<220>
 <223> Anticorpo

<400> 11
 gatgttgatga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc 60
 atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta tacagtgatg gatacaccta cttgcattgg 120
 tttcagcaga ggccaggcca atctccaagg cgccttattt ataaggtttc taactgggac 180
 tctgggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaatc 240
 agcaggggtgg aggctgagga tgttgggggtt tattactgca tgcaaggtgc aactggccg 300
 atcaccttcg gccaaaggac acgactggag attaaa 336

<210> 12
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Anticorpo

<400> 12
 Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
 1 5 10 15
 Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser
 20 25 30
 Asp Gly Tyr Thr Tyr Leu His Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
 35 40 45
 Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Trp Asp Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly
 85 90 95
 Ala His Trp Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 13
 <211> 374
 <212> DNA
 <213> Artificial

<220>
 <223> Anticorpo

<400> 13
 caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
 acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtgggtgggt actactggag ctggatccgc 120
 cagcaccag ggaagggcct ggagtggatt ggtacatct attacagtgg gagcacctac 180
 tacaaccgt cctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240
 tcctgaagc tgagctctgt gactgccgag gacacggcgc tgtatttctg tgcgagagat 300
 cggaacttg agggttactc caactactac ggtgtggacg tctggggcca agggaccacg 360
 gtcaccgtct cctc 374

<210> 14
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Anticorpo

<400> 14

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
 20 25 30

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

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
 65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe
 85 90 95

Cys Ala Arg Asp Arg Glu Leu Glu Gly Tyr Ser Asn Tyr Tyr Gly Val
 100 105 110

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

<210> 15
 <211> 321
 <212> DNA
 <213> Artificial

<220>
 <223> Anticorpo

<400> 15

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc gggcaagtca ggccattagc aactatttaa attggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttatta ctgtcaacag aataatagtc tcccgatcac cttcggccaa 300
 gggacacgac tggagattaa a 321

<210> 16
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Anticorpo

<400> 16

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

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

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

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

<210> 17
 <211> 354
 <212> DNA
 <213> Artificial

<220>
 <223> Anticorpo

<400> 17

gaggtgcagc tgggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc cgggggagtc tctgaagatc 60
 tcctgtaagg gttctggata cagctttacc agctactgga tcggctgggt gcgccagatg 120
 cccgggaaag gcctggagtg gatggggatc atctatcctg gtgactctga taccagatac 180
 agcccgtcct tccaaggcca ggtcaccatc tcagccgaca agtccatcag caccgcctac 240

ctgcagtgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatgt attactgtgc gagacatgaa 300
 aactacgggtg actacaacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 18
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Anticorpo

<400> 18

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30

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

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

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

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg His Glu Asn Tyr Gly Asp Tyr Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 19
 <211> 321
 <212> DNA
 <213> Artificial

<220>
 <223> Anticorpo

<400> 19

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtcggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc gggcaagtca gagcattcgc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcttcagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
 gaagattttg cactttactg ctgtcaacag agtaacgggt ccccgctcac tttcggcgga 300

gggaccaagg tggagatcaa a

321

<210> 20
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Anticorpo

<400> 20

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

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

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

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 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 Leu Tyr Cys Cys Gln Gln Ser Asn Gly Ser Pro Leu
 85 90 95

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

<210> 21
 <211> 380
 <212> DNA
 <213> Artificial

<220>
 <223> Anticorpo

<400> 21

cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
 acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtgggtggtt actactggag ctggatccgc 120
 cagcaccocag ggaagggcct ggagtggatt gggtacatct attacagtgg gagcacctac 180
 tacaaccogt ccctcaggag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240
 tccctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagat 300
 agagagagag agtgggatga ttacggtgac cccaaggta tggacgtctg gggccaaggg 360
 accacgggtca ccgtctcctc 380

<210> 22
 <211> 126

<212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Anticorpo

<400> 22

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
 20 25 30

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

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60

Leu Arg Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
 65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 85 90 95

Cys Ala Arg Asp Arg Glu Arg Glu Trp Asp Asp Tyr Gly Asp Pro Gln
 100 105 110

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

<210> 23
 <211> 321
 <212> DNA
 <213> Artificial

<220>
 <223> Anticorpo

<400> 23

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttac attggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagctcct gatccatgct gcatccagtt tacaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagtag tctgcaacct 240
 gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta acccgctcac tttcggcgga 300
 gggaccaagg tggagatcca a 321

<210> 24
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>

<223> Anticorpo

<400> 24

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

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

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

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

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

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

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

<210> 25

<211> 354

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> Anticorpo

<400> 25

gaggtgcagc tgggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccgggggagtc tctgaagatc 60
 tcctgtaagg gttctggata cagctttacc agctactgga tcggctgggt gcgccagatg 120
 cccgggaaag gcctggagtg gatggggatc atctggcctg gtgactctga taccatatac 180
 agcccgtcct tccaaggcca ggtcaccatc tcagccgaca agtccatcag caccgcctac 240
 ctgcagtgga gcagcctgaa ggctcggac accgccatgt attactgtgc gagacatgaa 300
 aactacggtg actacaacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 26

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Anticorpo

<400> 26

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Ile Ile Trp Pro Gly Asp Ser Asp Thr Ile Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

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

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg His Glu Asn Tyr Gly Asp Tyr Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 27
<211> 321
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> Anticorpo

<400> 27
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtgggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattcga agttatttaa attggtatca gcagaaaccg 120
gggaatgccc ctaaactcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg cactttacta ctgtcaacag agtatcagtt ccccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 28
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Anticorpo

<400> 28

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Arg Ser Tyr

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

<210> 29
 <211> 374
 <212> DNA
 <213> Artificial

<220>
 <223> Anticorpo

<400> 29
 caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctggata caccttcacc agttatgata tcaactgggt gcgacaggcc 120
 actggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atgaacccta acagtgggtga cactggctat 180
 gcacaggtgt tccagggcag agtcaccatg acctggaaca cctccataag cacagcctac 240
 atggaactga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagatttggg 300
 gatctcccgat atgactacag ttactacgaa tggttcgacc cctggggcca gggaaccctg 360
 gtcaccgtct cctc 374

<210> 30
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Anticorpo

<400> 30

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

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

Asp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly Asp Thr Gly Tyr Ala Gln Val Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Phe Gly Asp Leu Pro Tyr Asp Tyr Ser Tyr Tyr Glu Trp Phe
100 105 110

Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
115 120

<210> 31
<211> 321
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> Anticorpo

<400> 31
gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagcca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagagacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgca gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagtg gcagtgatc tgggacagat ttcactetca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta ccccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 32
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Anticorpo

<400> 32

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

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

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

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50

55

60

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

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

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

<210> 33

<211> 386

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> Anticorpo

<400> 33

caggtacagc tgcagcagtc aggtccagga ctggtgaagc cctcgcagac cctctcactc 60

acctgtgccca tctccgggga cagtgtctct agcaacagtg ctgcttgga ctggatcagg 120

cagtccccat cgagaggcct tgagtggctg ggaaggacat actacaggtc caagtggat 180

aatgattatg cagtatctgt gaaaagtcga ataaccatca acccagacac atccaagaac 240

cagttctccc tgcagctgaa ctctgtgact cccgaggaca cggctgtgta ttactgtgca 300

agagatctct acgatttttg gagtgggtat ccctactact acggtatgga cgtctggggc 360

caagggacca cggtcaccgt ctctc 386

<210> 34

<211> 128

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Anticorpo

<400> 34

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

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

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

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

Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn
65 70 75 80

Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Leu Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Pro Tyr
100 105 110

Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115 120 125

<210> 35
<211> 383
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> Anticorpo

<400> 35
caggtacagc tgcagcagtc aggtccagga ctggtgaagc cctcgcagac cctctcactc 60
acctgtgcca tctccgggga cagtgtctct agcaacagtg ctgcttgga ctggatcagg 120
cagtcccat cgagaggcct tgagtggctg ggaaggacat actacaggtc caagtggat 180
aatgattatg cagtatctgt gaaaagtga ataaccatca acccagacac atccaagaac 240
cagttctccc tgcagctgaa ctctgtgact cccgaggaca cggctgtgta ttactgtgca 300
agagattact atggttcggg gagtttctac tactactacg gtatggacgt ctggggccaa 360
gggaccacgg tcaccgtctc ctc 383

<210> 36
<211> 127
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Anticorpo

<400> 36

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

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

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

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

Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn
65 70 75 80

Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Phe Tyr Tyr Tyr
100 105 110

Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115 120 125

<210> 37
<211> 321
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> Anticorpo

<400> 37
gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaaggtect gatctatgct gcatccaatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactetca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta cccctcggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 38
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Anticorpo

<400> 38

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

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

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

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

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

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

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

<210> 39
<211> 371
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> Anticorpo

<400> 39
cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt agttactact ggagctggat ccggcagccc 120
gccgggaagg gactggagtg gattgggcat atctatacca gtgggagcac caactacaac 180
ccctccctca agagtcgagt caccatgtca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240
aagctgagct ctgtgaccgc cgcggacacg gccgtgtatt actgtgagag agaagcgatt 300
tttggagtgg gccctacta ctactacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360
accgtctcct c 371

<210> 40
<211> 123
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Anticorpo

<400> 40

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

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

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

Gly His Ile Tyr Thr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Met Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

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

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

<210> 41
<211> 377
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> Anticorpo

<400> 41
caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg ctcttgata caccttcacc ggctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagt gatgggatgg atcaacccta atattgggtg cacaaactgt 180
gcacagaagt ttcagggcag ggtcaccatg accagggaca cgtccatcag cacagcctac 240
atggagctga gcaggctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagaggggga 300
cggtatagca gcagctggtc ctactactac tacggtatgg acgtctgggg ccaagggacc 360
acggtcacccg tctctc 377

<210> 42
<211> 125
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Anticorpo

<400> 42

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 43
 <211> 336
 <212> DNA
 <213> Artificial

<220>
 <223> Anticorpo

<400> 43
 gatattctga tgaccagac tccactctct ctgtccgtca ccctggaca gccggcctcc 60
 atctcctgca agtctagtca gagcctcctg cttagtgatg gagggaccta tttgtattgg 120
 tacctgcaga agccaggcca gcctccacag ctctgatct atgaagtctt caaccggctc 180
 tctggagtgc cagataggtt cagtggcagc gggtcaggga cagatttcac actgaaaatc 240
 agccgggtgg aggctgagga tgttgggggtt tattactgca tgcaaagtat gcagcttccg 300
 atcaccttcg gccaaaggac acgactggaa attaaa 336

<210> 44
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Anticorpo

<400> 44

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Leu Ser
 20 25 30

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

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

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

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

Met Gln Leu Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 45
 <211> 380
 <212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> Anticorpo

<400> 45

```

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc      60
acctgcactg tctctgggtg ctccgtcagc agtggtggtt actactggag ctggatccgg      120
cagccccagc ggaagggact ggagtggatt gggatatctt attacagtgg gagcaccaac      180
tacaaccctt cctcaagag tcgagtcacc atatcagtag acacgtccaa gaaccagttc      240
tccttgaagc tgagctctgt gaccgtgcg  gacacggccg tgtattactg tgcgagaggg      300
ggggacagta actacgagga ttactactac tactacggta tggacgtctg gggccaaggg      360
accacggtca ccgtctcctc                                     380

```

<210> 46

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Anticorpo

<400> 46

```

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

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

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

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser
50          55          60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65          70          75          80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85          90          95

Cys Ala Arg Gly Gly Asp Ser Asn Tyr Glu Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr
100         105         110

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

```

<210> 47

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> Anticorpo

<400> 47

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc atctatttac attggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagctctt gatctctgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccgtca 180
 aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagaag tctgcaacct 240
 gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacactt ccccgatcac cttcggccaa 300
 gggacacgac tggagattaa a 321

<210> 48

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Anticorpo

<400> 48

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

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

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

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

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

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

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

<210> 49

<211> 380

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> Anticorpo

<400> 49

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt agttactact ggagctggat cgggcagccc 120
 ccagggaagg gactggagtg gattgggtat atctattaca gtgggagcac caactacaac 180
 ccctccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagcacca gttctccctg 240
 aagctgagct ctgtgaccgc tgcggacacg gccgtgtatt actgtgagag agattcgagt 300
 tactatgata gtagtggtta ttacttatac tactacgcta tggacgtctg gggccaaggg 360
 accacgggtca ccgtctcctc 380

<210> 50
 <211> 126
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Anticorpo

<400> 50

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

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

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

Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
 50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys His Gln Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95

Arg Asp Ser Ser Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Leu Tyr Tyr Tyr
 100 105 110

Ala Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
 115 120 125

<210> 51
 <211> 339
 <212> DNA
 <213> Artificial

<220>
 <223> Anticorpo

<400> 51

gacatcgtga tgaccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60
 atcaactgca agtccagcca gagtgtttta tacagctcca acaataagaa ctacttagct 120

tgggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aagctgctca tttcctgggc atctaccogg 180
 gaatccggggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240
 atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcagcaata ttatactact 300
 cctctcactt tcggccctgg gaccaaagtg gatatcaaa 339

<210> 52
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Anticorpo

<400> 52

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

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

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

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Ser Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 65 70 75 80

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

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

Lys

<210> 53
 <211> 357
 <212> DNA
 <213> Artificial

<220>
 <223> Anticorpo

<400> 53

gaggtgcaac tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt atctatagca tgaactgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtttcatatc attagtagta gtagtagtac catatactac 180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa ctactgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agacgaggac acggtgtgt attactgtgc gagagatagg 300
 ggtgacttcg atgcttttga tatctggggc caagggacaa tggtcaccgt ctcttca 357

<210> 54
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Anticorpo

<400> 54

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

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

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

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

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

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

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

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 55
 <211> 321
 <212> DNA
 <213> Artificial

<220>
 <223> Anticorpo

<400> 55

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc aggcgagtca ggacattacc aactatttga attggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagctcct gatctacgat gcatccaatt tggaaacagg ggtcccatca 180
 aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat tttactttca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gaagatattg caacatataa ctgtcaacag tgtgaaaatt tcccgatcac cttcggccaa 300

gggacacgac tggagattaa a

321

<210> 56
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Anticorpo

<400> 56

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

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

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

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

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

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

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

<210> 57
 <211> 336
 <212> DNA
 <213> Artificial

<220>
 <223> Anticorpo

<400> 57

gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
 atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg tatagtaatg gatacaagta tttggattgg 120
 tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
 tccgggggtcc ctgacagggt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
 agcagagtgg aggctgagga tgttgggggt tattattgca tgcaggctct acaaaactccg 300
 atcaccttcg gccaaaggac acgactggag attaaa 336

<210> 58
 <211> 112
 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Anticorpo

<400> 58

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

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

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

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

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

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

Leu Gln Thr Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 59

<211> 374

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> Anticorpo

<400> 59

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccgtcagc agtgggtggtt actactggaa ctggatccgg 120

cagccccag ggaagggact ggagtggatt gggatatatca attacagtgg gagcaccaac 180

tacaaccct cctcaagag tcgagtcacc atatcagtag acacgtcaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgctgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagat 300

cgagaactgg aactttacta ctactactac ggtatggagc tctggggcca agggaccacg 360

gtcaccgtct cctc 374

<210> 60

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Anticorpo

<400> 60

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

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

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

Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
 65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 85 90 95

Cys Ala Arg Asp Arg Glu Leu Glu Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met
 100 105 110

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

<210> 61

<211> 374

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> Anticorpo

<400> 61

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttctgagac cctgtccctc 60

acctgcaactg tctctggtgg ctccgtcagc agtggtggtt actactggaa ctggatccgg 120

cagccccag ggaagggact ggagtggatt gggtatatca attacagtgg gagcaccaac 180

tacaaccct cctcaagag tcgagtcacc atatcagtag acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgctgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagat 300

cgagaactgg aactttacta ctactactac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360

gtcaccgtct cctc 374

<210> 62

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Anticorpo

<400> 62

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

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

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

Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Asp Arg Glu Leu Glu Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met
100 105 110

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

<210> 63
<211> 336
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> Anticorpo

<400> 63
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctctctgca ggtctagtca gagcctctctg tatagtaatg gatacaagta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctcatgatct atttgggttc taatcggggcc 180
tccgggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttgggggtt tattattgca tgcaggctct acaaactccg 300
atcaccttcg gccaaaggac acgactggag attaaa 336

<210> 64
<211> 112
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Anticorpo

<400> 64

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

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

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

Pro Gln Leu Met Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

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

Leu Gln Thr Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 65
<211> 363
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> Anticorpo

<400> 65
caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagcagct 300
cgccttgact actactacgg tatggacgtc tggggccaag ggaccacggt caccgtctcc 360
tca 363

<210> 66
<211> 121
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Anticorpo

<400> 66

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

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

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

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

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

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

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

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 67
 <211> 321
 <212> DNA
 <213> Artificial

<220>
 <223> Anticorpo

<400> 67
 gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtctcc 60
 atcacttgcc gggcaagtca gagcattaac agctatttaa attggtttca gcagaagcca 120
 gggaaagccc ctcagctcct gatctttggt gcatccggtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcaacag tctgcaacct 240
 gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagtt ccccgctcac cttcggccaa 300
 gggacacgac tggagattaa a 321

<210> 68
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Anticorpo

<400> 68

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

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

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

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

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

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

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

<210> 69
<211> 351
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> Anticorpo

<400> 69
caggtgcagc tacagcagtg gggcgcagga ctgttgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcgctg tctatggtgg gtccttcagt ggttactact ggagctggat cgcagagccc 120
ccagggaagg ggctggagtg gattggggaa atcaatcata gtggaagcac caactacaac 180
ccgtccctca agagtcgagt caccatatca gtagaaacgt ccaagaacca gttctccctg 240
aagctgagct ctgtgaccgc cgcggacacg gctgtgtatt actgtgagag agataagtgg 300
acctgggtact tcgatctctg gggccgtggc accctgggtca ctgtctcctc a 351

<210> 70
<211> 117
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Anticorpo

<400> 70

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

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

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

Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Glu Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu

[illegible]

```
<210> 71
<211> 339
<212> DNA
<213> Artificial
```

<220>
<223> Anticorpo

[illegible]

```
<210> 72
<211> 113
<212> PRT
<213> Artificial
```

<220>
<223> Anticorpo

<400> 72

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

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

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

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

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

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

Lys

<210> 73
 <211> 374
 <212> DNA
 <213> Artificial

<220>
 <223> Anticorpo

<400> 73
 caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
 acctgcactg tctctgggtg ctccatcagc agtgggtggtt actactggag ctggatccgc 120
 cagcaccag ggaagggcct ggagtggatg gggaacatct attacagtgg gagcacctac 180
 tacaaccgt cctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctga gaaccagttc 240
 tccctgaagc tgaactctgt gactgccgcg gacacggccg tatattactg tgcgagaggg 300
 ggaactggaa ccaattacta ctactactac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360
 gtcaccgtct cctc 374

<210> 74
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Anticorpo

<400> 74

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
 20 25 30

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

Trp Met Gly Asn Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Glu Asn Gln Phe
 65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

85

90

95

Cys Ala Arg Gly Gly Thr Gly Thr Asn Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met
 100 105 110

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

<210> 75
 <211> 324
 <212> DNA
 <213> Artificial

<220>
 <223> Anticorpo

<400> 75
 gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120
 cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcacca gctgggccac tggcatccca 180
 aacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
 cctgaagatt ttgcagtgtg ttactgtcag cagtatggta gctcaccgct cactttcggc 300
 ggagggacca aggtggagat caaa 324

<210> 76
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Anticorpo

<400> 76

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

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

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

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

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

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

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

<210> 77
<211> 377
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> Anticorpo

<400> 77
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctgggtgt ctccatcagc agtgggtggtt actactggag ctggatccgc 120
cagcaccagc ggatgggcct ggagtggatt gggtagatct attacagtgg gagcacctac 180
tacaacccgt cctcaagag tcgagtcacc atatcagaag acacgtctaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgagctctgt gactgcccgc gacacggccg tgtattactg tgcgagagat 300
tccgagtcgc agtatagcag ctctgtgaac tacggtatgg acgtctgggg ccaagggacc 360
acggtcaccg tctcctc 377

<210> 78
<211> 125
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Anticorpo

<400> 78

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Met Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Glu Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Asp Ser Glu Ser Glu Tyr Ser Ser Ser Ser Asn Tyr Gly
100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser

115

120

125

<210> 79
 <211> 377
 <212> DNA
 <213> Artificial

<220>
 <223> Anticorpo

<400> 79
 cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
 acctgcactg tctctggtgt ctccatcagc agtggtgggtt actactggag ctggatccgc 120
 cagcaccocag ggatgggcct ggagtggatt ggtacatct attacagtgg gagcacctac 180
 tacaaccogt ccctcaagag tcgagtcacc atatcagaag acacgtctaa gaaccagttc 240
 tcctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagat 300
 tccgagtccg agtatagcag ctcgtcgaac tacggtatgg acgtctgggg ccaagggacc 360
 acggtcacgc tctcctc 377

<210> 80
 <211> 125
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Anticorpo

<400> 80

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Ile Ser Ser Gly
 20 25 30

Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Met Gly Leu Glu
 35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Glu Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
 65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 85 90 95

Cys Ala Arg Asp Ser Glu Ser Glu Tyr Ser Ser Ser Ser Asn Tyr Gly
 100 105 110

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

<210> 81
 <211> 321
 <212> DNA
 <213> Artificial

<220>
 <223> Anticorpo

<400> 81
 gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagaatcacc 60
 atcacttgcc gggcaagtca gaccattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaggtgg ggtcccatca 180
 aggttcagtg gcagtgtatc tgggacagat ttcacctca ccgtcagcag tctgcaacct 240
 gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta acccgctcac tttcggcgga 300
 gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 82
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Anticorpo

<400> 82

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

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

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

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

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

<210> 83
 <211> 371
 <212> DNA
 <213> Artificial

<220>

<223> Anticorpo

<400> 83

gaggtgcagc tgggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc 60
 tcctgtaagg gttctggata cagttttacc agctactgga tcggctgggt gcgccagatg 120
 cccgggaaag gcctggagtg gatggggatc atctatcctg gtgactctga taccagatac 180
 agcccgtcct tccaaggcca ggtcaccatg tcagccgaca agtccatcag taccgcctac 240
 ctgcagctga gcagccatga aggcctcgga caccgccatg tattactgtg cgagacagat 300
 ggctggaaac tacgtacatc acgggtgatc gagacgtcct ggggccaagg gaccacggtc 360
 accgtctcct c 371

<210> 84

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Anticorpo

<400> 84

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30

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

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

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

Leu Gln Leu Ser Ser His Glu Gly Leu Gly His Arg His Val Leu Leu
 85 90 95

Cys Glu Thr Asp Gly Trp Lys Leu Arg Thr Ser Arg Val Ile Glu Thr
 100 105 110

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

<210> 85

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> Anticorpo

<400> 85
 gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtc gagtggtatc agcatctact tagcctggta ccagcagaaa 120
 cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
 gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
 cctgaagatt ttgcagtgtg ttactgtcag cagtatggta gctcaccgtg cagttttggc 300
 caggggacca aactggagat caaa 324

<210> 86
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Anticorpo

<400> 86

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

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

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

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

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

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

Cys Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 87
 <211> 366
 <212> DNA
 <213> Artificial

<220>
 <223> Anticorpo

<400> 87
 caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
 acctgcactg tctctgggtg ctccatcagc agtgggtgatt actactggag ctggatccgc 120

cagcaccag ggaagggcct ggagtggatt gggtagatct attacagtgg gagcacctac 180
 tacaaccgt ccctcaggag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240
 tcctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagcg 300
 gattacgatt tttggagtgg ttattttgac tactggggcc agggaaccct ggtcaccgtc 360
 tcctca 366

<210> 88
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Anticorpo

<400> 88

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
 20 25 30

Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60

Leu Arg Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
 65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 85 90 95

Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 89
 <211> 322
 <212> DNA
 <213> Artificial

<220>
 <223> Anticorpo

<400> 89

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggatatca gcagatacct 120
 gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcaacag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatgggt acccgtggac gttcggccaa 300
 gggaccaagg tggaaatcaa ac 322

<210> 90
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Anticorpo

<400> 90

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

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

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

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

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

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

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

<210> 91
 <211> 366
 <212> DNA
 <213> Artificial

<220>
 <223> Anticorpo

<400> 91

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
 acctgcactg tctctggttg ctccatcagc agtgggtgatt actactggag ctggatccgc 120
 cagcaccagc ggaagggcct ggagtggatt ggatacatct attacagtgg gagcacctac 180
 tacaaccgt ccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240
 tccctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagcg 300
 gattacgatt tttggagtgg ttattttgac tactggggcc agggaaacct ggtcacgcgc 360

tcctca

366

<210> 92
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Anticorpo

<400> 92

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
 20 25 30

Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
 65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 85 90 95

Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 93
 <211> 322
 <212> DNA
 <213> Artificial

<220>
 <223> Anticorpo

<400> 93

gattccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc gggcaagtca ggacattcga aatgatttag gctggtatcg gcagaaacct 120
 gggaaagccc ctaagcgccg gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttactctca caatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt acccgtggac gttcggccaa 300
 gggaccaagg tggaatcaa ac 322

<210> 94
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Anticorpo

<400> 94

Asp Phe 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 Arg Asn Asp
 20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 95
 <211> 366
 <212> DNA
 <213> Artificial

<220>
 <223> Anticorpo

<400> 95

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
 acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtgggtgatt actactggag ctggatccgc 120
 cagcaccag ggaagggcct ggagtggatt ggatacatct attacagtgg gagcacctac 180
 tacaaccogt ccctcaagag tcgagttacc atatcaatag acacgtctaa gaaccagttc 240
 tcctgaagc tgagctctgt gactgccgag gacacggccg tgtattactg tgcgagagcg 300
 gattacgatt tttggaatgg ttattttgac tactggggcc agggaaccct ggtcaccgtc 360
 tcctca 366

<210> 96
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>

<223> Anticorpo

<400> 96

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
 20 25 30

Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Ile Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
 65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 85 90 95

Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 97

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> Anticorpo

<400> 97

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggacattaga aatgatttag gctggtatcg gcagaaacct 120

gggaaagccc ctaagcgct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt acccgtggac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 98

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Anticorpo

<400> 98

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 Arg Asn Asp
 20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 99

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> Anticorpo

<400> 99

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc ctacacagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtggtgatt actactggag ctggatccgc 120

cagcaccag ggaagggcct ggagtggatt ggttacatct attacagtgg gagcacctac 180

tacaaccgt ccctcaagag togacttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240

tcctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagca 300

gattacgatt tttggagtgg ttactttgac tactggggcc agggaaacct ggtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 100

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Anticorpo

<400> 100

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 101
<211> 321
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> Anticorpo

<400> 101
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggatatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataataatt acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 102
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Anticorpo

<400> 102

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

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

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

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

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

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

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

<210> 103
 <211> 366
 <212> DNA
 <213> Artificial

<220>
 <223> Anticorpo

<400> 103
 caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
 acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt agtgggtgatt actactggag ctggatccgc 120
 cagcaccag ggaagggcct ggagtggatt gggtacatct attacagtgg gagcacctac 180
 tacaaccgt cctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240
 tccctgaagt tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagcc 300
 gattacgatt tttggagtgg ttattttgac tactggggcc agggaaacct ggtcaccgtc 360
 tcctca 366

<210> 104
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Anticorpo

<400> 104

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
 20 25 30

Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 105
<211> 321
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> Anticorpo

<400> 105
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataataatt acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 106
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Anticorpo

<400> 106

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

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

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

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

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

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

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

<210> 107
<211> 351
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> Anticorpo

<400> 107
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtgggtggtt actactggag ctggatccgc 120
cagcaccagc ggaagggcct ggagtggatt gggtagatct attacagtgg gagcacctac 180
tacaaccogt ccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagag 300
gacgacggta tggacgtctg gggccaaggg accacgggtca ccgtctcctc a 351

<210> 108
<211> 117
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Anticorpo

<400> 108

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

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

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

85

90

95

Cys Ala Arg Glu Asp Asp Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr
 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 109
 <211> 336
 <212> DNA
 <213> Artificial

<220>
 <223> Anticorpo

<400> 109
 gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
 atttcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtaatg gatacaacta tttggaatgg 120
 tacctgcaga agccagggca gtccccacag ttcattgattt atttggggtc taatcggggc 180
 tccgggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
 agcagagtgg aggctgagga tgttgggggtt tattactgca tgcaagctct acaaactccg 300
 atcaccttgc gccaaaggac acgactggag attaaa 336

<210> 110
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Anticorpo

<400> 110

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

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

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

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

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

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

Leu Gln Thr Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 111
 <211> 366
 <212> DNA
 <213> Artificial

<220>
 <223> Anticorpo

<400> 111
 caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
 acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtggtgatt actactggag ctggatccgc 120
 cagtaccacag ggaagggcct ggagtggatt gggtagatct attacagtgg gagcacctac 180
 tacaacccgt ccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240
 tccctgaagc tgaggtctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagcg 300
 gattacgatt tttggagtgg ttattttgac tactggggcc agggaaccct ggtcaccgtc 360
 tcctca 366

<210> 112
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Anticorpo

<400> 112

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
 20 25 30

Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Tyr Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
 65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Arg Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 85 90 95

Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

120

<210> 113
 <211> 322
 <212> DNA
 <213> Artificial

<220>
 <223> Anticorpo

<400> 113
 gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctgggatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcattccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatactt acccgtggac gttcggccaa 300
 gggaccaagg tggaaatcaa ac 322

<210> 114
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Anticorpo

<400> 114

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

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

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

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

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

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

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

<210> 115
 <211> 372
 <212> DNA
 <213> Artificial

<220>

<223> Anticorpo

<400> 115

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc ctcgggagac cctgtccctc 60
 acctgcactg tctctggtgg ctccgtcagc agtgggtggtt actactggag ctggatccgg 120
 cagccccag ggaagggact ggagtggatt ggtatatctt attacagtgg gagcaccaac 180
 tacaacctct cctcaagag tcgagtcacc atatcagtag acacgtccaa gaaccagttc 240
 tccctgaagc tgagctctgt gaccgtgctg gacacggccg tgtattactg tgcgagagat 300
 ggggacgtgg atacagctat ggtcgatgct ttgatatact ggggccaagg gacaatggtc 360
 accgtctcct ca 372

<210> 116

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Anticorpo

<400> 116

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

<210> 117

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> Anticorpo

<400> 117

gaaattgtat tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtca gagtttaagc ggcaactact tagcctggta ccagcagaag 120
 cctggccagg ctcccaggct catcatctgt ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
 gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcac aagactggag 240
 cctgaagatt ttgcagtgtg ttactgtcag cagtatgata ggtcaccgct cactttcggc 300
 ggagggacca aggtggagat caaa 324

<210> 118

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Anticorpo

<400> 118

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

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

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

Ile Cys Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60

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

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

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

<210> 119

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> Anticorpo

<400> 119

caggtgcagc tgcaggagtc gggccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
 acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtgggtgatt actactggag ctggatccgc 120

cagcaccag ggaagggcct ggagtggatt ggtacatct attacagtgg gaggacctac 180
 tacaaccgt ccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240
 tccctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagga 300
 gattacgatt tttggagtgg agagtttgac tactggggcc agggaaccct ggtcaccgtc 360
 tcctca 366

<210> 120
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Anticorpo

<400> 120

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
 20 25 30

Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
 65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 85 90 95

Cys Ala Arg Gly Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Glu Phe Asp Tyr Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 121
 <211> 386
 <212> DNA
 <213> Artificial

<220>
 <223> Anticorpo

<400> 121

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
 acctgcactg tctctgggtg ctccatcagc agtgggtggtt actactggag ctggatccgc 120

cagcaccag ggaagggcct ggagtggatt gggtacatct atgacagtgg gagcacctac 180
 tacaaccgt ccccaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240
 tccctgaagc tgaggtctgt gactgccgag gacacggcgc tgtattactg tgcgagagat 300
 caggggcagg acggatacag ctatgggttac ggctactact acggtatgga cgtctggggc 360
 caagggacca cggtcaccgt ctcctc 386

<210> 122
 <211> 128
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Anticorpo

<400> 122

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
 20 25 30

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

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Asp Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
 65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Arg Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 85 90 95

Cys Ala Arg Asp Gln Gly Gln Asp Gly Tyr Ser Tyr Gly Tyr Gly Tyr
 100 105 110

Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
 115 120 125

<210> 123
 <211> 321
 <212> DNA
 <213> Artificial

<220>
 <223> Anticorpo

<400> 123

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc aggcgagtca ggacattagc aattatttaa attggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaaactcct gatctacgtt gcatccaatt tggaaacagg ggtcccatca 180

aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat tttactttca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gaagatattg caacatatta ctgtcaacag tgtgataatc tccctctcac tttcggcgga 300
 gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 124
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Anticorpo

<400> 124

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

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

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

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

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

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

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

<210> 125
 <211> 365
 <212> DNA
 <213> Artificial

<220>
 <223> Anticorpo

<400> 125

cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
 acctgcactg tctctggtg ctccatcagc agtgggtgatt actactggag ctggatccgc 120
 cagcaccag ggaagggcct ggagtggatt ggatacatct attacagtgg gagcacctac 180
 tacaaccgt cctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240
 tccctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagcg 300
 gattacgatt tttggagtgg ttatcttgac tactggggcc agggaaccct ggtcaccgtc 360

tcctc

365

<210> 126
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Anticorpo

<400> 126

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
 20 25 30

Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
 65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 85 90 95

Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
 115 120

<210> 127
 <211> 322
 <212> DNA
 <213> Artificial

<220>
 <223> Anticorpo

<400> 127

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc gggcaagtca ggacattaga aatgatttag gctggtatcg gcagaaacct 120
 gggaaagccc ctaagcgct gatctatgct gcatcccggt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttactctca caatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt acccgtaggac gttcggccaa 300
 gggaccaagg tggaaatcaa ac 322

<210> 128
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Anticorpo

<400> 128

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 Arg Asn Asp
 20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 129
 <211> 366
 <212> DNA
 <213> Artificial

<220>
 <223> Anticorpo

<400> 129

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
 acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtggtgatt actactggag ctggatccgc 120
 cagcaccag ggaagggcct ggagtggatt ggttacatct attacagtgg gagcacctac 180
 tacaaccogt ccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240
 tcctgaagc tgagctctgt gactgccgag gacacggccg tgtattactg tgcgagagcc 300
 gattacgatt tttggagtgg ttattttgac tactggggcc agggaaacct gggtcacgctc 360
 tcctca 366

<210> 130
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>

<223> Anticorpo

<400> 130

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
 20 25 30

Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
 65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 85 90 95

Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 131

<211> 322

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> Anticorpo

<400> 131

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaaatgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttactctca caatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt acccgtggac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaatcaa ac 322

<210> 132

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Anticorpo

<400> 132

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

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

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

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

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

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

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

<210> 133

<211> 365

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> Anticorpo

<400> 133

cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtggtgatt actactggag ctggatccgc 120

cagcaccacag ggaagggcct ggagtggatt gggtacatct attacagtgg gagcacctac 180

tacaacccgt cctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagcg 300

gattacgatt tttggagtgg ttattttgac tactggggcc agggaaatcct ggtcaccgtc 360

tcctc 365

<210> 134

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Anticorpo

<400> 134

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Ile Leu Val Thr Val Ser
115 120

<210> 135
<211> 322
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> Anticorpo

<400> 135
gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagcgcct gatttatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactetca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa ac 322

<210> 136
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Anticorpo

<400> 136

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

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

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

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

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

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

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

<210> 137
<211> 366
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> Anticorpo

<400> 137
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt agtggtgatt actactggag ctggatccgc 120
cagcaccag ggaagggcct ggagtggatt gggtacatct attacagtgg gagcacctac 180
tacaaccgt ccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240
tcctgaagt tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagcc 300
gattacgatt tttggaatgg ttattttgac tactggggcc aggggaaccct gggtaccgtc 360
tcctca 366

<210> 138
<211> 122
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Anticorpo

<400> 138

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 139
<211> 321
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> Anticorpo

<400> 139
gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataataatt acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 140
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Anticorpo

<400> 140

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

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

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

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

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

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

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

<210> 141
<211> 366
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> Anticorpo

<400> 141
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtggtgatt actactggag ctggatccgc 120
cagcaccag ggaagggcct ggagtggatt gggtagatct attacagtgg gagcacctac 180
tacaaccgt cctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240
tcctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagcc 300
gattacgatt ttggagtgg ttattttgac tactggggcc aggaaccct ggtcaccgtc 360
tcctca 366

<210> 142
<211> 122
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Anticorpo

<400> 142

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 143
<211> 322
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> Anticorpo

<400> 143
gacatccagc tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaaatgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa ac 322

<210> 144
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Anticorpo

<400> 144

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

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

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

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

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

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

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

<210> 145
<211> 365
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> Anticorpo

<400> 145
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtggtgatt actactggag ctggatccgc 120
cagtaccag ggaagggcct ggagtggatt ggtacatct attacagtgg gagcacctac 180
tacaaccogt ccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgggctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtatttctg tgcgagagcc 300
gattacgatt tttggagtgg ttattttgac ttctggggcc agggaaccct ggtcaccgtc 360
tcctc 365

<210> 146
<211> 121
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Anticorpo

<400> 146

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Tyr Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Gly Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe
85 90 95

Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Phe Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
115 120

<210> 147
<211> 322
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> Anticorpo

<400> 147
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatgggt acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa ac 322

<210> 148
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Anticorpo

<400> 148

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

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

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

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

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

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

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

<210> 149
<211> 365

<212> DNA
 <213> Artificial

<220>
 <223> Anticorpo

<400> 149
 caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
 acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtgggtgatt actactggag ctggatccgc 120
 cagtacccag ggaagggcct ggagtggatt gggtagatct attacagtgg gagcacctac 180
 tacaaccgt cctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240
 tccctgaagc tgggctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtatttctg tgcgagagcc 300
 gattacgatt ttggagtggt ttattttgac ttctggggcc agggaaacct ggtcaccgtc 360
 tcttc 365

<210> 150
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Anticorpo

<400> 150

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
 20 25 30

Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Tyr Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
 65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Gly Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe
 85 90 95

Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Phe Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
 115 120

<210> 151
 <211> 322
 <212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> Anticorpo

<400> 151

```

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc      60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca      120
gggaaagccc ctaagcgct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca      180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct      240
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatgggt acccgtggac gttcggccaa      300
gggaccaagg tggaaatcaa ac                                              322

```

<210> 152

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Anticorpo

<400> 152

```

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

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

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

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

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

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

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

```

<210> 153

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> Anticorpo

<400> 153

```

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc      60

```

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt agtggtgatt actactggag ctggatccgc 120
 cagcaccag ggaagggcct ggagtggatt ggtacatct attacagtgg gagcacctac 180
 tacaaccogt cctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240
 tccctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagcg 300
 gattacgatt ttggagtgg ttattttgac tctggggcc agggaaccct ggtcaccgtc 360
 tcctca 366

<210> 154
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Anticorpo

<400> 154

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
 20 25 30

Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
 65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 85 90 95

Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Ser Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 155
 <211> 321
 <212> DNA
 <213> Artificial

<220>
 <223> Anticorpo

<400> 155

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagatacct 120
 gggaaagccc ctaagcgctt gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatgggt acccgtggac gttcggccaa 300
 gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 156
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Anticorpo

<400> 156

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

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

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

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

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

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

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

<210> 157
 <211> 366
 <212> DNA
 <213> Artificial

<220>
 <223> Anticorpo

<400> 157

caggttcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctgggta cacctttacc aactatggta tcagctgggt gcggcaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgctt acgatgggta cagaaactat 180
 gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgac cactgcctac 240
 atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagatggt 300

caagactacg gtgactacga ctactttgac tactggggcc aggggaaccct ggtcaccgtc 360
tcctca 366

<210> 158
<211> 122
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Anticorpo

<400> 158

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

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

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

Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asp Gly Tyr Arg Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
50 55 60

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

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

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

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 159
<211> 321
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> Anticorpo

<400> 159

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agttatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaacctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

agattcaggg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta ccccatcac cttcggccaa 300

gggacacgac tggagattaa a

321

<210> 160
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Anticorpo

<400> 160

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

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

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

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

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

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

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

<210> 161
 <211> 366
 <212> DNA
 <213> Artificial

<220>
 <223> Anticorpo

<400> 161

cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc ctttacagac cctgtccctc 60
 acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtggtgatt actactggag ctggatccgc 120
 cagcaccagc ggaagggcct ggagtggatt gggtagatct attacagtgg gaccacctac 180
 tacaaccogt ccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240
 gccctgaagc tgaactctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagcc 300
 gattacgatt tttggagtgg ttattttgac tactggggcc aggggaaccct ggtcaccgtc 360
 tcctca 366

<210> 162
 <211> 122

<212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Anticorpo

<400> 162

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
 20 25 30

Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Thr Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
 65 70 75 80

Ala Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 85 90 95

Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 163
 <211> 322
 <212> DNA
 <213> Artificial

<220>
 <223> Anticorpo

<400> 163

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc gggcaggtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctgagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttctctctca caatctccag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt acccgtggac gttcggccaa 300
 gggaccaagg tggaaatcaa ac 322

<210> 164
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>

<223> Anticorpo

<400> 164

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

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

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

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

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

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

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

<210> 165

<211> 369

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> Anticorpo

<400> 165

caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggaggggc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120
 ccaggaagg ggctggagtg ggtttcatat attagtagta gtggtataaa catataccac 180
 gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctactgtat 240
 ctgcaaataa acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagagaga 300
 tatagtggct acgacgaccc tgatggtttt gatattctggg gccaaaggac aatggtcacc 360
 gtctcttca 369

<210> 166

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Anticorpo

<400> 166

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Glu Arg Tyr Ser Gly Tyr Asp Asp Pro Asp Gly Phe Asp Ile
100 105 110

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

<210> 167
<211> 321
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> Anticorpo

<400> 167
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc aggcgagtca ggacattagc aactatttaa gttgggttca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatccacgat gcatccaatt tggaacagg ggtcccttca 180
aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat ttacttttca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagatatgg caacatatta ctgtcaacag tatgataatc ccccgtcag ttttgccag 300
gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 168
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Anticorpo

<400> 168

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

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

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

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

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

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

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

<210> 169
<211> 366
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> Anticorpo

<400> 169
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtggttatt actactggag ctggatccgc 120
cagcaccag ggaagggcct ggagtggatt ggtacatct attacagtgg gaccacctac 180
tacaatccgt ccttcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240
tcctgaaac tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagcc 300
gattacgatt tttggagtgg tcactttgac tactggggcc agggaaacct ggtcaccgtc 360
tcctca 366

<210> 170
<211> 122
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Anticorpo

<400> 170

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

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

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Thr Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Phe Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly His Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 171
<211> 321
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> Anticorpo

<400> 171
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggatatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagcgct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt acccgtaggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 172
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Anticorpo

<400> 172

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

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

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

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

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

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

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

<210> 173

<211> 365

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> Anticorpo

<400> 173

cagggttcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcttgcaagg cttctgggta cacctttacc agctatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag gacttgagtg gatgggatgg atcagcgctt acgatgggtca cacaactat 180

gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgaa cacagcctac 240

atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccggtt attactgtgc gagagacccc 300

catgactaca gtaactacga ggcttttgac ttctggggcc agggaaccct ggtcaccgtc 360

tcttc 365

<210> 174

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Anticorpo

<400> 174

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

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

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

Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asp Gly His Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Pro His Asp Tyr Ser Asn Tyr Glu Ala Phe Asp Phe Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
115 120

<210> 175
<211> 519
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> Anticorpo

<400> 175
atgagggtccc ctgctcagct cctggggctc ctgctactct ggctccgagg tgccagatgt 60
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 120
atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agttatttaa attggtatca gcagaaacca 180
gggaaagccc ctaacctcct gatctatgct gcacccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 240
agattcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 300
gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta ccccatcac cttcggccaa 360
gggacacgac tggagattaa acgaactgtg gctgcacat ctgtcttcat cttcccgcca 420
tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gctgtgtgaa taattctat 480
cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggtg gataacgcc 519

<210> 176
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Anticorpo

<400> 176

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

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

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

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50

55

60

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

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

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

<210> 177
<211> 534
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> Anticorpo

<400> 177
accatggact ggacctggag ggtccttttc ttggtggcag cagcaacagg tgcccactcc 60
caggttcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 120
tcctgcaagg cttctgggta cacctttacc aactatggta tcagctgggt gcggcaggcc 180
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgctt acgatgggta cagaaactat 240
gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgac cactgcctac 300
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagatggt 360
caagactacg gtgactacga ctactttgac tactggggcc agggaaaccct ggtcaccgtc 420
tcctcagctt ccaccaaggg cccatccgtc ttccccctgg tgccctgctc caggagcacc 480
tccgagagca cagccgccct gggtgacctg gtcaaggact acttccccga accg 534

<210> 178
<211> 122
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Anticorpo

<400> 178

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

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

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

Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asp Gly Tyr Arg Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
50 55 60

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

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

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

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 179
<211> 504
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> Anticorpo

<400> 179
cagctcctgg ggctcctgct actctggctc cgaggtgcc a gatgtgacat ccagatgacc 60
cagctcctcat cctcctctgc tgcactctgta ggagacagag tcaccatcac ttgccgggca 120
agtcagagca ttagcagtta tttaaattgg tatcagcaga aaccagggaa agcccctaac 180
ctcctgatct atgctgcac cagtttgcaa agtgggggtcc catcaagatt cagtggcagt 240
ggatctggga cagatttcac tctcaccatc agcagtctgc aacctgaaga ttttgcaact 300
tactactgtc aacagagtta cagtaccccc atcaccttcg gccaaaggac acgactggag 360
attaaacgaa ctgtggctgc accatctgtc ttcattctcc cgccatctga tgagcagttg 420
aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg ctgaataact tctatcccag agaggccaaa 480
gtacagtga aggtggataa cgcc 504

<210> 180
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Anticorpo

<400> 180

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

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

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

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

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

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

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

<210> 181
<211> 493
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> Anticorpo

<400> 181
catctgtggt tcttctctct gctggtggca gctcccagat gggctctgtc ccaggtgcag 60
ctgcaggagt cgggcccagg actggtgaag ccttcacaga cctgtccct cacctgcact 120
gtctctggtg gctccatcaa cagtggatgat tactactgga gctggatccg ccagcaccca 180
gggaagggcc tggagtggat tgggtacatc tattacagtg ggagcaccta ctacaaccg 240
tcctcaaga gtcgagttac catatcagta gacacgtcta agaaccagtt ctccctgaag 300
ctgagctctg tgactgccgc ggacacggcc gtgtattact gtgcgagagc agattacgat 360
ttttggagtg gttactttga ctactggggc cagggaaacc tggtcaccgt ctctcagcc 420
tccaccaagg gcccatcgtt ctccccctg gcacctctct ccaagagcac ctctgggggc 480
acaacggccc tgg 493

<210> 182
<211> 122
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Anticorpo

<400> 182

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

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

Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 183
<211> 518
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> Anticorpo

<400> 183
atgagggtcc ctgctcagct cctggggctc ctgctgctct ggttcccagg tgccaggtgt 60
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 120
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctgggtatca gcagaaacca 180
gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 240
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttactctca caatcagcag cctgcagcct 300
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt acccgtggac gttcggccaa 360
gggaccaagg tggaatcaa acgaactgtg gctgcacat ctgtcttcat cttcccgcca 420
tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 480
cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggtg gataacgc 518

<210> 184
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Anticorpo

<400> 184

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

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

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

35

40

45

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

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

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

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

<210> 185

<211> 436

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> Anticorpo

<400> 185

tggttcttcc ttctgctggt ggcagctccc agatgggtcc tgtcccaggt gcagctgcag 60

gagtcgggcc caggactggt gaagccttca cagaccctgt ccctcacctg cactgtctct 120

ggtggctcca tcagcagtgg tggttactac tggagctgga tccgccagca cccaggaag 180

ggcctggagt ggattgggta catctattac agtgggagca cctactacaa cccgtccctc 240

aagagtcgag ttaccatata agtagacacg tctaagaacc agttctccct gaagctgagc 300

tctgtgactg ccgcggacac ggccgtgtat tactgtgcga gagatggcta tgatagtagt 360

ggttattacc acggctactt tgactactgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcctca 420

gcctccacca agggcc 436

<210> 186

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Anticorpo

<400> 186

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

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

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr His Gly Tyr Phe
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 187
<211> 521
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> Anticorpo

<400> 187
caggtcttca tttctctgtt gctctggatc tctggtgcct acggggacat cgtgatgacc 60
cagtctccag actccctggc tgtgtctctg ggcgagaggg ccaccatcaa ctgcaagtcc 120
agccagagtg ttttatacag ctccaacaat aagaactact tagcttggtgta ccagcagaaa 180
ccaggacagc ctccctaagct gctcatttac tgggcatcta cccgggaatc cggggtcctt 240
gaccgattca gtggcagcgg gtctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag 300
gctgaagatg tggcagttta ttactgtcag caatattata gtactccgct cactttcggc 360
ggaggggacca aggtgggat caaacgaact gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 420
ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 480
tatcccagag aggcctaaagt acagtgggaag gtggataacg c 521

<210> 188
<211> 113
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Anticorpo

<400> 188

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

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

Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35

40

45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 65 70 75 80

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

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

Lys

<210> 189
 <211> 455
 <212> DNA
 <213> Artificial

<220>
 <223> Anticorpo

<400> 189
 ctgtggttct tctcctgct ggtggcagct cccagatggg tctgtccca ggtgcagctg 60
 caggagtccg gccaggact ggtgaagcct tcacagaccc tgtccctcac ctgcactgtc 120
 tctggtggct ccatcagtag tggtagtac tactggagct ggatccgcca gcacccaggg 180
 aagggcctgg agtggattgg gtacatctat tacagtggga gcacctacta caaccgtcc 240
 ctcaagagtc gagttaccat atcagtagac acgtctaaga accagttctc cctgaagttg 300
 agctctgtga ctgccgcca caccggcgtg tattactgtg cgagagccga ttacgatttt 360
 tggagtgggt attttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctcagcctcc 420
 accaagggcc catcggtctt cccctggca ccctc 455

<210> 190
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Anticorpo

<400> 190

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
 20 25 30

Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 191
<211> 442
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> Anticorpo

<400> 191
gtgcccgtc agcgctggg gctcctgctg ctctggttcc caggtgccag gtgtgacatc 60
cagatgaccc agtctccatc ctccctgtct gcactgttag gagacagagt caccatcact 120
tgccgggcaa gtcaggcat tagaaatgat ttaggctggt atcagcagaa accagggaaa 180
gccctaagc gcctgatcta tgctgcatcc agtttgcaaa gtgggggtccc atcaagggtc 240
agcggcagtg gatctgggac agaattcact ctcaaatca gcagcctgca gcctgaagat 300
tttgcaactt attactgtct acagcataat aattaccggt ggacgttcgg ccaagggacc 360
aaggtggaaa tcaaacgaac tgtggctgca ccactgtct tcatcttccc gccatctgat 420
gagcagttga aatctggaac tg 442

<210> 192
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Anticorpo

<400> 192

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

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

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

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

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

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

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

<210> 193
 <211> 427
 <212> DNA
 <213> Artificial

<220>
 <223> Anticorpo

<400> 193
 tgggtcttcc ttctgctggt ggcagctccc agatgggtcc tgtcccaggt gcagctgcag 60
 gagtcgggcc caggactggt gaagccttca cagaccctgt cctcacctg cactgtctct 120
 ggtggctcca tcagcagtgg tgattactac tggagctgga tccgccagca cccaggaag 180
 ggcttgaggt ggattgggta catctattac agtgggagca cctactacaa cccgtccctc 240
 aagagtcgag ttaccatata agtagacacg tctaagaacc agttctccct gaagctgagc 300
 tctgtgactg ccgcgacac gccgtgtat ttctgtgca gagccgatta cgatttttgg 360
 agtggttatt ttgactactg gggccaggga accctgggtca ccgtctcctc agcctccacc 420
 aagggcc 427

<210> 194
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Anticorpo

<400> 194

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
 20 25 30

Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe
85 90 95

Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 195
<211> 518
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> Anticorpo

<400> 195
atgagggtcc cgcctcagct cctggggctc ctgctgctct ggtcccagg tgccaggtgt 60
gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 120
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 180
gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 240
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttactctca caatcagcag cctgcagcct 300
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatactt acccgtggac gttcggccaa 360
gggaccaagg tggaatcaa acgaactgtg gctgcacat ctgtcttcat cttcccgcca 420
tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 480
cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgc 518

<210> 196
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Anticorpo

<400> 196

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

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

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

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

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

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

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

<210> 197
 <211> 428
 <212> DNA
 <213> Artificial

<220>
 <223> Anticorpo

<400> 197
 tggttcttcc ttctgctggt ggcagctccc agatgggtcc tgtcccaggt gcagctgcag 60
 gagtcggggcc caggactggt gaagccttca cagaccctgt ccctcacctg cactgtctct 120
 ggtggctcca tcagcagtgg tgattactac tggagctgga tccgccagca cccagggag 180
 ggcttgaggt ggattgggta catctattac agtgggagca cctactacaa cccgtccctc 240
 aagagtcgag ttaccatata agtagacacg tctaagaacc agttctccct gaagctgagc 300
 tctgtgactg ccgcgacac gcccggtgat ttctgtgcga gagccgatta cgatttttgg 360
 aatgggttatt ttgactactg gggccaggga accctgggtca ccgtctcctc agcctccacc 420
 aagggccc 428

<210> 198
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Anticorpo

<400> 198

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
 20 25 30

Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe
85 90 95

Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 199
<211> 519
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> Anticorpo

<400> 199
atgagggtcc cgcctcagct cctggggctc ctgctgctct ggttcccagg tgccaggtgt 60
gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 120
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 180
gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcttccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 240
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttactctca caatcagcag cctgcagcct 300
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatactt acccgtggac gttcggccaa 360
gggaccaagg tggaatcaa acgaactgtg gctgcacat ctgtcttcat cttcccgcca 420
tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 480
cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgcc 519

<210> 200
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Anticorpo

<400> 200

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

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

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

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

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

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

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

<210>	201
<211>	398
<212>	DNA
<213>	Artificial

<220>
<223> Anticorpo

[illegible]

```
<210> 202
<211> 117
<212> PRT
<213> Artificial
```

<220>
<223> Anticorpo

<400>. 202

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu
20 25 30

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Glu Asp Thr Ser Thr Asp 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 Thr Gly Trp Asn Tyr Val Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 203
<211> 388
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> Anticorpo

<400> 203
ggatccagtg gggatattgt gatgactcag tctccactct cctgcccgt cacccttgga 60
gagccggcct ccattctctg caggtccagt cagagcctcc tgcataagtaa tggatacaac 120
tatttggatt ggtacctgca gaagccaggg cagtctccac agctcctgat ctatttggat 180
tctcatcggg cctccgggggt ccctgacagg ttcagtggca gtggatcagg cacagatttt 240
acactgaaaa tcagcagagt ggaggctgag gatgttgggg tttattactg catgcaagct 300
ctacaaactc cgctcacttt cggcggaggg accaaggtgg agatcaaacg aactgtggct 360
gcaccatctg tcttcatctt cccgccat 388

<210> 204
<211> 112
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Anticorpo

<400> 204

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

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

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

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Asp Ser His Arg Ala Ser Gly Val Pro

50

55

60

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

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

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

<210> 205

<211> 446

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> Anticorpo

<400> 205

tggtttcttcc ttctgctggt ggcagctccc agatgggtcc tgtcccaggt gcagctgcag 60

gagtcggggcc caggactggt gaagccttca cagaccctgt ccctcacctg cactgtctct 120

ggtggctcca tcagcagtgg tgattactac tggagctgga tccgccagca cccaggaag 180

ggcctggagt ggattgggta catctattac agtgggagca cctactacaa cccgtccctc 240

aagagtcgag ttaccatata agtagacacg tctaagaacc agttctccct gaagctgagc 300

tctgtgactg ccgcgacac ggccgtgtat ttctgtgcga gagccgatta cgatttttgg 360

agtgggttatt ttgactactg gggccaggga accctgggtca ccgtctcctc agcctccacc 420

aagggcccat cgagtcctcc ccctgg 446

<210> 206

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Anticorpo

<400> 206

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe
85 90 95

Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 207
<211> 519
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> Anticorpo

<400> 207
atgagggtcc cgcctcagct cctggggctc ctgctgctct ggttcccagg tgccaggtgt 60
gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 120
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 180
gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 240
aggttcagcg gcagtggatc tgggacaaaa ttcactctca ctatcagcag cctgcagcct 300
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatactt acccgtggac gttcggccaa 360
gggaccaagg tggaaatcag acgaactgtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 420
tctgatgagc agttgaaatc tggaaatgcc tctgttgtgt gctgtgtgaa taacttctat 480
cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgcc 519

<210> 208
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Anticorpo

<400> 208

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

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

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

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50

55

60

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

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

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

<210> 209
<211> 564
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> Anticorpo

<400> 209
accatgaaac atctgtggtt ctctctcctg ctggtggcag ctcccagatg ggtcctgtcc 60
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 120
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtggtgatt actactggag ctggatccgc 180
cagcaccag ggaagggcct ggagtggatt gggtagatct attacagtgg gagcacctac 240
tacaaccogt ccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 300
tcctgaagc tgagctctgt gactgccgag gacacggccg tgtattactg tgcgagagcg 360
gattacgatt tttggagtgg ttattttgac tactggggcc agggaaatcct ggtcaccgtc 420
tcctcagcct ccaccaaggg cccatcggtc ttccccctgg caccctcctc caagaacacc 480
tctgggggga cagcggccct gggtgcctg gtcaaggact acttccccga accggtgacg 540
gtgtcctgga actcaggcgc cctg 564

<210> 210
<211> 122
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Anticorpo

<400> 210

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Ile Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 211
<211> 519
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> Anticorpo

<400> 211
atgaggggtcc cgcctcagct cctgggggtc ctgctgctct ggttcccagg tgccaggtgt 60
gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 120
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 180
gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 240
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 300
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt acccgtggac gttcggccaa 360
gggaccaagg tggaatcaa acgaactgtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 420
tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 480
cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggtg gataacgcc 519

<210> 212
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Anticorpo

<400> 212

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

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

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

35

40

45

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

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

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

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

<210> 213
<211> 432
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> Anticorpo

<400> 213
tggttcttcc ttctgctggt ggcagctccc agatgggtcc tgtcccaggt gcagctgcag 60
gagtcggggcc caggactggt gaagccttca cagacctgt ccctcacctg cactgtctct 120
ggtggctcca tcagcagtgg tgattactac tggagctgga tccgccagca cccagggag 180
ggcctggagt ggattggata catctattac agtgggagca cctactacaa ttctccctc 240
aagagtcgag ttaccatata agtagacacg tctaagaacc agttctccct gaagctgagc 300
tctgtgactg ccgcggacac ggccgtgtat tactgtgcga gageggatta cgatttttg 360
agtggttatt ttgactactg gggccaggga accctgggtca ccgtctctc agcctccacc 420
aagggcccat cg 432

<210> 214
<211> 122
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Anticorpo

<400> 214

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Ser Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 215
<211> 372
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> Anticorpo

<400> 215
ggtgccaggt gtgacatcca gatgaccag tctccatcct ccctgtctgc atctgtagga 60
gacagagtca ccatcacttg ccgggcaagt cagggcatta gaaatgattt aggctggtat 120
cagcagaaac ctgggaaagc ccctaagcgc ctgatctatg ctgcatccag ttgcaaagt 180
ggggtcccat caaggttcag cggcagtgga tctgggacag aattcactct cacaatcagc 240
agcctgcagc ctgaagattt tgcaacttat tactgtctac agcacaatag ttaccctggg 300
acgttcggcc aagggaccaa ggtggaaatc aaacgaactg tggctgcacc atctgtcttc 360
atcttcccgc ca 372

<210> 216
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Anticorpo

<400> 216

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

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

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

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50

55

60

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

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

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

<210> 217

<211> 548

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> Anticorpo

<400> 217

aggttcttcc ttctgctggt ggcagctccc agatgggtcc tgtcccaggt gcagctgcag 60
gagtcggggcc caggactggt gaagccttca cagaccctgt ccctcacctg cactgtctct 120
ggtggctcca tcagcagtgg tgattactac tggagctgga tccgccagca cccagggag 180
ggcctggagt ggattggata catctattac agtgggagca cctactacaa cccgtccctc 240
aagagtcgag ttaccatata agtagacacg tctaagaacc agttctccct gaagctgagc 300
tctgtgactg ccgcggacac ggccgtgtat tactgtgcga gagccgatta cgatttttgg 360
agtggttatt ttgactactg gggccaggga accctggtca ccgtctcctc agcctccacc 420
aagggcccat cggctcttccc cctggcaccc tctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 480
gccctgggct gcctgggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacgggtgtc gtggaactca 540
ggcgccct 548

<210> 218

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Anticorpo

<400> 218

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 219
<211> 517
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> Anticorpo

<400> 219
atgagggtcc ccgctcagct cctggggctc ctgctgctct ggttcccagg tgccaggtgt 60
gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 120
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 180
gggaaagccc ctaagcgct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 240
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 300
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt acccgtggac gttcggccaa 360
gggaccaagg tggaaatcaa acgaactgtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcga 420
tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttggtg gcctgctgaa taacttctat 480
cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacg 517

<210> 220
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Anticorpo

<400> 220

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

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

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

35

40

45

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

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

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

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

<210> 221
<211> 446
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> Anticorpo

<400> 221
ctgtggttct tccttctgct ggtggcagct cccagatggg tcctgtccca ggtgcagctg 60
caggagtccg gcccaggact ggtgaagcct tcacagaccc tgccctcac ctgcactgtc 120
tctggtggct ccatcagcag tggatgattac tactggagct ggatccgcca gcaccaggg 180
aagggcctgg agtggattgg gtacatctat tacagtggga gcacctacta caaccgtcc 240
ctcaagagtc gagttaccat gtcagtagac acgtctaaga accagttctc cctgaagctg 300
agctctgtga ctgccgcca caccggcctg tattactgtg cgagagccga ttacgatttt 360
tggagtggtc actttgactg ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctacgttcc 420
accaagggcc ccatccgtct tcccc 446

<210> 222
<211> 122
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Anticorpo

<400> 222

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Met Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly His Phe Asp Cys Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 223
<211> 419
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> Anticorpo

<400> 223
atgagggtcc ccgctcagct cctggggctc ctgctgctct ggttcccagg tgccagggtg 60
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 120
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga gatgatttag gctgggtatca gcagaaacca 180
gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gaatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 240
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 300
gaagattttg caacttatta ctgtctacag catcatagtt acccgtggac gttcggccaa 360
gggaccaagg tggaaatcaa acgaactgtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgc 419

<210> 224
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Anticorpo

<400> 224

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

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

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

Tyr Ala Glu Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50

55

60

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

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

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

<210> 225
<211> 504
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> Anticorpo

<400> 225
tggctgagct gggttttcct cgttgctctt ttaagagggtg tccagtgtca ggtgcagctg 60
gtggagtctg ggggaggcgt ggtccagcct gggagggtccc tgagactctc ctgtgcagcg 120
tctggattca ccttcaatag ctatgacatg cactgggtcc gccaggctcc aggcaagggg 180
ctggagtggg tggcagttat atggtatgat ggaagtaata aatactatgc agactccgtg 240
aagggccgat tcaccatctc tagagacaat tccaagaaca cgctgtatct gcaaatgaac 300
agcctgagag ccgaggacac ggctgtgtat tactgtgcca gagaccgctt gtgtactaat 360
gggtgtatgct atgaagacta cggtatggac gtctggggcc aagggaaccac ggtcaccgtc 420
tcctcagctt ccaccaaggg cccatccgtc ttccccctgg cgccctgctc caggagcacc 480
tccgagagca cagccgccct gggc 504

<210> 226
<211> 126
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Anticorpo

<400> 226

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asp Arg Leu Cys Thr Asn Gly Val Cys Tyr Glu Asp Tyr Gly
100 105 110

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

<210> 227
<211> 504
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> Anticorpo

<400> 227
atgagggtcc ctgctcagct cctggggctc ctgctgctct ggctctcagg tgccagatgt 60
gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 120
atcacttgcc aggcgagtca ggacattagc aactatttaa attggtatca gcagaaacca 180
gggaaagccc ctaaggctct gatctacgat gcatccaatt tggaacacagg ggtcccatca 240
aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat tttactttca ccatcagcag cctgcagcct 300
gaagatgttg caacatatta ctgtcaacac tatgatactc tcccgtcac tttcggcgga 360
gggaccaagg tggagatcaa acgaactgtg gctgcacccat ctgtcttcat cttcccgcga 420
tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taattctat 480
cccagagagg ccaaagtaca gtgg 504

<210> 228
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Anticorpo

<400> 228

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

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

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

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

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

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

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

<210> 229
<211> 472
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> Anticorpo

<400> 229
ggactgtgca agaacatgaa acacctgtgg ttcttctctcc tgctggtggc agctcccaga 60
tgggtctctgt ccaggtgca gctgcaggag tcgggccag gactggtgaa gcctttacag 120
accctgtccc tcacctgcac tgtctctggt ggctccatca gcagtgggta ttactactgg 180
agctggatcc gccagcacc agggaagggc ctggagtggg ttgggtacat ctattacagt 240
gggaccacct actacaaccc gtccctcaag agtcgagtta ccatatcagt agacacgtct 300
aagaaccagt tcgcctgaa gctgaactct gtgactgccg cggacacggc cgtgtattac 360
tgtgcgagag ccgattacga tttttggagt ggttattttg actactgggg ccagggaacc 420
ctgggtcaccg tctctctcagc ttccaccaag ggcccatccg tcttccccct gg 472

<210> 230
<211> 122
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Anticorpo

<400> 230

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Thr Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ala Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 231
<211> 531
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> Anticorpo

<400> 231
atgagggtcc ctgctcagct cctggggctc ctgctgctct ggttcccagg tgccagggtgt 60
gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 120
atcacttgcc gggcagggtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 180
gggaaagccc ctccagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 240
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttctctctca caatctccag cctgcagcct 300
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt acccgtggac gttcggccaa 360
gggaccaagg tggaaatcaa acgaactgtg gctgcacat ctgtcttcat cttcccgcca 420
tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 480
cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggtg gataacgccc ttccaatcgg g 531

<210> 232
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Anticorpo

<400> 232

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 Gly Gln Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 233
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> Artificial

<220>
 <223> Primer

<220>
 <221> prim_transcript
 <222> (1)..(26)

<400> 233
 cgggatccat gtcctagcct aggggc

26

<210> 234
 <211> 39
 <212> DNA
 <213> Artificial

<220>
 <223> Primer

<220>
 <221> prim_transcript
 <222> (1)..(39)

<400> 234
 gctctagatt aatgatgatg atgatgatgt tgcctaaa

39

<210> 235
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-1 CDR-1-h

<400> 235

Gly Gly Ser Ile Asn Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
 1 5 10

<210> 236
 <211> 16

<212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-1 CDR-2-h

<400> 236

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
 1 5 10 15

<210> 237
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-1 CDR-3-h

<400> 237

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

<210> 238
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-1 CDR-1-1

<400> 238

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

<210> 239
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-1 CDR-2-1

<400> 239

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5

<210> 240
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-1 CDR-3-1

<400> 240

Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp Thr
 1 5

<210> 241
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U 1 - 2-CDR-1h

<400> 241

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
 1 5 10

<210> 242
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U 1 - 2-CDR-2h

<400> 242

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Arg Ser
 1 5 10 15

<210> 243
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U 1 - 2-CDR-3h

<400> 243

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

<210> 244
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U 1 - 2-CDR-11

<400> 244

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

<210> 245
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U 1 - 2-CDR-21

<400> 245

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 246
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> U 1 - 2-CDR-31

<400> 246

Leu Gln His Asn Gly Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 247
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> U 1 - 3-CDR-1-h

<400> 247

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 248
<211> 16
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> U 1 - 3-CDR-2h

<400> 248

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 249
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> U 1 - 3-CDR-3h

<400> 249

Asp Gly Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr His Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 250
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> U 1 - 3-CDR-11

<400> 250

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 251

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> U 1 - 3-CDR-21

<400> 251

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 252

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> U 1 - 3-CDR-31

<400> 252

Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 253

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> U 1 - 4-CDR-1h

<400> 253

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 254

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> U 1 - 4-CDR-2h

<400> 254

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 255
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U 1 - 4-CDR-3h

<400> 255

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

<210> 256
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U 1 - 4-CDR-11

<400> 256

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

<210> 257
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U 1 - 4-CDR-21

<400> 257

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5

<210> 258
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U 1 - 4-CDR-31

<400> 258

Leu Gln His Asn Asn Tyr Pro Trp Thr
 1 5

<210> 259
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U 1 - 5-CDR-1h

<400> 259

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser

1 5 10

<210> 260
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U 1 - 5-CDR-2h

<400> 260

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
 1 5 10 15

<210> 261
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U 1 - 5-CDR-3h

<400> 261

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

<210> 262
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U 1 - 5-CDR-11

<400> 262

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

<210> 263
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U 1 - 5-CDR-21

<400> 263

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5

<210> 264
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U 1 - 5-CDR-31

<400> 264

Leu Gln His Asn Thr Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 265

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> U1-6-CDR-1h

<400> 265

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 266

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> U1-6-CDR-2h

<400> 266

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 267

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> U1-6-CDR-3h

<400> 267

Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 268

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> U1-6-CDR-11

<400> 268

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

<210> 269

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
 <223> U1-6-CDR-21

<400> 269

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5

<210> 270
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-6-CDR-31

<400> 270

Leu Gln His Asn Thr Tyr Pro Trp Thr
 1 5

<210> 271
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U 1 - 7-CDR-1h

<400> 271

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
 1 5 10

<210> 272
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U 1 - 7-CDR-2h

<400> 272

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
 1 5 10 15

<210> 273
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U 1 - 7-CDR-3h

<400> 273

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

<210> 274
 <211> 11

<212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U 1 - 7-CDR-11

<400> 274

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

<210> 275
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U 1 - 7-CDR-21

<400> 275

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5

<210> 276
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U 1 - 7-CDR-31

<400> 276

Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp Thr
 1 5

<210> 277
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U 1 - 8-CDR-1h

<400> 277

Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu Ser Met Tyr
 1 5 10

<210> 278
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U 1 - 8-CDR-2h

<400> 278

Gly Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 1 5 10 15

Gly

<210> 279
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U 1 - 8-CDR-3h

<400> 279

Gly Trp Asn Tyr Val Phe Asp Tyr
 1 5

<210> 280
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U 1 - 8-CDR-11

<400> 280

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

<210> 281
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U 1 - 8-CDR-21

<400> 281

Leu Asp Ser His Arg Ala Ser
 1 5

<210> 282
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U 1 - 8-CDR-31

<400> 282

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Leu Thr
 1 5

<210> 283
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>

<223> U 1 - 9-CDR-1h

<400> 283

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 284

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> U 1 - 9-CDR-2h

<400> 284

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 285

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> U 1 - 9-CDR-3h

<400> 285

Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 286

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> U 1 - 9-CDR-11

<400> 286

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

<210> 287

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> U 1 - 9-CDR-21

<400> 287

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 288

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> U 1 - 9-CDR-3l

<400> 288

Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 289

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> U1-10-CDR-1h

<400> 289

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 290

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> U1-10-CDR-2h

<400> 290

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 291

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> U1-10-CDR-3h

<400> 291

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

<210> 292

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> U1-10-CDR-1l

<400> 292

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

<210> 293
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-10-CDR-21

<400> 293

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5

<210> 294
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-10-CDR-31

<400> 294

Leu Gln His Asn Asn Tyr Pro Trp Thr
 1 5

<210> 295
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U 1 -11-CDR-1h

<400> 295

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
 1 5 10

<210> 296
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U 1 -11-CDR-2h

<400> 296

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
 1 5 10 15

<210> 297
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U 1 -11-CDR-3h

<400> 297

Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 298
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> U 1 -11-CDR-11

<400> 298

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

<210> 299
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> U 1 -11-CDR-21

<400> 299

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 300
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> U 1 -11-CDR-31

<400> 300

Leu Gln His Asn Thr Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 301
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> U 1 - 12-CDR-1h

<400> 301

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 302
<211> 16
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> U 1 - 12-CDR-2h

<400> 302

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 303

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> U1-12-CDR-3h

<400> 303

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

<210> 304

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> U1-12-CDR-11

<400> 304

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

<210> 305

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> U1-12-CDR-21

<400> 305

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 306

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> U1-12-CDR-31

<400> 306

Leu Gln His Asn Asn Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 307

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> U 1 -13-CDR-1h

<400> 307

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser
 1 5 10

<210> 308

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> U 1 -13-CDR-2h

<400> 308

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
 1 5 10 15

<210> 309

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> U 1 -13-CDR-3h

<400> 309

Glu Asp Asp Gly Met Asp Val
 1 5

<210> 310

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> U 1 -13-CDR-11

<400> 310

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

<210> 311

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> U 1 -13-CDR-21

<400> 311

Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser
 1 5

<210> 312

<211> 9

<212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U 1 -13-CDR-3l

<400> 312

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Ile Thr
 1 5

<210> 313
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-14-CDR-1h

<400> 313

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
 1 5 10

<210> 314
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-14-CDR-2h

<400> 314

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
 1 5 10 15

<210> 315
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-14-CDR-3h

<400> 315

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

<210> 316
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-14-CDR-1l

<400> 316

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

<210> 317
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-14-CDR-21

<400> 317

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5

<210> 318
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-14-CDR-31

<400> 318

Leu Gln His Asn Thr Tyr Pro Trp Thr
 1 5

<210> 319
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-15-CDR-1h

<400> 319

Gly Gly Ser Val Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser
 1 5 10

<210> 320
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-15-CDR-2h

<400> 320

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
 1 5 10 15

<210> 321
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-15-CDR-3h

<400> 321

Asp Gly Asp Val Asp Thr Ala Met Val Asp Ala Phe Asp Ile
 1 5 10

<210> 322
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-15-CDR-11

<400> 322

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

<210> 323
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-15-CDR-21

<400> 323

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
 1 5

<210> 324
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-15-CDR-31

<400> 324

Gln Gln Tyr Asp Arg Ser Pro Leu Thr
 1 5

<210> 325
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-16-CDR-1h

<400> 325

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
 1 5 10

<210> 326
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-16-CDR-2h

<400> 326

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 327

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> U1-16-CDR-3h

<400> 327

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

<210> 328

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> U1-16-CDR-11

<400> 328

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

<210> 329

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> U1-16-CDR-21

<400> 329

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 330

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> U1-16-CDR-31

<400> 330

Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 331

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> U1-17-CDR-1h

<400> 331

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
 1 5 10

<210> 332

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> U1-17-CDR-2h

<400> 332

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Ser Ser Leu Lys Ser
 1 5 10 15

<210> 333

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> U1-17-CDR-3h

<400> 333

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

<210> 334

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> U1-17-CDR-11

<400> 334

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

<210> 335

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> U1-17-CDR-21

<400> 335

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5

<210> 336

<211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-17-CDR-31

<400> 336

Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp Thr
 1 5

<210> 337
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-18-CDR-1h

<400> 337

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
 1 5 10

<210> 338
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-18-CDR-2h

<400> 338

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
 1 5 10 15

<210> 339
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-18-CDR-3h

<400> 339

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

<210> 340
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-18-CDR-11

<400> 340

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

<210> 341
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-18-CDR-21

<400> 341

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5

<210> 342
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-18-CDR-31

<400> 342

Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp Thr
 1 5

<210> 343
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-19-CDR-1h

<400> 343

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
 1 5 10

<210> 344
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-19-CDR-2h

<400> 344

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
 1 5 10 15

<210> 345
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-19-CDR-3h

<400> 345

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

<210> 346
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> U1-20-CDR-1h

<400> 346

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 347
<211> 16
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> U1-20-CDR-2h

<400> 347

Tyr Ile Tyr Asp Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 348
<211> 19
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> U1-20-CDR-3h

<400> 348

Asp Gln Gly Gln Asp Gly Tyr Ser Tyr Gly Tyr Gly Tyr Tyr Tyr Gly
1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 349
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> U1-20-CDR-11

<400> 349

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

<210> 350
<211> 7

<212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-20-CDR-21

<400> 350

Val Ala Ser Asn Leu Glu Thr
 1 5

<210> 351
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-20-CDR-31

<400> 351

Gln Gln Cys Asp Asn Leu Pro Leu Thr
 1 5

<210> 352
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-21-CDR-1h

<400> 352

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
 1 5 10

<210> 353
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-21-CDR-2h

<400> 353

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
 1 5 10 15

<210> 354
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-21-CDR-3h

<400> 354

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

<210> 355
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> U1-21-CDR-11

<400> 355

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

<210> 356
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> U1-21-CDR-21

<400> 356

Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser
1 5

<210> 357
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> U1-21-CDR-31

<400> 357

Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 358
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> U1-22-CDR-1h

<400> 358

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 359
<211> 16
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> U1-22-CDR-2h

<400> 359

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
 1 5 10 15

<210> 360
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-22-CDR-3h

<400> 360

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

<210> 361
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-22-CDR-11

<400> 361

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

<210> 362
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-22-CDR-21

<400> 362

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Asn
 1 5

<210> 363
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-22-CDR-31

<400> 363

Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp Thr
 1 5

<210> 364
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-23-CDR-1h

<400> 364

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 365

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> U1-23-CDR-2h

<400> 365

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 366

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> U1-23-CDR-3h

<400> 366

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

<210> 367

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> U1-23-CDR-11

<400> 367

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

<210> 368

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> U1-23-CDR-21

<400> 368

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 369

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> U1-23-CDR-31

<400> 369

Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp Thr
 1 5

<210> 370

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> U1-24-CDR-1h

<400> 370

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
 1 5 10

<210> 371

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> U1-24-CDR-2h

<400> 371

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
 1 5 10 15

<210> 372

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> U1-24-CDR-3h

<400> 372

Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Phe Asp Tyr
 1 5 10

<210> 373

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> U1-24-CDR-11

<400> 373

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

<210> 374

<211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-24-CDR-21

<400> 374

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5

<210> 375
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-24-CDR-31

<400> 375

Leu Gln His Asn Asn Tyr Pro Trp Thr
 1 5

<210> 376
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-25-CDR-1h

<400> 376

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
 1 5 10

<210> 377
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-25-CDR-2h

<400> 377

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
 1 5 10 15

<210> 378
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-25-CDR-3h

<400> 378

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

<210> 379
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-25-CDR-11

<400> 379

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

<210> 380
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-25-CDR-21

<400> 380

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Asn
 1 5

<210> 381
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-25-CDR-31

<400> 381

Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp Thr
 1 5

<210> 382
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-26-CDR-1h

<400> 382

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
 1 5 10

<210> 383
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-26-CDR-2h

<400> 383

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
 1 5 10 15

<210> 384
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-26-CDR-3h

<400> 384

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

<210> 385
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-26-CDR-11

<400> 385

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

<210> 386
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-26-CDR-21

<400> 386

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5

<210> 387
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-26-CDR-31

<400> 387

Leu Gln His Asn Gly Tyr Pro Trp Thr
 1 5

<210> 388
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>

<223> U1-27-CDR-1h

<400> 388

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 389

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> U1-27-CDR-2h

<400> 389

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 390

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> U1-27-CDR-3h

<400> 390

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

<210> 391

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> U1-27-CDR-11

<400> 391

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

<210> 392

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> U1-27-CDR-21

<400> 392

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 393

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> U1-27-CDR-31

<400> 393

Leu Gln His Asn Gly Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 394

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> U1-28-CDR-1h

<400> 394

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 395

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> U1-28-CDR-2h

<400> 395

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 396

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> U1-28-CDR-11

<400> 396

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

<210> 397

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> U1-28-CDR-11

<400> 397

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

<210> 398
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-28-CDR-21

<400> 398

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5

<210> 399
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-28-CDR-31

<400> 399

Leu Gln His Asn Gly Tyr Pro Trp Thr
 1 5

<210> 400
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-29-CDR-1h

<400> 400

Gly Phe Thr Phe Asn Ser Tyr Asp Met His
 1 5 10

<210> 401
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-29-CDR-2h

<400> 401

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

Gly

<210> 402
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-29-CDR-3h

<400> 402

Asp Arg Leu Cys Thr Asn Gly Val Cys Tyr Glu Asp Tyr Gly Met Asp
1 5 10 15

Val

<210> 403

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> U1-29-CDR-11

<400> 403

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

<210> 404

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> U1-29-CDR-21

<400> 404

Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr
1 5

<210> 405

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> U1-29-CDR-31

<400> 405

Gln His Tyr Asp Thr Leu Pro Leu Thr
1 5

<210> 406

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> U1-30-CDR-1h

<400> 406

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 407
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-30-CDR-2h

<400> 407

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Thr Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
 1 5 10 15

<210> 408
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-30-CDR-3h

<400> 408

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

<210> 409
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-30-CDR-11

<400> 409

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

<210> 410
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-30-CDR-21

<400> 410

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5

<210> 411
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-30-CDR-31

<400> 411

Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp Thr

1

5

<210> 412
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-31-CDR-1h

<400> 412

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Gly Ile Ser
 1 5 10

<210> 413
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-31-CDR-2h

<400> 413

Trp Ile Ser Ala Tyr Asp Gly Tyr Arg Asn Tyr Ala Gln Lys Leu Gln
 1 5 10 15

Gly

<210> 414
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-31-CDR-3h

<400> 414

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

<210> 415
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-31-CDR-11

<400> 415

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

<210> 416
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-31-CDR-21

<400> 416

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5

<210> 417
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-31-CDR-31

<400> 417

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Ile Thr
 1 5

<210> 418
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-32-CDR-1h

<400> 418

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
 1 5 10

<210> 419
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-32-CDR-2h

<400> 419

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Thr Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
 1 5 10 15

<210> 420
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-32-CDR-3h

<400> 420

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

<210> 421

<211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-32-CDR-11

<400> 421

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

<210> 422
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-32-CDR-21

<400> 422

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5

<210> 423
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-32-CDR-31

<400> 423

Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp Thr
 1 5

<210> 424
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-33-CDR-1h

<400> 424

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
 1 5 10

<210> 425
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-33-CDR-2h

<400> 425

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
 1 5 10 15

<210> 426
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-33-CDR-3h

<400> 426

Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly His Phe Asp Cys
 1 5 10

<210> 427
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-33-CDR-11

<400> 427

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

<210> 428
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-33-CDR-21

<400> 428

Ala Glu Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5

<210> 429
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-33-CDR-31

<400> 429

Leu Gln His His Ser Tyr Pro Trp Thr
 1 5

<210> 430
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-34-CDR-1h

<400> 430

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Gly Ile Ser
1 5 10

<210> 431
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> U1-34-CDR-2h

<400> 431

Trp Ile Ser Ala Tyr Asp Gly Tyr Arg Asn Tyr Ala Gln Lys Leu Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 432
<211> 13
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> U1-34-CDR-3h

<400> 432

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

<210> 433
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> U1-34-CDR-11

<400> 433

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

<210> 434
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> U1-34-CDR-21

<400> 434

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 435
<211> 9

<212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-34-CDR-3l

<400> 435

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Ile Thr
 1 5

<210> 436
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-35-CDR-1h

<400> 436

Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Tyr Met Ser
 1 5 10

<210> 437
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-35-CDR-2h

<400> 437

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

Gly

<210> 438
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-35-CDR-3h

<400> 438

Glu Arg Tyr Ser Gly Tyr Asp Asp Pro Asp Gly Phe Asp Ile
 1 5 10

<210> 439
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-35-CDR-1l

<400> 439

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

<210> 440
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> U1-35-CDR-21

<400> 440

Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr
1 5

<210> 441
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> U1-35-CDR-31

<400> 441

Gln Gln Tyr Asp Asn Pro Pro Cys Ser
1 5

<210> 442
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> U1-36-CDR-1h

<400> 442

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 443
<211> 16
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> U1-36-CDR-2h

<400> 443

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Thr Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Phe Lys Ser
1 5 10 15

<210> 444
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial

<220>

<223> U1-36-CDR-3h

<400> 444

Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly His Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 445

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> U1-36-CDR-11

<400> 445

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

<210> 446

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> U1-36-CDR-21

<400> 446

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 447

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> U1-36-CDR-31

<400> 447

Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 448

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> U1-37-CDR-1h

<400> 448

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Gly Ile Ser
1 5 10

<210> 449

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> U1-37-CDR-2h

<400> 449

Trp Ile Ser Ala Tyr Asp Gly His Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 450

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> U1-37-CDR-3h

<400> 450

Asp Pro His Asp Tyr Ser Asn Tyr Glu Ala Phe Asp Phe
1 5 10

<210> 451

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> U1-37-CDR-11

<400> 451

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

<210> 452

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> U1-37-CDR-21

<400> 452

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 453

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> U1-37-CDR-31

<400> 453

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Ile Thr
1 5

<210> 454
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> U1-38-CDR-1h

<400> 454

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

<210> 455
<211> 16
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> U1-38-CDR-2h

<400> 455

Leu Ile Tyr Trp Asn Asp Asp Lys Arg Tyr Ser Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 456
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> U1-38-CDR-3h

<400> 456

Arg Asp Glu Val Arg Gly Phe Asp Tyr
1 5

<210> 457
<211> 16
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> U1-38-CDR-11

<400> 457

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

<210> 458
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> U1-38-CDR-21

<400> 458

Lys Val Ser Asn Trp Asp Ser
1 5

<210> 459

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> U1-38-CDR-31

<400> 459

Met Gln Gly Ala His Trp Pro Ile Thr
1 5

<210> 460

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> U1-39-CDR-1h

<400> 460

Gly Phe Thr Val Ser Ser Asn Tyr Met Ser
1 5 10

<210> 461

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> U1-39-CDR-2h

<400> 461

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

<210> 462

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> U1-39-CDR-3h

<400> 462

Gly Gln Trp Leu Asp Val
1 5

<210> 463

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> U1-39-CDR-11

<400> 463

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

<210> 464

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> U1-39-CDR-21

<400> 464

Leu	Gly	Phe	His	Arg	Ala	Ser
1				5		

<210> 465

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> U1-39-CDR-31

<400> 465

Arg	Gln	Ala	Leu	Gln	Thr	Pro	Leu	Thr
1				5				

<210> 466

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> U1-40-CDR-1h

<400> 466

Gly	Gly	Ser	Ile	Ser	Ser	Gly	Gly	Tyr	Tyr	Trp	Ser
1				5					10		

<210> 467

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> U1-40-CDR-2h

<400> 467

Tyr	Ile	Tyr	Ser	Ser	Gly	Ser	Thr	Tyr	Tyr	Asn	Pro	Ser	Leu	Lys	Ser
1				5					10					15	

<210> 468

<211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-40-CDR-3h

<400> 468

Asp Arg Glu Leu Glu Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
 1 5 10 15

<210> 469
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-40-CDR-11

<400> 469

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

<210> 470
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-40-CDR-21

<400> 470

Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser
 1 5

<210> 471
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-40-CDR-31

<400> 471

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Leu Thr
 1 5

<210> 472
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-41-CDR-1h

<400> 472

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser
 1 5 10

<210> 473
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-41-CDR-2h

<400> 473

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
 1 5 10 15

<210> 474
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-41-CDR-3h

<400> 474

Asp Arg Glu Leu Glu Gly Tyr Ser Asn Tyr Tyr Gly Val Asp Val
 1 5 10 15

<210> 475
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-41-CDR-11

<400> 475

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

<210> 476
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-41-CDR-21

<400> 476

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5

<210> 477
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-41-CDR-31

<400> 477

Gln Gln Asn Asn Ser Leu Pro Ile Thr
1 5

<210> 478
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> U1-42-CDR-1h

<400> 478

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

<210> 479
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> U1-42-CDR-2h

<400> 479

Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 480
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> U1-42-CDR-3h

<400> 480

His Glu Asn Tyr Gly Asp Tyr Asn Tyr
1 5

<210> 481
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> U1-42-CDR-1l

<400> 481

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

<210> 482
<211> 7

<212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-42-CDR-21

<400> 482

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5

<210> 483
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-42-CDR-31

<400> 483

Gln Gln Ser Asn Gly Ser Pro Leu Thr
 1 5

<210> 484
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-43-CDR-1h

<400> 484

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser
 1 5 10

<210> 485
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-43-CDR-2h

<400> 485

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Arg Ser
 1 5 10 15

<210> 486
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-43-CDR-3h

<400> 486

Asp Arg Glu Arg Glu Trp Asp Asp Tyr Gly Asp Pro Gln Gly Met Asp
 1 5 10 15

Val

<210> 487
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-43-CDR-11

<400> 487

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu His
 1 5 10

<210> 488
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-43-CDR-21

<400> 488

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5

<210> 489
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-43-CDR-31

<400> 489

Gln Gln Ser Tyr Ser Asn Pro Leu Thr
 1 5

<210> 490
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-44-CDR-1h

<400> 490

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

<210> 491
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>

<223> U1-44-CDR-2h

<400> 491

Ile Ile Trp Pro Gly Asp Ser Asp Thr Ile Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 492

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> U1-44-CDR-3h

<400> 492

His Glu Asn Tyr Gly Asp Tyr Asn Tyr
1 5

<210> 493

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> U1-44-CDR-11

<400> 493

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

<210> 494

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> U1-44-CDR-21

<400> 494

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 495

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> U1-44-CDR-31

<400> 495

Gln Gln Ser Ile Ser Ser Pro Leu Thr
1 5

<210> 496
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-45-CDR-1h

<400> 496

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

<210> 497
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-45-CDR-2h

<400> 497

Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly Asp Thr Gly Tyr Ala Gln Val Phe Gln
 1 5 10 15

Gly

<210> 498
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-45-CDR-3h

<400> 498

Phe Gly Asp Leu Pro Tyr Asp Tyr Ser Tyr Tyr Glu Trp Phe Asp Pro
 1 5 10 15

<210> 499
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-45-CDR-11

<400> 499

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

<210> 500
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>

<223> U1-45-CDR-21

<400> 500

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 501

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> U1-45-CDR-31

<400> 501

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 502

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> U1-46-CDR-1h

<400> 502

Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn Ser Ala Ala Trp Asn
1 5 10

<210> 503

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> U1-46-CDR-2h

<400> 503

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

Lys Ser

<210> 504

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> U1-46-CDR-3h

<400> 504

Asp Leu Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Pro Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
1 5 10 15

Val

<210> 505
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-47-CDR-1h

<400> 505

Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn Ser Ala Ala Trp Asn
 1 5 10

<210> 506
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-47-CDR-2h

<400> 506

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

Lys Ser

<210> 507
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-47-CDR-3h

<400> 507

Asp Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Phe Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
 1 5 10 15

<210> 508
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-47-CDR-11

<400> 508

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

<210> 509
 <211> 7

<212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-47-CDR-21

<400> 509

Ala Ala Ser Asn Leu Gln Ser
 1 5

<210> 510
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-47-CDR-31

<400> 510

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Arg Thr
 1 5

<210> 511
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-48-CDR-1h

<400> 511

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr Tyr Trp Ser
 1 5 10

<210> 512
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-48-CDR-2h

<400> 512

His Ile Tyr Thr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
 1 5 10 15

<210> 513
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-48-CDR-3h

<400> 513

Glu Ala Ile Phe Gly Val Gly Pro Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
 1 5 10 15

<210> 514
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-49-CDR-1h

<400> 514

Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His
 1 5 10

<210> 515
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-49-CDR-2h

<400> 515

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

Gly

<210> 516
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-49-CDR-3h

<400> 516

Gly Gly Arg Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
 1 5 10 15

Val

<210> 517
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-49-CDR-11

<400> 517

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Leu Ser Asp Gly Gly Thr Tyr Leu Tyr
 1 5 10 15

<210> 518
 <211> 7

<212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-49-CDR-21

<400> 518

Glu Val Ser Asn Arg Phe Ser
 1 5

<210> 519
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-49-CDR-31

<400> 519

Met Gln Ser Met Gln Leu Pro Ile Thr
 1 5

<210> 520
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-50-CDR-1h

<400> 520

Gly Gly Ser Val Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser
 1 5 10

<210> 521
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-50-CDR-2h

<400> 521

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
 1 5 10 15

<210> 522
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-50-CDR-3h

<400> 522

Gly Gly Asp Ser Asn Tyr Glu Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
 1 5 10 15

Val

<210> 523
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-50-CDR-11

<400> 523

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ile Tyr Leu His
 1 5 10

<210> 524
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-50-CDR-21

<400> 524

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5

<210> 525
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-50-CDR-31

<400> 525

Gln Gln Ser Tyr Thr Ser Pro Ile Thr
 1 5

<210> 526
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-51-CDR-1h

<400> 526

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr Tyr Trp Ser
 1 5 10

<210> 527
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>

<223> U1-51-CDR-2h

<400> 527

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 528

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> U1-51-CDR-3h

<400> 528

Asp Ser Ser Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Leu Tyr Tyr Tyr Ala
1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 529

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> U1-51-CDR-11

<400> 529

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 530

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> U1-51-CDR-21

<400> 530

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 531

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> U1-51-CDR-31

<400> 531

Gln Gln Tyr Tyr Thr Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 532
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> U1-52-CDR-1h

<400> 532

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 533
<211> 16
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> U1-52-CDR-2h

<400> 533

Asn Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 534
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> U1-52-CDR-3h

<400> 534

Gly Gly Thr Gly Thr Asn Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 535
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> U1-52-CDR-1l

<400> 535

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

<210> 536
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial

<220>

<223> U1-52-CDR-21

<400> 536

Gly Ala Ser Ser Trp Ala Thr
1 5

<210> 537

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> U1-52-CDR-31

<400> 537

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Leu Thr
1 5

<210> 538

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> U1-53-CDR-1h

<400> 538

Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr Ser Met Asn
1 5 10

<210> 539

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> U1-53-CDR-2h

<400> 539

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

Gly

<210> 540

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> U1-53-CDR-3h

<400> 540

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

<210> 541
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-53-CDR-11

<400> 541

Gln Ala Ser Gln Asp Ile Thr Asn Tyr Leu Asn
 1 5 10

<210> 542
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-53-CDR-21

<400> 542

Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr
 1 5

<210> 543
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-53-CDR-31

<400> 543

Gln Gln Cys Glu Asn Phe Pro Ile Thr
 1 5

<210> 544
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-55.1-CDR-1h

<400> 544

Gly Gly Ser Val Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Asn
 1 5 10

<210> 545
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-55.1-CDR-2h

<400> 545

Tyr Ile Asn Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
 1 5 10 15

<210> 546
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-55.1-CDR-3h

<400> 546

Asp Arg Glu Leu Glu Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
 1 5 10 15

<210> 547
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-55-CDR-11

<400> 547

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Asn Gly Tyr Lys Tyr Leu Asp
 1 5 10 15

<210> 548
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-55-CDR-21

<400> 548

Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser
 1 5

<210> 549
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-55-CDR-31

<400> 549

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Ile Thr
 1 5

<210> 550
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-57.1-CDR-11

<400> 550

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Asn Gly Tyr Lys Tyr Leu Asp
1 5 10 15

<210> 551

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> U1-57.1-CDR-21

<400> 551

Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser
1 5

<210> 552

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> U1-57.1-CDR-31

<400> 552

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Ile Thr
1 5

<210> 553

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> U1-57_CDR-1h

<400> 553

Gly Gly Ser Val Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Asn
1 5 10

<210> 554

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> U1-57_CDR-2h

<400> 554

Tyr Ile Asn Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 555

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
 <223> U1-57_CDR-3h

<400> 555

Asp Arg Glu Leu Glu Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
 1 5 10 15

<210> 556
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-58-CDR-1h

<400> 556

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His
 1 5 10

<210> 557
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-58-CDR-2h

<400> 557

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

Gly

<210> 558
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-58-CDR-3h

<400> 558

Ala Ala Arg Leu Asp Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
 1 5 10

<210> 559
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-58-CDR-11

<400> 559

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asn Ser Tyr Leu Asn

1

5

10

<210> 560
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-58-CDR-21

<400> 560

Gly Ala Ser Gly Leu Gln Ser
 1 5

<210> 561
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-58-CDR-31

<400> 561

Gln Gln Ser Tyr Ser Ser Pro Leu Thr
 1 5

<210> 562
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-59-CDR-1h

<400> 562

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

<210> 563
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-59-CDR-2h

<400> 563

Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
 1 5 10 15

<210> 564
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-59-CDR-3h

<400> 564

Asp Lys Trp Thr Trp Tyr Phe Asp Leu
1 5

<210> 565

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> U1-59-CDR-11

<400> 565

Arg Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Ser Asn Arg Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 566

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> U1-59-CDR-21

<400> 566

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 567

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> U1-59-CDR-31

<400> 567

Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Arg Thr
1 5

<210> 568

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> U1-61.1-CDR-1h

<400> 568

Gly Val Ser Ile Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 569

<211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-61.1-CDR-2h

<400> 569

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
 1 5 10 15

<210> 570
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-61.1-CDR-3h

<400> 570

Asp Ser Glu Ser Glu Tyr Ser Ser Ser Ser Asn Tyr Gly Met Asp Val
 1 5 10 15

<210> 571
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-61.1-CDR-11

<400> 571

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

<210> 572
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-61.1-CDR-21

<400> 572

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Gly
 1 5

<210> 573
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-61.1-CDR-31

<400> 573

Gln Gln Ser Tyr Ser Asn Pro Leu Thr
 1 5

<210> 574
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-61-CDR-1h

<400> 574

Gly Val Ser Ile Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser
 1 5 10

<210> 575
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-61-CDR-2h

<400> 575

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
 1 5 10 15

<210> 576
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-61-CDR-3h

<400> 576

Asp Ser Glu Ser Glu Tyr Ser Ser Ser Ser Asn Tyr Gly Met Asp Val
 1 5 10 15

<210> 577
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-62-CDR-1h

<400> 577

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

<210> 578
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-62-CDR-2h

<400> 578

Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
 1 5 10 15

Gly

<210> 579
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-62-CDR-3h

<400> 579

Gln Met Ala Gly Asn Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
 1 5 10

<210> 580
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-62-CDR-11

<400> 580

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

<210> 581
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-62-CDR-21

<400> 581

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
 1 5

<210> 582
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> U1-62-CDR-31

<400> 582

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Cys Ser
 1 5

REIVINDICAÇÕES

1. Uma proteína de ligação isolada que se liga ao HER-3, compreendendo:

- uma sequência de aminoácidos da cadeia pesada que compre-
- 5 ende pelo menos uma das CDR's selecionadas a partir do grupo que consiste em (a) CDRH1's, conforme mostradas nas SEQ ID NOs:
- 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 36, 40, 42, 46, 50, 54, 60, 62, 66, 70, 74, 78, 80, 84, 88, 92, 96, 100, 104, 108, 112, 116, 120, 122, 126, 130, 134, 138, 142, 146, 150, 154, 158, 162, 166, 170, 174, 178, 182, 186, 190, 194, 198,
- 10 202, 206, 210, 214, 218, 222, 226 e 230; (b) CDRH2's, conforme mostradas nas SEQ ID NOs:
- 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 36, 40, 42, 46, 50, 54, 60, 62, 66, 70, 74, 78, 80, 84, 88, 92, 96, 100, 104, 108, 112, 116, 120, 122, 126, 130, 134, 138, 142, 146, 150, 154, 158, 162, 166, 170, 174, 178, 182, 186, 190, 194, 198,
- 15 202, 206, 210, 214, 218, 222, 226 e 230; e (c) CDRH3's, conforme mostradas nas SEQ ID NOs:
- 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 36, 40, 42, 46, 50, 54, 60, 62, 66, 70, 74, 78, 80, 84, 88, 92, 96, 100, 104, 108, 112, 116, 120, 122, 126, 130, 134, 138, 142, 146, 150, 154, 158, 162, 166, 170, 174, 178, 182, 186, 190, 194, 198,
- 20 202, 206, 210, 214, 218, 222, 226 e 230.

2. Uma proteína de ligação isolada que se liga ao HER-3, compreendendo:

- uma sequência de aminoácidos da cadeia leve que compreende pelo menos uma das CDR's selecionadas a partir do grupo que consiste em:
- 25 (d) CDRL1's, conforme mostradas nas SEQ ID NOs:
- 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 38, 44, 48, 52, 56, 58, 64, 68, 72, 76, 82, 86, 90, 94, 98, 102, 106, 110, 114, 118, 124, 128, 132, 136, 140, 144, 148, 152, 156, 160, 164, 168, 172, 176, 180, 184, 188, 192, 196, 200, 204, 208, 212, 216, 220, 224, 228 e 232; (e) CDRL2's, conforme mostradas nas SEQ ID NOs:
- 30 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 38, 44, 48, 52, 56, 58, 64, 68, 72, 76, 82, 86, 90, 94, 98, 102, 106, 110, 114, 118, 124, 128, 132, 136, 140, 144, 148, 152, 156, 160, 164, 168, 172, 176, 180, 184, 188, 192, 196, 200, 204, 208, 212, 216,

220, 224, 228 e 232; e (f) CDRL3's, conforme mostradas nas SEQ ID NOs:
 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 38, 44, 48, 52, 56, 58, 64, 68, 72, 76, 82, 86, 90,
 94, 98, 102, 106, 110, 114, 118, 124, 128, 132, 136, 140, 144, 148, 152, 156,
 160, 164, 168, 172, 176, 180, 184, 188, 192, 196, 200, 204, 208, 212, 216,
 5 220, 224, 228 e 232.

3. A proteína de ligação isolada da reivindicação 1 ou 2, onde a dita proteína de ligação compreende:

uma sequência de aminoácidos da cadeia pesada que compreende pelo menos uma das CDR's seleccionadas a partir do grupo que consiste em (a) CDRH1's, conforme mostradas nas SEQ ID NOs:
 10 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 36, 40, 42, 46, 50, 54, 60, 62, 66, 70, 74, 78, 80, 84, 88, 92, 96, 100, 104, 108, 112, 116, 120, 122, 126, 130, 134, 138, 142, 146, 150, 154, 158, 162, 166, 170, 174, 178, 182, 186, 190, 194, 198, 202, 206, 210, 214, 218, 222, 226 e 230; (b) CDRH2's, conforme mostradas
 15 nas SEQ ID NOs:
 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 36, 40, 42, 46, 50, 54, 60, 62, 66, 70, 74, 78, 80, 84, 88, 92, 96, 100, 104, 108, 112, 116, 120, 122, 126, 130, 134, 138, 142, 146, 150, 154, 158, 162, 166, 170, 174, 178, 182, 186, 190, 194, 198, 202, 206, 210, 214, 218, 222, 226 e 230; e (c) CDRH3's, conforme mostradas nas SEQ ID NOs:
 20 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 36, 40, 42, 46, 50, 54, 60, 62, 66, 70, 74, 78, 80, 84, 88, 92, 96, 100, 104, 108, 112, 116, 120, 122, 126, 130, 134, 138, 142, 146, 150, 154, 158, 162, 166, 170, 174, 178, 182, 186, 190, 194, 198, 202, 206, 210, 214, 218, 222, 226 e 230, e

25 uma sequência de aminoácidos da cadeia leve que compreende pelo menos uma das CDR's seleccionadas a partir do grupo que consiste em:
 (d) CDRL1's, conforme mostradas nas SEQ ID NOs:
 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 38, 44, 48, 52, 56, 58, 64, 68, 72, 76, 82, 86, 90,
 94, 98, 102, 106, 110, 114, 118, 124, 128, 132, 136, 140, 144, 148, 152, 156,
 30 160, 164, 168, 172, 176, 180, 184, 188, 192, 196, 200, 204, 208, 212, 216, 220, 224, 228 e 232; (e) CDRL2's, conforme mostradas nas SEQ ID NOs:
 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 38, 44, 48, 52, 56, 58, 64, 68, 72, 76, 82, 86, 90,

94, 98, 102, 106, 110, 114, 118, 124, 128, 132, 136, 140, 144, 148, 152, 156, 160, 164, 168, 172, 176, 180, 184, 188, 192, 196, 200, 204, 208, 212, 216, 220, 224, 228 e 232; e (f) CDRL3's, conforme mostradas nas SEQ ID NOs:

4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 38, 44, 48, 52, 56, 58, 64, 68, 72, 76, 82, 86, 90,
 5 94, 98, 102, 106, 110, 114, 118, 124, 128, 132, 136, 140, 144, 148, 152, 156, 160, 164, 168, 172, 176, 180, 184, 188, 192, 196, 200, 204, 208, 212, 216, 220, 224, 228 e 232.

4. A proteína de ligação isolada da reivindicação 1 ou 2, onde a dita proteína de ligação compreende uma sequência de aminoácidos da cadeia pesada que compreende uma CDRH1, uma CDRH2, e uma CDRH3 de
 10 quaisquer das SEQ ID NOs:

2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 36, 40, 42, 46, 50, 54, 60, 62, 66, 70, 74, 78, 80, 84, 88, 92, 96, 100, 104, 108, 112, 116, 120, 122, 126, 130, 134, 138, 142, 146, 150, 154, 158, 162, 166, 170, 174, 178, 182, 186, 190, 194, 198,
 15 202, 206, 210, 214, 218, 222, 226 e 230,

ou uma sequência de aminoácidos da cadeia leve que compreende uma CDRL1, uma CDRL2, e uma CDRL3 de quaisquer das SEQ ID NOs:

4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 38, 44, 48, 52, 56, 58, 64, 68, 72, 76, 82, 86, 90, 94, 98, 102, 106, 110, 114, 118, 124, 128, 132, 136, 140, 144, 148, 152, 156,
 20 160, 164, 168, 172, 176, 180, 184, 188, 192, 196, 200, 204, 208, 212, 216, 220, 224, 228 e 232.

5. A proteína de ligação isolada da reivindicação 3, onde a dita proteína de ligação compreende uma sequência de aminoácidos da cadeia pesada que compreende uma CDRH1, uma CDRH2, e uma CDRH3 de
 25 quaisquer das SEQ ID NOs:

2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 36, 40, 42, 46, 50, 54, 60, 62, 66, 70, 74, 78, 80, 84, 88, 92, 96, 100, 104, 108, 112, 116, 120, 122, 126, 130, 134, 138, 142, 146, 150, 154, 158, 162, 166, 170, 174, 178, 182, 186, 190, 194, 198, 202, 206, 210, 214, 218, 222, 226 e 230,

30 e uma sequência de aminoácidos da cadeia leve que compreende uma CDRL1, uma CDRL2, e uma CDRL3 de quaisquer das SEQ ID NOs:

4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 38, 44, 48, 52, 56, 58, 64, 68, 72, 76, 82, 86, 90,

94, 98, 102, 106, 110, 114, 118, 124, 128, 132, 136, 140, 144, 148, 152, 156, 160, 164, 168, 172, 176, 180, 184, 188, 192, 196, 200, 204, 208, 212, 216, 220, 224, 228 e 232.

5 6. A proteína de ligação isolada da reivindicação 1, compreendendo:

uma sequência de aminoácidos da cadeia pesada selecionada a partir do grupo que consiste nas SEQ ID NOs:

2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 36, 40, 42, 46, 50, 54, 60, 62, 66, 70, 74, 78, 80, 84, 88, 92, 96, 100, 104, 108, 112, 116, 120, 122, 126, 130, 134, 138,
10 142, 146, 150, 154, 158, 162, 166, 170, 174, 178, 182, 186, 190, 194, 198, 202, 206, 210, 214, 218, 222, 226 e 230.

7. A proteína de ligação isolada da reivindicação 2 compreendendo:

15 uma sequência de aminoácidos da cadeia leve selecionada a partir do grupo que consiste nas SEQ ID NOs:

4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 38, 44, 48, 52, 56, 58, 64, 68, 72, 76, 82, 86, 90, 94, 98, 102, 106, 110, 114, 118, 124, 128, 132, 136, 140, 144, 148, 152, 156, 160, 164, 168, 172, 176, 180, 184, 188, 192, 196, 200, 204, 208, 212, 216, 220, 224, 228 e 232.

20 8. A proteína de ligação isolada da reivindicação 1, compreendendo:

uma sequência de aminoácidos da cadeia pesada selecionada a partir do grupo que consiste nas SEQ ID NOs:

2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 36, 40, 42, 46, 50, 54, 60, 62, 66, 70, 74, 78, 80, 84, 88, 92, 96, 100, 104, 108, 112, 116, 120, 122, 126, 130, 134, 138,
25 142, 146, 150, 154, 158, 162, 166, 170, 174, 178, 182, 186, 190, 194, 198, 202, 206, 210, 214, 218, 222, 226 e 230; e

uma sequência de aminoácidos da cadeia leve selecionada a partir do grupo que consiste nas SEQ ID NOs:

30 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 38, 44, 48, 52, 56, 58, 64, 68, 72, 76, 82, 86, 90, 94, 98, 102, 106, 110, 114, 118, 124, 128, 132, 136, 140, 144, 148, 152, 156, 160, 164, 168, 172, 176, 180, 184, 188, 192, 196, 200, 204, 208, 212, 216,

220, 224, 228 e 232.

9. A proteína de ligação isolada da reivindicação 1, compreendendo uma CDRH3 de quaisquer das SEQ ID NOs:

2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 36, 40, 42, 46, 50, 54, 60, 62, 66, 70, 74, 78,
5 80, 84, 88, 92, 96, 100, 104, 108, 112, 116, 120, 122, 126, 130, 134, 138,
142, 146, 150, 154, 158, 162, 166, 170, 174, 178, 182, 186, 190, 194, 198,
202, 206, 210, 214, 218, 222, 226 e 230.

10. A proteína de ligação isolada da reivindicação 9, compreendendo uma sequência de aminoácidos da cadeia leve de quaisquer das SEQ ID NOs:

4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 38, 44, 48, 52, 56, 58, 64, 68, 72, 76, 82, 86, 90,
94, 98, 102, 106, 110, 114, 118, 124, 128, 132, 136, 140, 144, 148, 152, 156,
160, 164, 168, 172, 176, 180, 184, 188, 192, 196, 200, 204, 208, 212, 216,
220, 224, 228 e 232.

15. 11. A proteína de ligação isolada de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-9 compreendendo a sequência de aminoácidos da cadeia pesada de SEQ ID NO:42 e a sequência de aminoácidos da cadeia leve de SEQ ID NO:44.

20. 12. A proteína de ligação isolada de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-9 compreendendo a sequência de aminoácidos da cadeia pesada de SEQ ID NO:54 e a sequência de aminoácidos da cadeia leve de SEQ ID NO:56.

25. 13. A proteína de ligação isolada de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-9 compreendendo a sequência de aminoácidos da cadeia pesada de SEQ ID NO:70 e a sequência de aminoácidos da cadeia leve de SEQ ID NO:72.

30. 14. Uma proteína de ligação isolada que se liga a uma estrutura tridimensional formada pelos resíduos de aminoácidos 1-160; 161-358; 359-575; 1-358; 359-604 do HER-3 maduro, particularmente do HER-3 maduro humano.

15. A proteína de ligação isolada de quaisquer das reivindicações 1-14, onde a proteína de ligação é dirigida contra o domínio extracelu-

lar de HER-3.

16. A proteína de ligação isolada de qualquer uma das reivindicações 1-15, onde a ligação da proteína de ligação ao HER-3 reduz a transdução de sinal mediada pelo HER-3.

5 17. A proteína de ligação isolada de qualquer uma das reivindicações 1-15, onde a ligação da proteína de ligação ao HER-3 reduz a fosforilação do HER-3.

10 18. A proteína de ligação isolada de qualquer uma das reivindicações 1-15, onde a ligação da proteína de ligação ao HER-3 reduz a proliferação celular.

19. A proteína de ligação isolada de qualquer uma das reivindicações 1-15, onde a ligação da proteína de ligação ao HER-3 reduz a migração celular.

15 20. A proteína de ligação isolada de qualquer uma das reivindicações 1-15, onde a ligação da proteína de ligação ao HER-3 aumenta a infra-regulação do HER-3.

21. A proteína de ligação isolada de qualquer uma das reivindicações 1-20, a qual é um anticorpo.

20 22. A proteína de ligação isolada da reivindicação 21, onde o anticorpo é um anticorpo monoclonal, um anticorpo policlonal, um anticorpo recombinante, um anticorpo humanizado, um anticorpo humano, um anticorpo quimérico, um anticorpo multiespecífico, ou um seu fragmento de anticorpo.

25 23. A proteína de ligação isolada da reivindicação 22, onde o fragmento de anticorpo é um fragmento Fab, um fragmento Fab', um fragmento F(ab')₂, um fragmento Fv, um diacorpo, ou uma molécula de anticorpo de cadeia individual.

30 24. A proteína de ligação isolada de qualquer uma das reivindicações 1-23, onde a dita proteína de ligação isolada é do tipo IgG1, IgG2, IgG3 ou IgG4.

25. A proteína de ligação isolada de qualquer uma das reivindicações 1-24, onde a proteína de ligação é acoplada a um grupo de marca-

ção.

26. A proteína de ligação isolada da reivindicação 25, onde o grupo de marcação é um radioisótopo ou radionuclídeo, um grupo fluorescente, um grupo enzimático, um grupo quimioluminescente, um grupo de biotinila, ou um epítipo de polipeptídeo predeterminado.

27. A proteína de ligação isolada de qualquer uma das reivindicações 1-24, onde a proteína de ligação é acoplada a um grupo efetor.

28. A proteína de ligação isolada da reivindicação 27, onde o grupo efetor é um radioisótopo ou radionuclídeo, uma toxina, ou um grupo terapêutico ou quimioterapêutico.

29. A proteína de ligação isolada da reivindicação 28, onde o grupo terapêutico ou quimioterapêutico é selecionado a partir do grupo que consiste em caliqueamicina, auristatina-PE, geldanamicina, maitansina e seus derivados.

30. Uma molécula de ácido nucléico isolada codificando uma proteína de ligação de qualquer uma das reivindicações 1-29.

31. A molécula de ácido nucléico isolada da reivindicação 30, onde a molécula de ácido nucléico é operavelmente ligada a uma sequência de controle.

32. Um vetor compreendendo a molécula de ácido nucléico da reivindicação 30.

33. Um vetor compreendendo a molécula de ácido nucléico da reivindicação 31.

34. Uma célula hospedeira transformada com o vetor da reivindicação 32.

35. Uma célula hospedeira transformada com o vetor da reivindicação 33.

36. Um processo para preparar a proteína de ligação isolada de qualquer uma das reivindicações 1-29, compreendendo a etapa de isolar a dita proteína de ligação de uma célula hospedeira.

37. O processo da reivindicação 36, onde a célula hospedeira é uma célula de mamífero, uma célula de planta, uma célula fúngica, ou uma

célula procariótica.

38. Uma composição farmacêutica compreendendo como um agente ativo pelo menos uma proteína de ligação isolada de qualquer uma das reivindicações 1-29, e um veículo, diluente ou adjuvante farmacêuticamente aceitável.

39. A composição da reivindicação 37 ou 38 para uso terapêutico.

40. A composição da reivindicação 37 ou 38 para uso diagnóstico.

41. Um método para tratar ou prevenir uma doença associada com o HER-3 em um paciente, compreendendo administrar uma quantidade farmacêuticamente efetiva de uma composição farmacêutica da reivindicação 38 ou 39 a um paciente que necessita dela.

42. O método da reivindicação 41, onde a doença é uma doença hiperproliferativa.

43. O método da reivindicação 42, onde a dita doença hiperproliferativa é selecionada a partir do grupo que consiste em câncer de mama, câncer gastrointestinal, câncer do pâncreas, câncer da próstata, câncer ovariano, câncer do estômago, câncer endometrial, câncer da glândula salivar, câncer do pulmão, câncer do rim, câncer do cólon, câncer colorretal, câncer da tireóide, câncer da bexiga, glioma, melanoma, câncer do testículo, sarcoma de tecido mole, câncer da cabeça e do pescoço, outros cânceres que expressam ou superexpressam o HER-3, e formação de metástases do tumor.

44. O método da reivindicação 42 ou 43, onde a dita doença hiperproliferativa está associada com a fosforilação do HER-3 aumentada, a heterodimerização de HER-2/HER-3 aumentada ou uma atividade aumentada de PI_3 -cinase, cinase terminal c-jun, AKT, ERK2 e/ou PYK2.

45. Um método para diagnosticar uma doença associada com o HER-3, compreendendo:

- (a) contatar uma amostra com a proteína de ligação de qualquer uma das reivindicações 1-26, sob condições adequadas para permitir a ligação da dita proteína de ligação ao HER-3; e
- (c) identificar a ligação da dita proteína de ligação ao HER-3.

46. O método da reivindicação 45, onde a doença é uma doença hiperproliferativa.

47. O método da reivindicação 46, onde a dita doença hiperproliferativa é selecionada a partir do grupo que consiste em câncer de mama, 5 câncer gastrointestinal, câncer do pâncreas, câncer da próstata, câncer ovariano, câncer do estômago, câncer endometrial, câncer da glândula salivar, câncer do pulmão, câncer do rim, câncer do cólon, câncer colorretal, câncer da tireóide, câncer da bexiga, glioma, melanoma, outros cânceres que expressam ou superexpressam o HER-3, câncer do testículo, sarcoma de tecido 10 mole, câncer da cabeça e do pescoço, e formação de metástases do tumor.

48. O método da reivindicação 46 pi 48, onde a dita doença hiperproliferativa está associada com a fosforilação do HER-3 aumentada, a heterodimerização de HER-2/HER-3 aumentada ou uma atividade aumentada de PI_3 -cinase, cinase terminal c-jun, AKT, ERK2 e/ou PYK2. 15

49. Um kit compreendendo a proteína de ligação isolada de qualquer uma das reivindicações 1-28.

50. O kit da reivindicação 49, compreendendo um agente terapêutico adicional.

20 51. O kit da reivindicação 50 onde o agente terapêutico adicional é um agente antineoplástico.

52. O kit da reivindicação 51, onde o agente antineoplástico é um anticorpo antitumor ou um agente quimioterapêutico.

FIG 1

linhagem celular	tecido	nível de expressão
Hs578T	mama	++
T47D	mama	++
SKBr3	mama	+++
ZR 75-1	mama	++
MDA-MB-435s	mama	+++
MCF-7	mama	++
BT474	mama	+++
MDA-MB 453	mama	+++
MDA-MB 361	mama	++
HCT116	colón	+
HT29	colón	++
LoVo		+
CaCo-2	colón	+
SW480	colón	++
A431	epidermóide	+
HT1080	fibrossarcoma	O/+
CaKI-1	rim	O
CaKI-2	rim	O
Calu6	pulmão	O
A549	pulmão	O
M19	melanoma	++
M14	melanoma	+++

linhagem celular	tecido	nível de expressão
RPML-7951	melanoma	O/+
MelJuso	melanoma	++
MelGerlach	melanoma	++
C32	melanoma	+++
HT144	melanoma	+++
SK-Mel2	melanoma	+++
MALME3	melanoma	+++
Hs294T	melanoma	+++
A375p	melanoma	+++
SK-Mel3	melanoma	+++
SK-Mel5	melanoma	++
KB	nasofaringe	+
SCC9	Carcinoma de célula escamosa	+
SKOV3	ovário	+
Capan-1	pâncreas	+
Capan-2	pâncreas	+
Bx-PC-3	pâncreas	+
LNCap	próstata	++
DU145	próstata	+
PC-3	próstata	+
BM1604	próstata	++
TSU	próstata	+

0=sem expressão;+fraco;++médio;+++forte

FIG 2

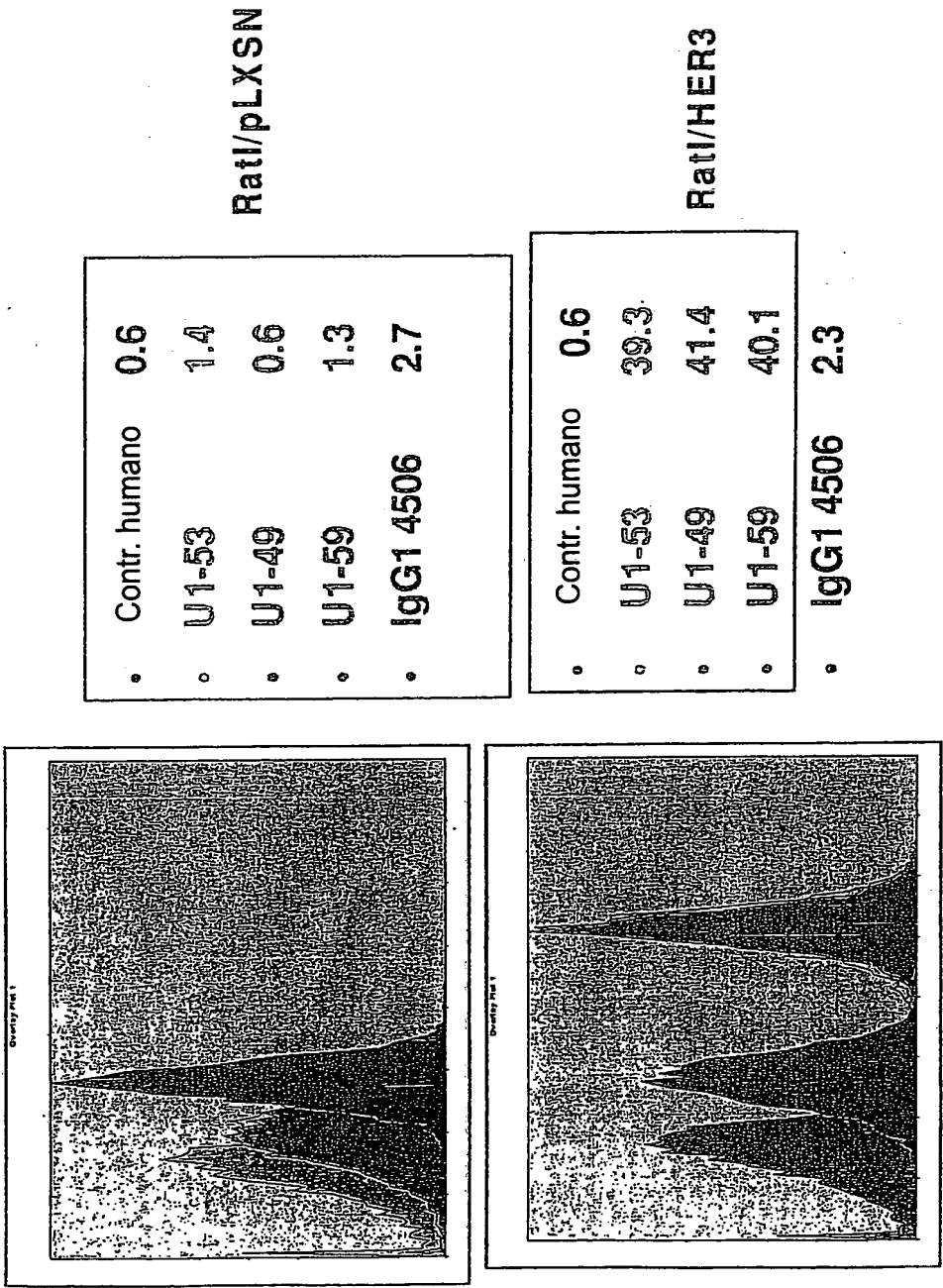


FIG 3 locais dos anticorpos

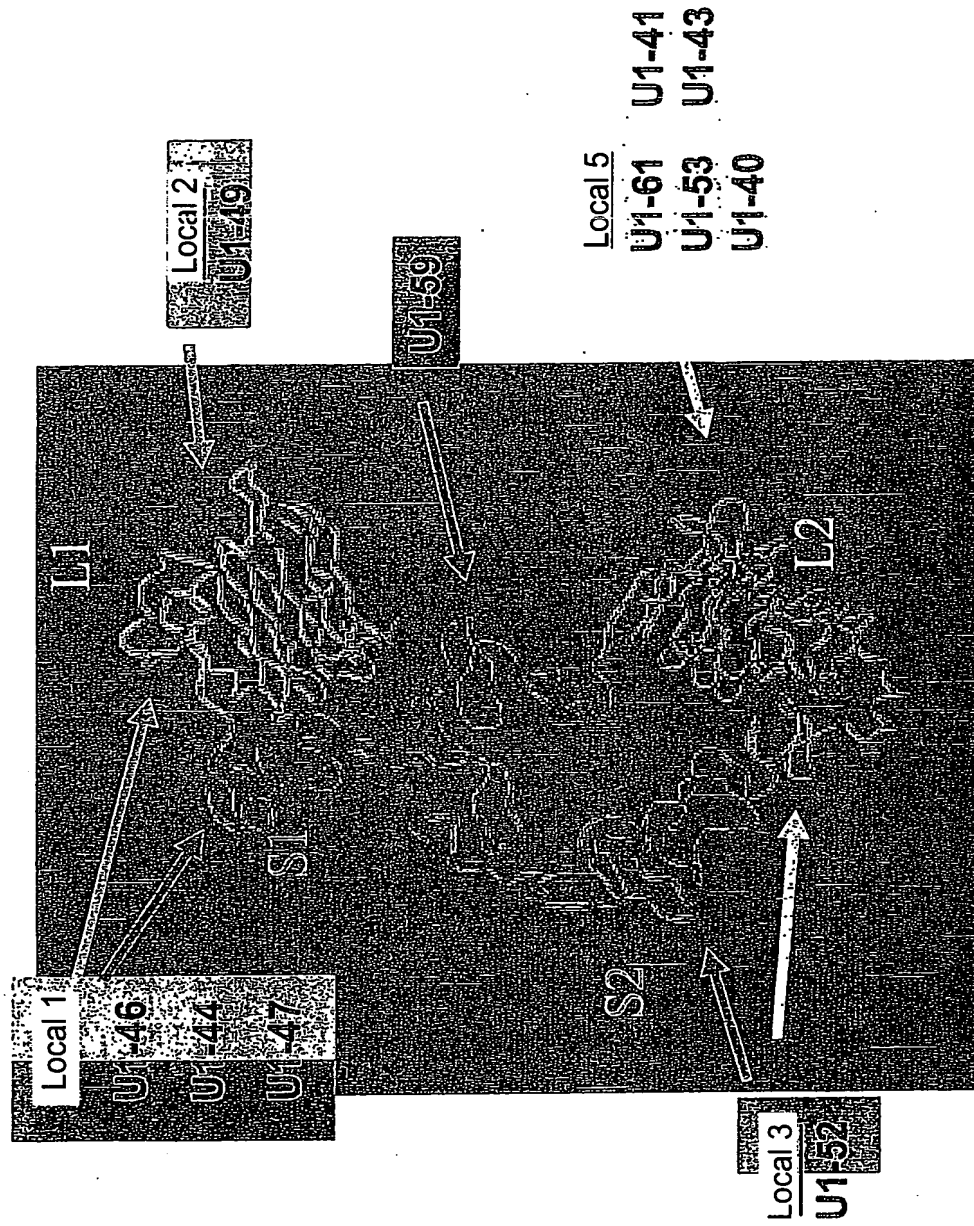


FIG 4 FACS scatter

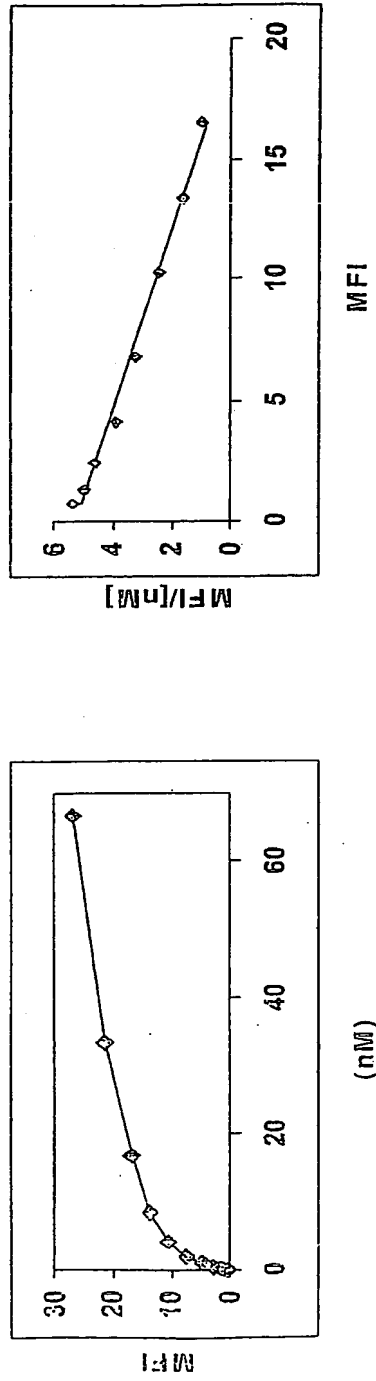


FIG 5 internalização

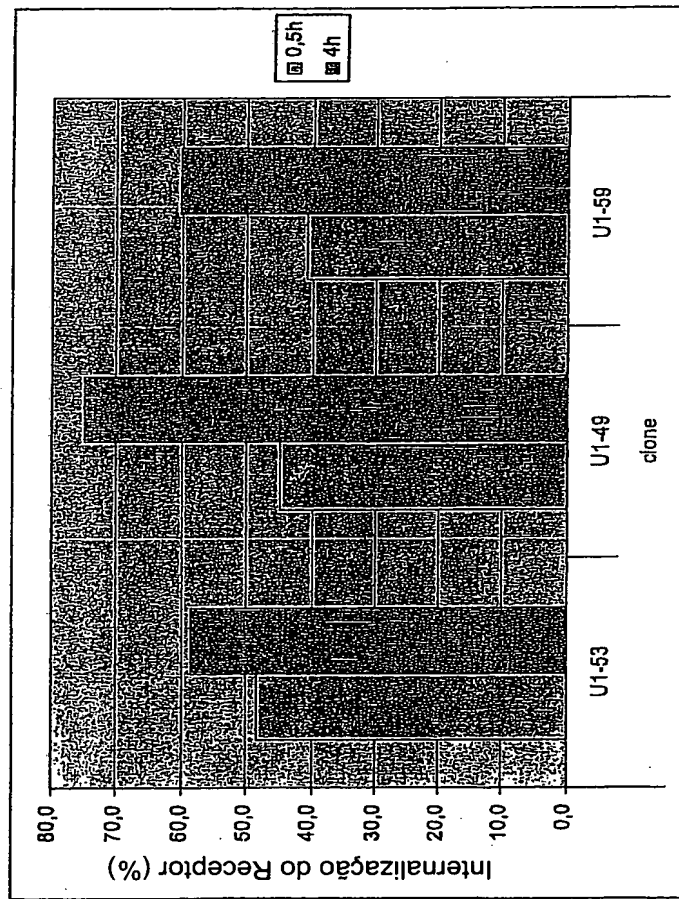
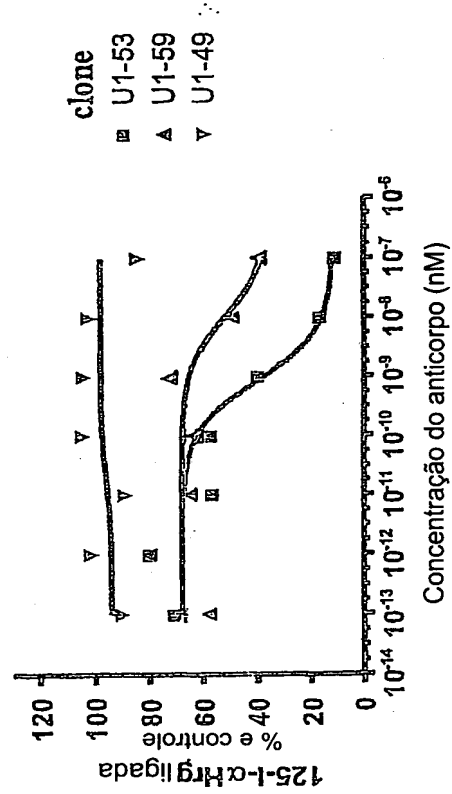


FIG 6a Bloqueio da HRG



clone	EC50 (nM)
U1-59	9,65
U1-49	-
U1-53	0,71

FIG 6b Bloqueio da HRG

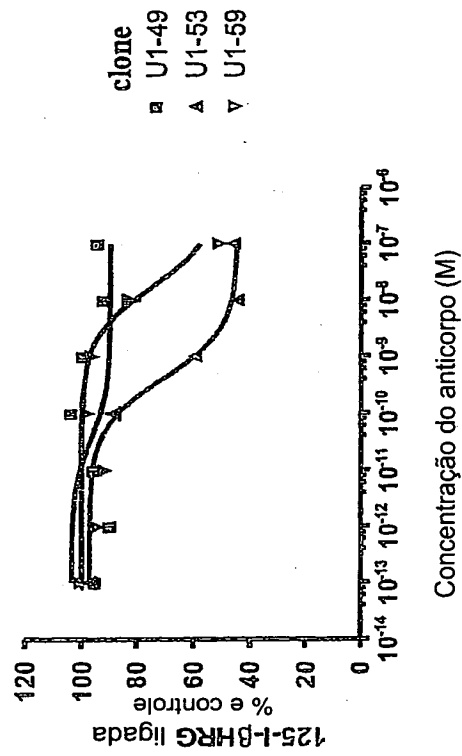
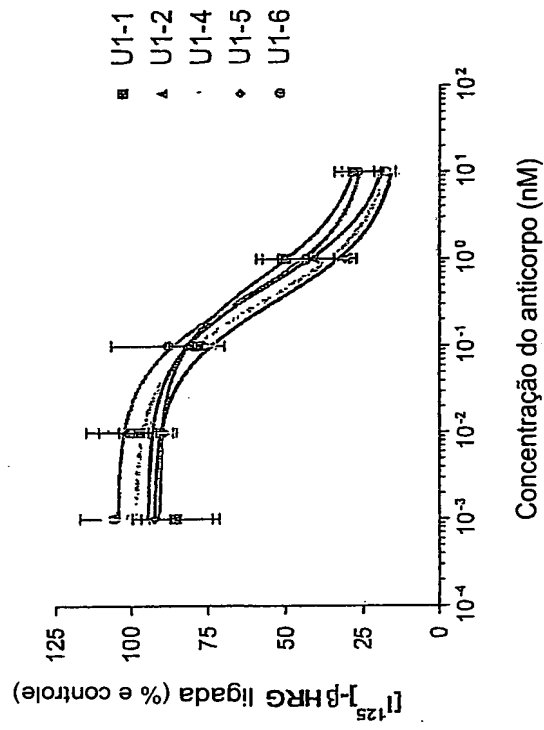
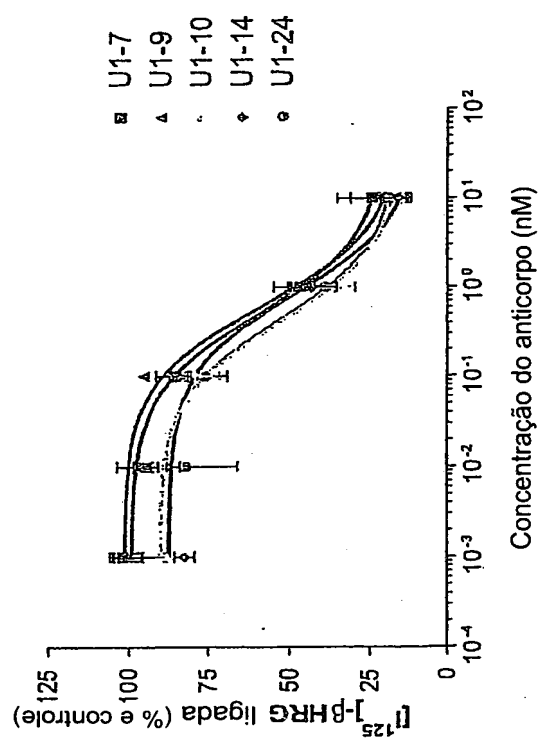


FIG 6c



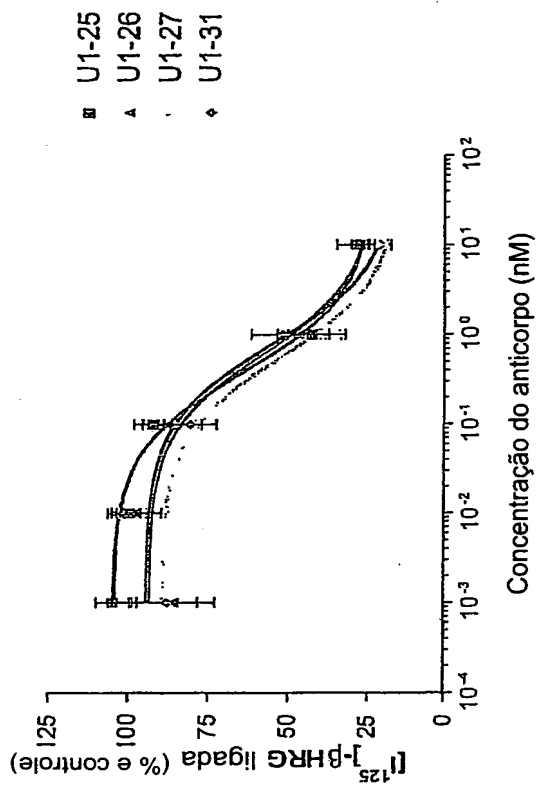
clone	EC50 (nM)
U1-1	0.61
U1-2	0.51
U1-4	0.32
U1-5	0.33
U1-6	0.35

FIG 6d



clone	EC_{50} (nM)
U1-7	0.49
U1-9	0.60
U1-10	0.40
U1-14	0.83
U1-24	0.41

FIG 6e



clone	EC50 (nM)
U1-25	0.38
U1-26	0.60
U1-27	0.56
U1-31	0.77

FIG 7a Fosforilação da tirosina HER3

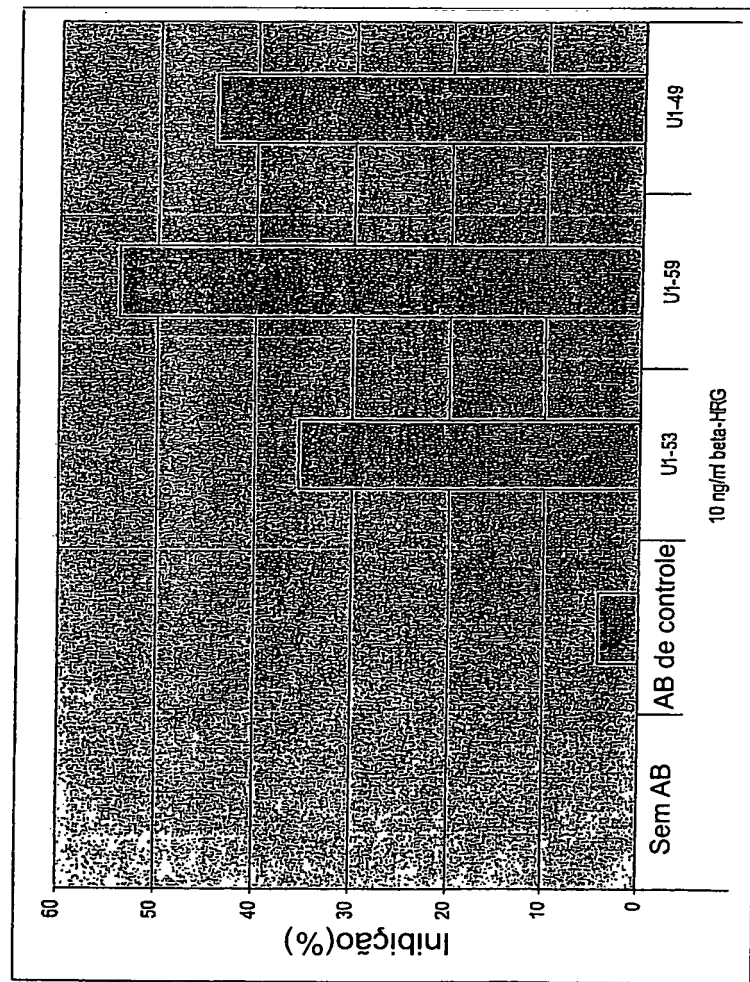
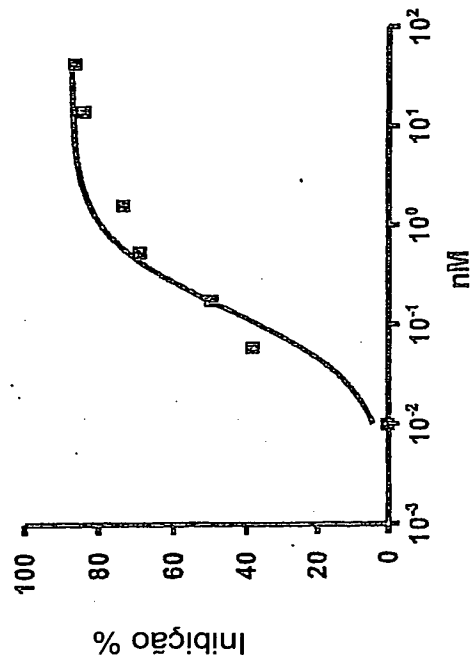


FIG 7b Fosforilação da tirosina. HER3

Inibição da fosforilação do HER3 induzida pela β -HRG
pelo anticorpo anti-HER3 purificado (clone U1-53)



EC50 | 0.1353

FIG 8 MAP cinase

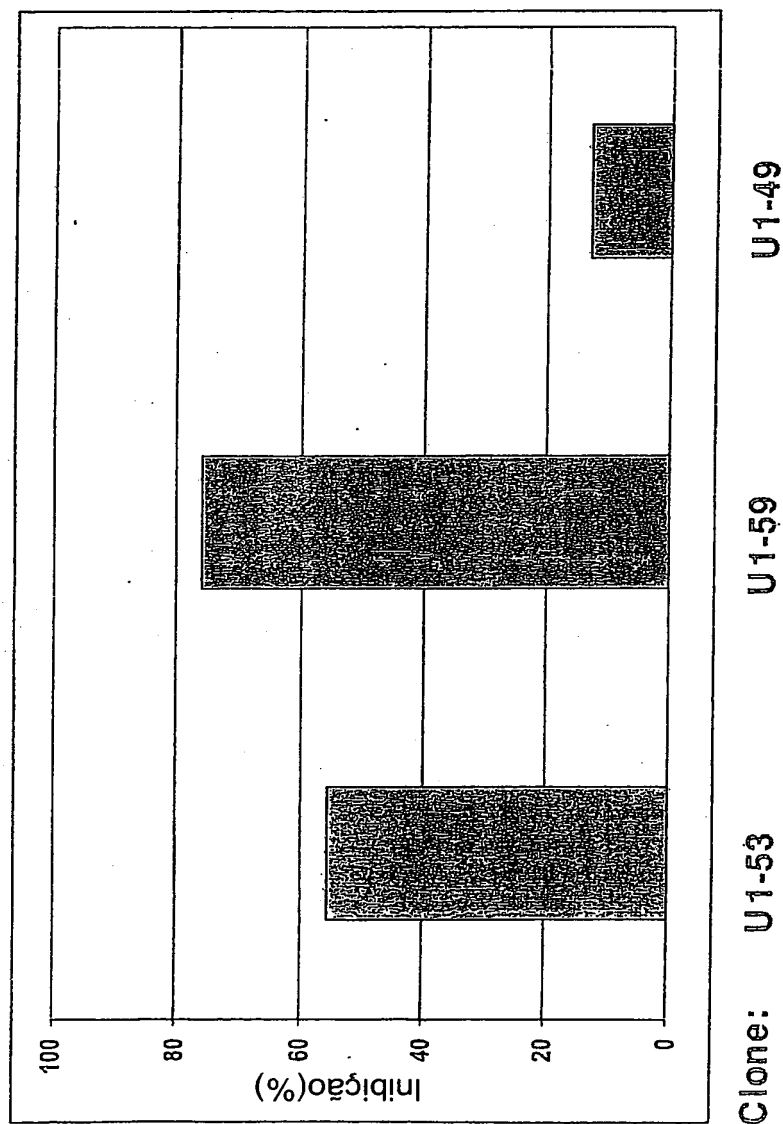


FIG 9 AKT

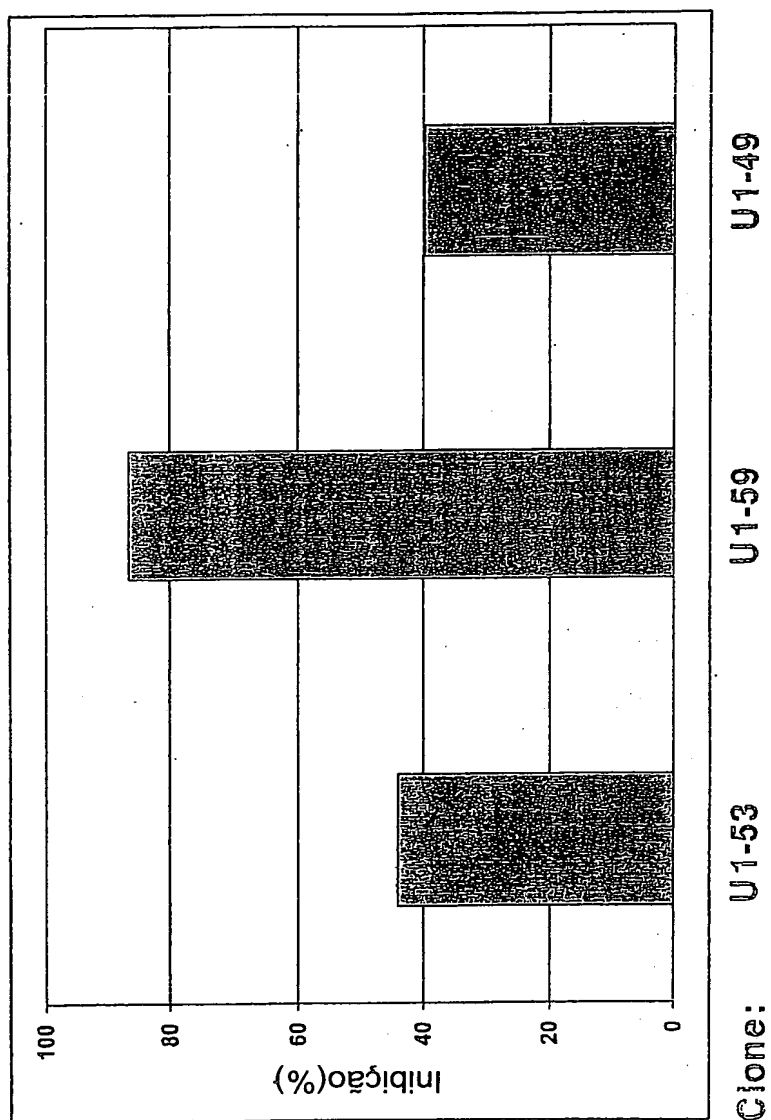


FIG 10 proliferação



FIG 11 migração

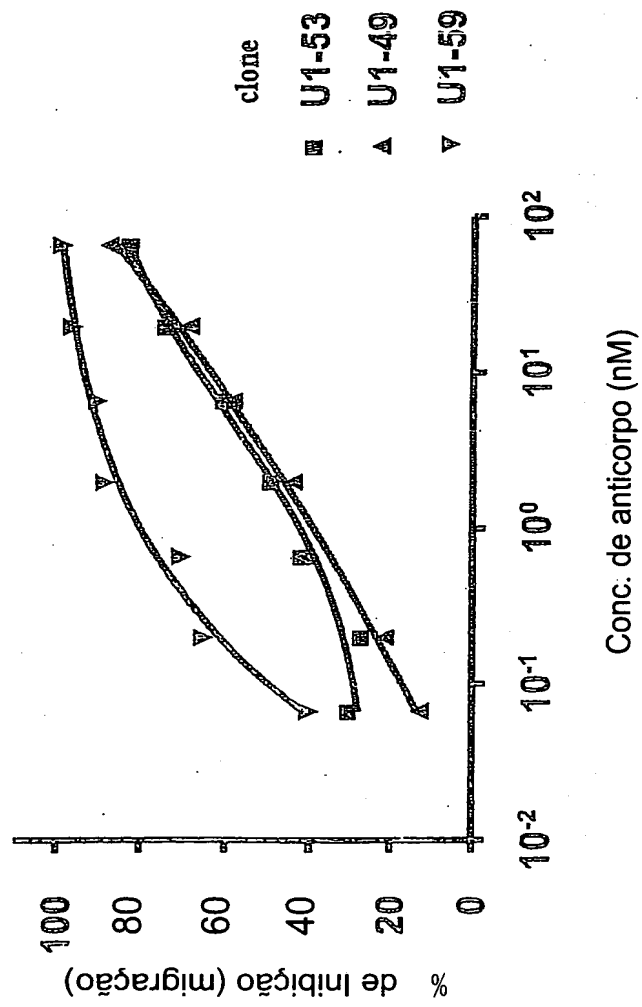


FIG 12a Ágar MB361

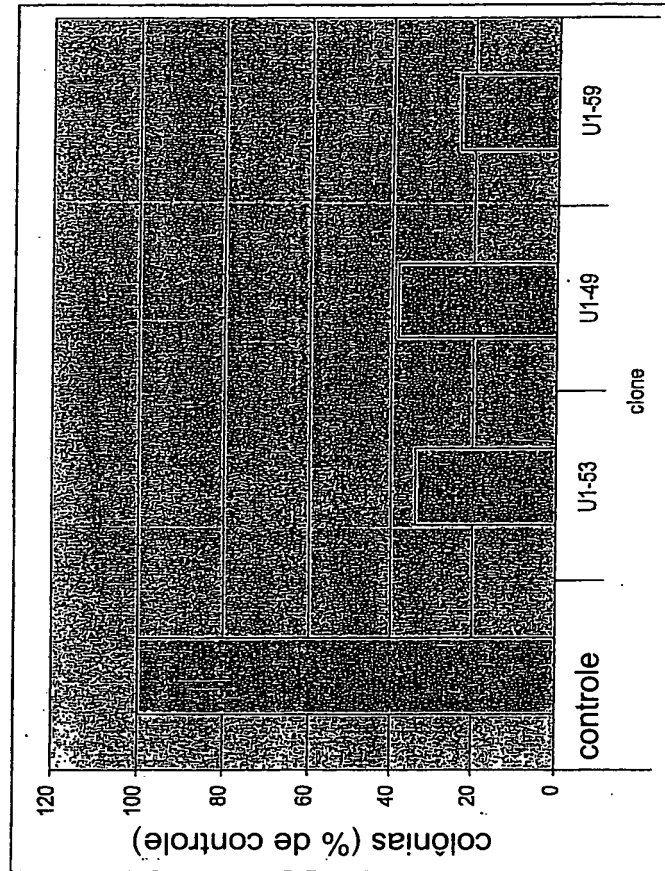


FIG 12b Ágar Mole NCI

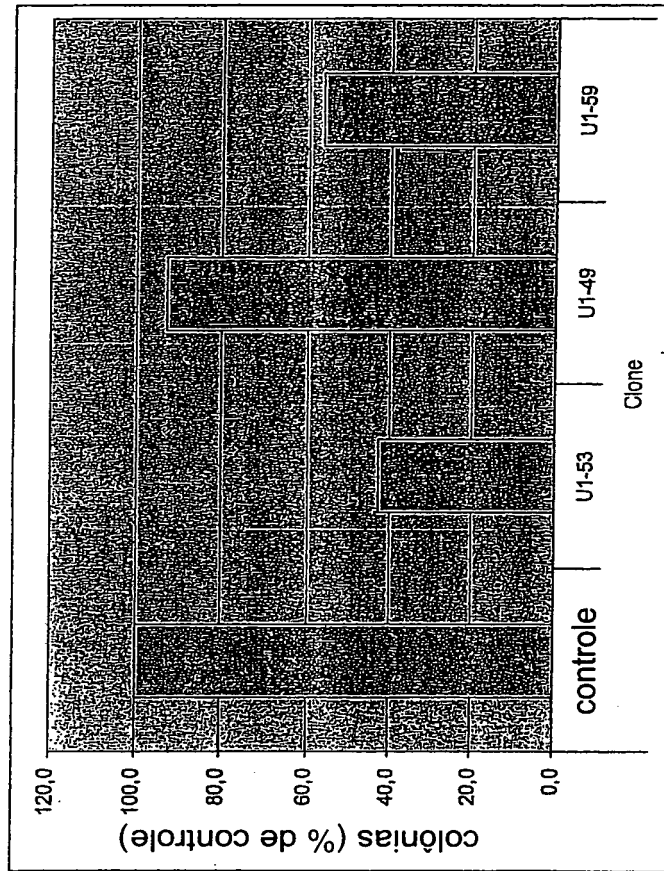


FIG 12c Ágar Mole MKN-28

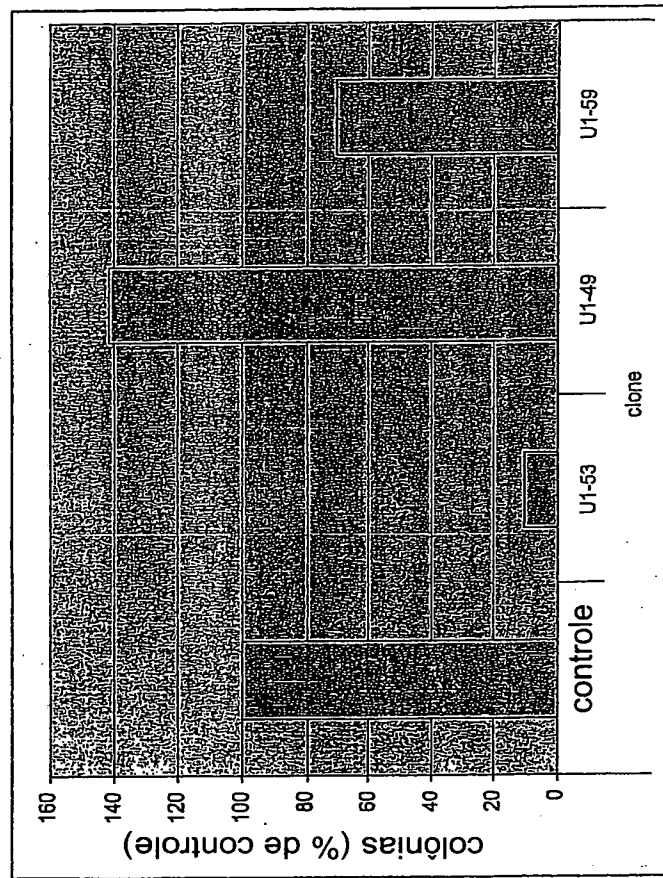


FIG 12d Ágar Mole HT-144

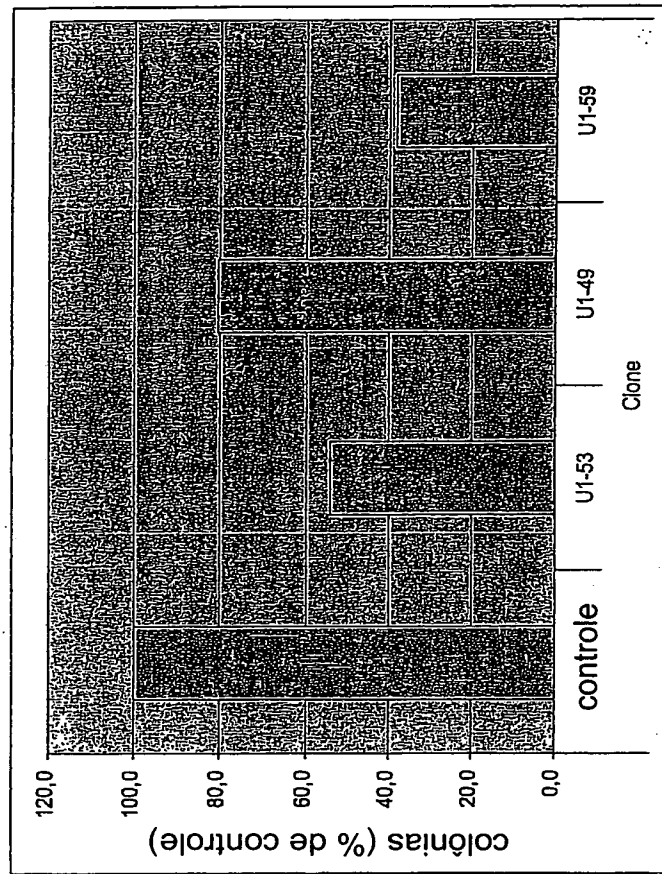


FIG 12e Ágar Mole Skov-3

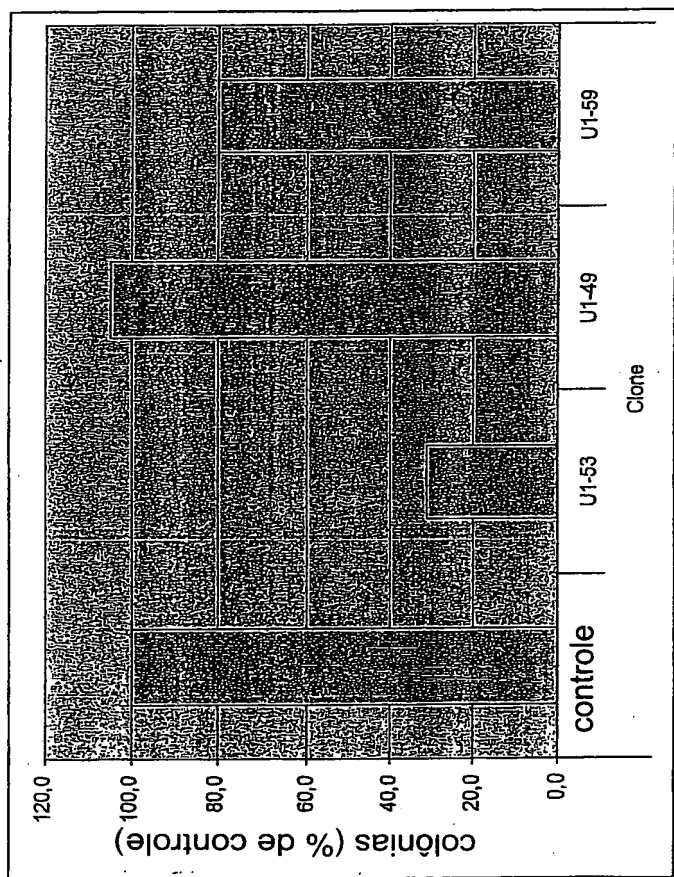


FIG 12f Ágar Mole PPCI

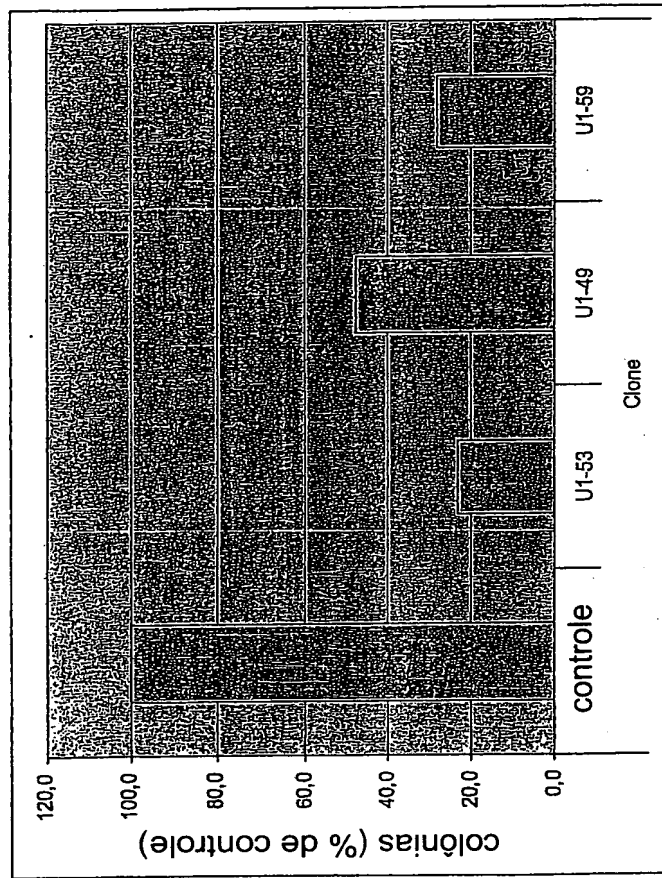


FIG 12g Ágar Mole BX-PC3

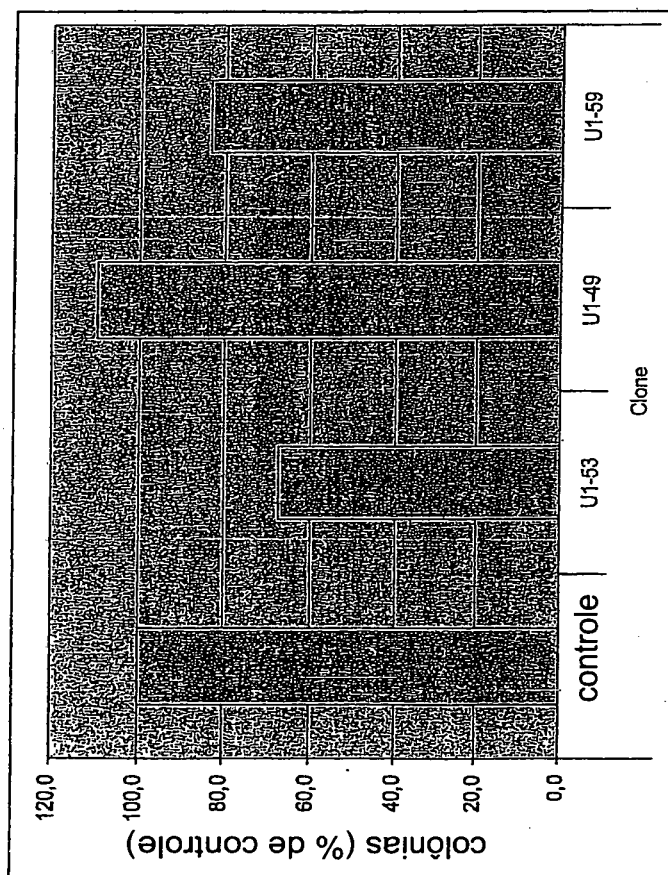


FIG 12h Ágar Mole A549

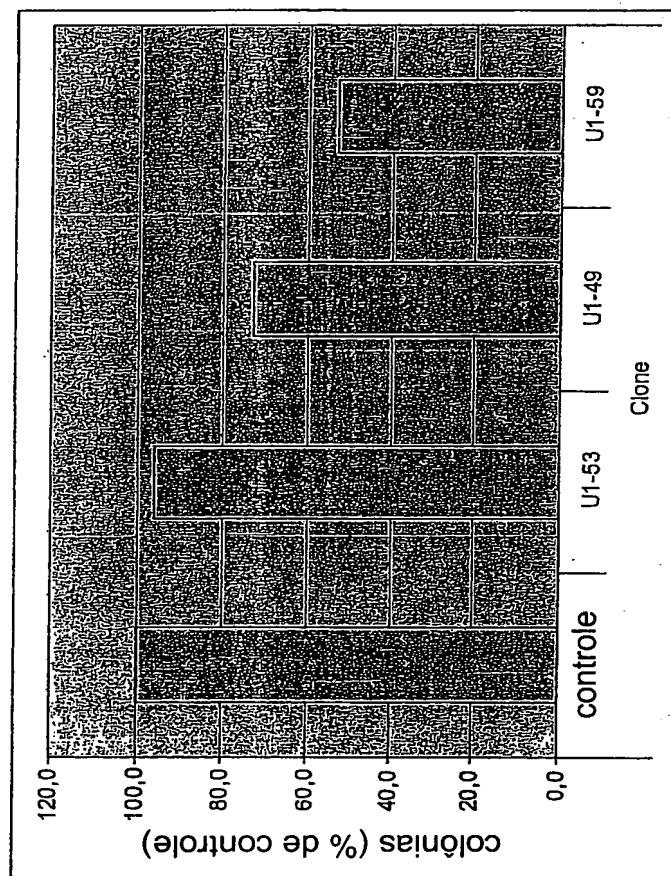


FIG 12i epidermóide em Ágar Mole

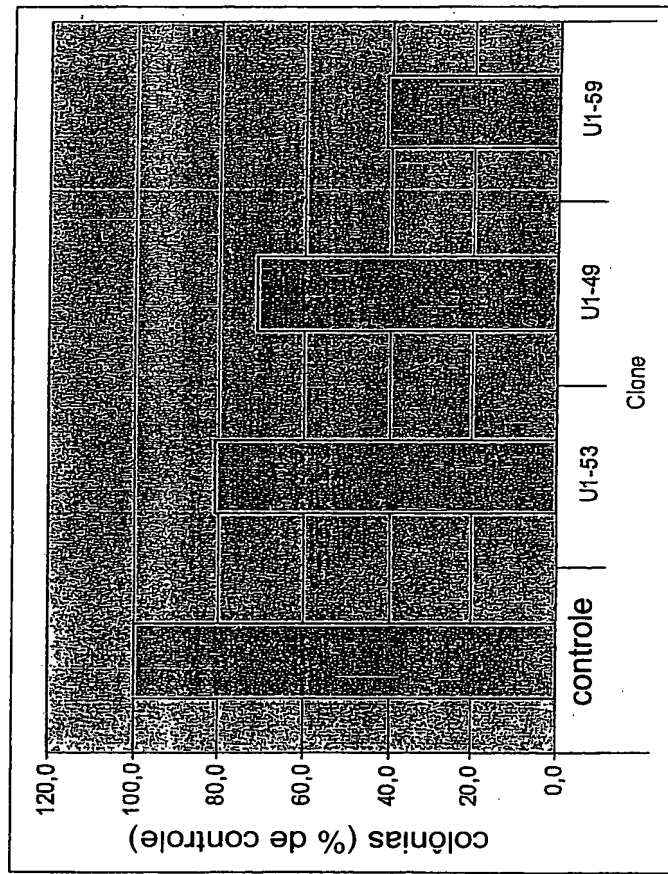


FIG 13 T47D in vivo

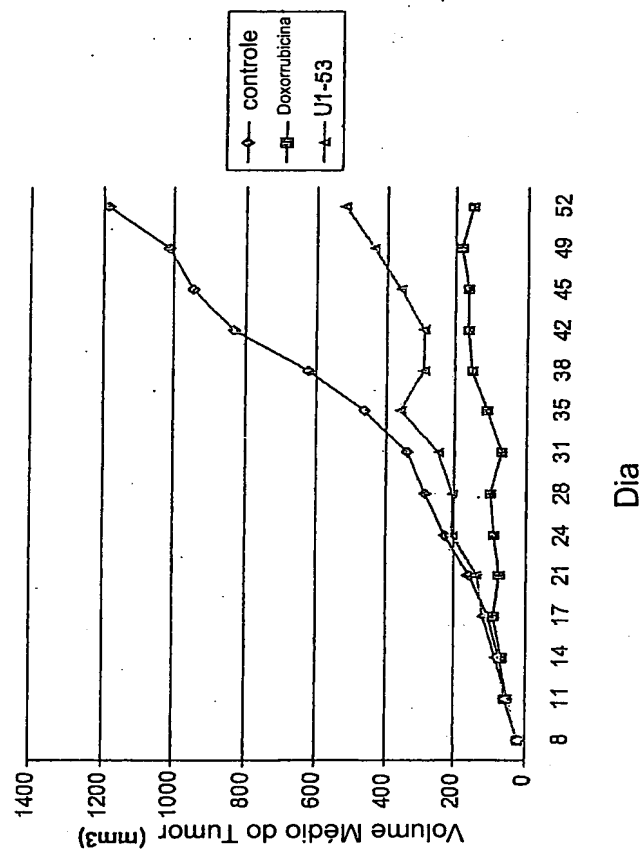


FIG 14 BxPC3

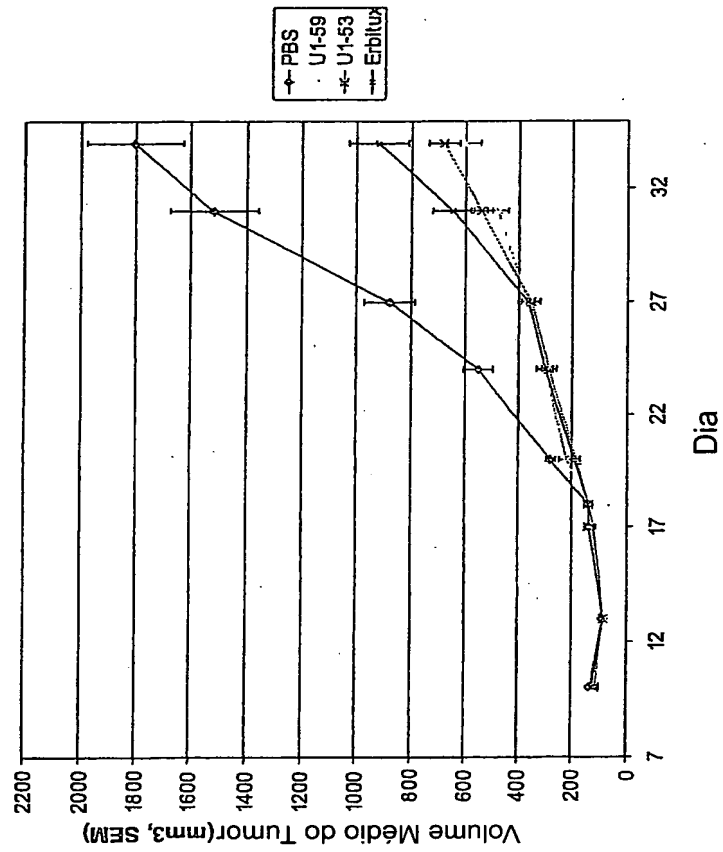


FIG 15 Combinação de BxPC3

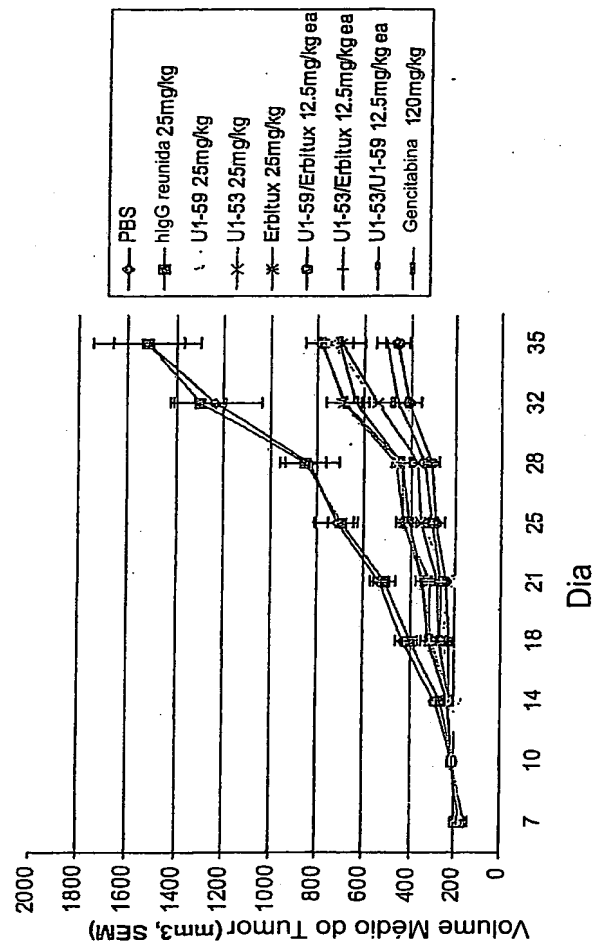


FIG 16 HT144

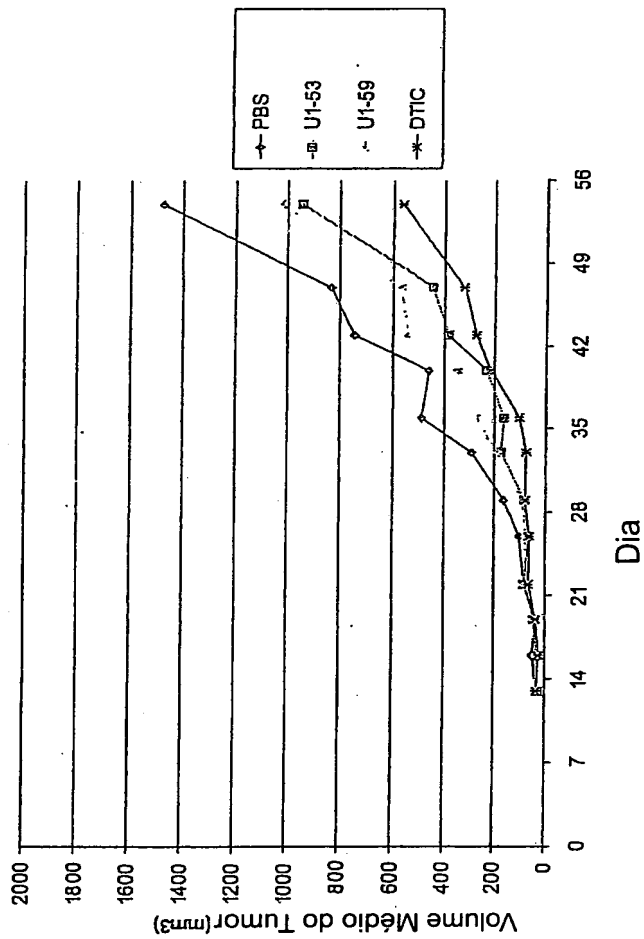


FIG 17

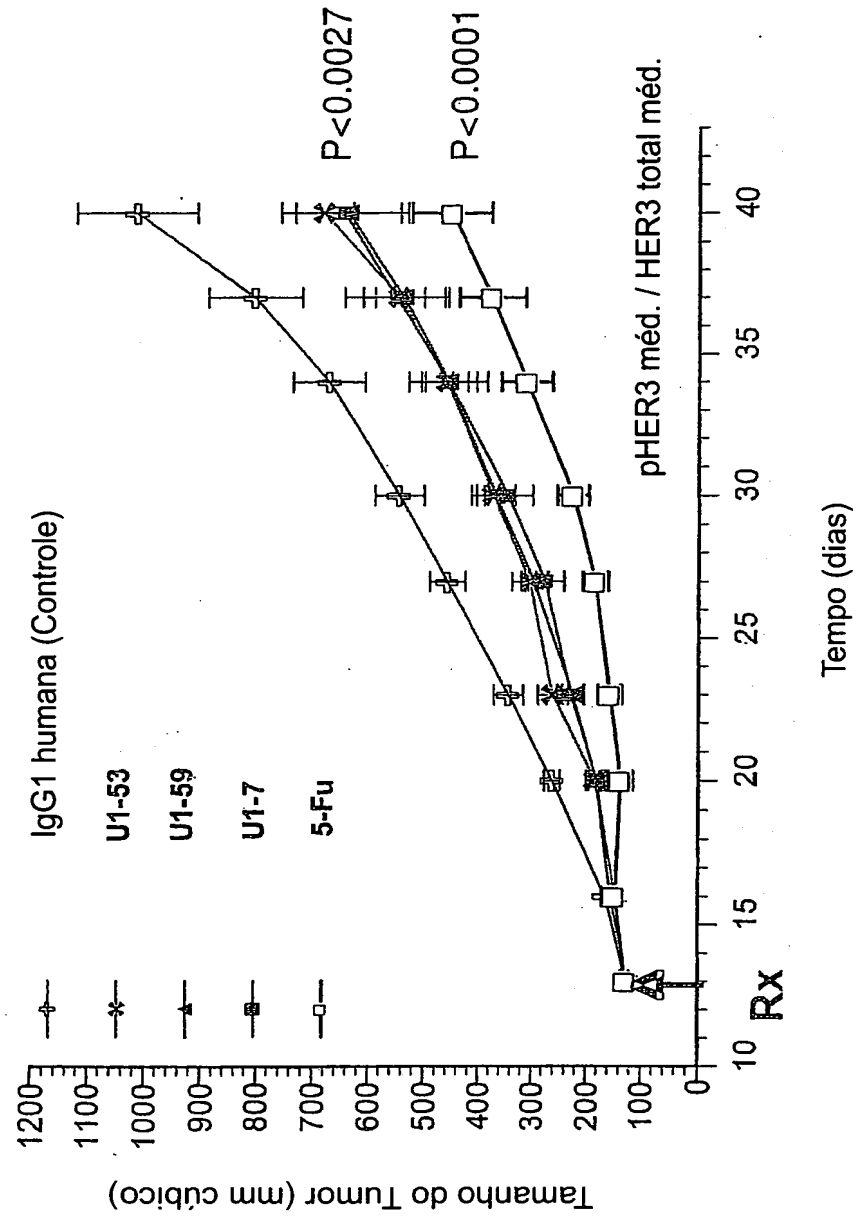


FIG 18

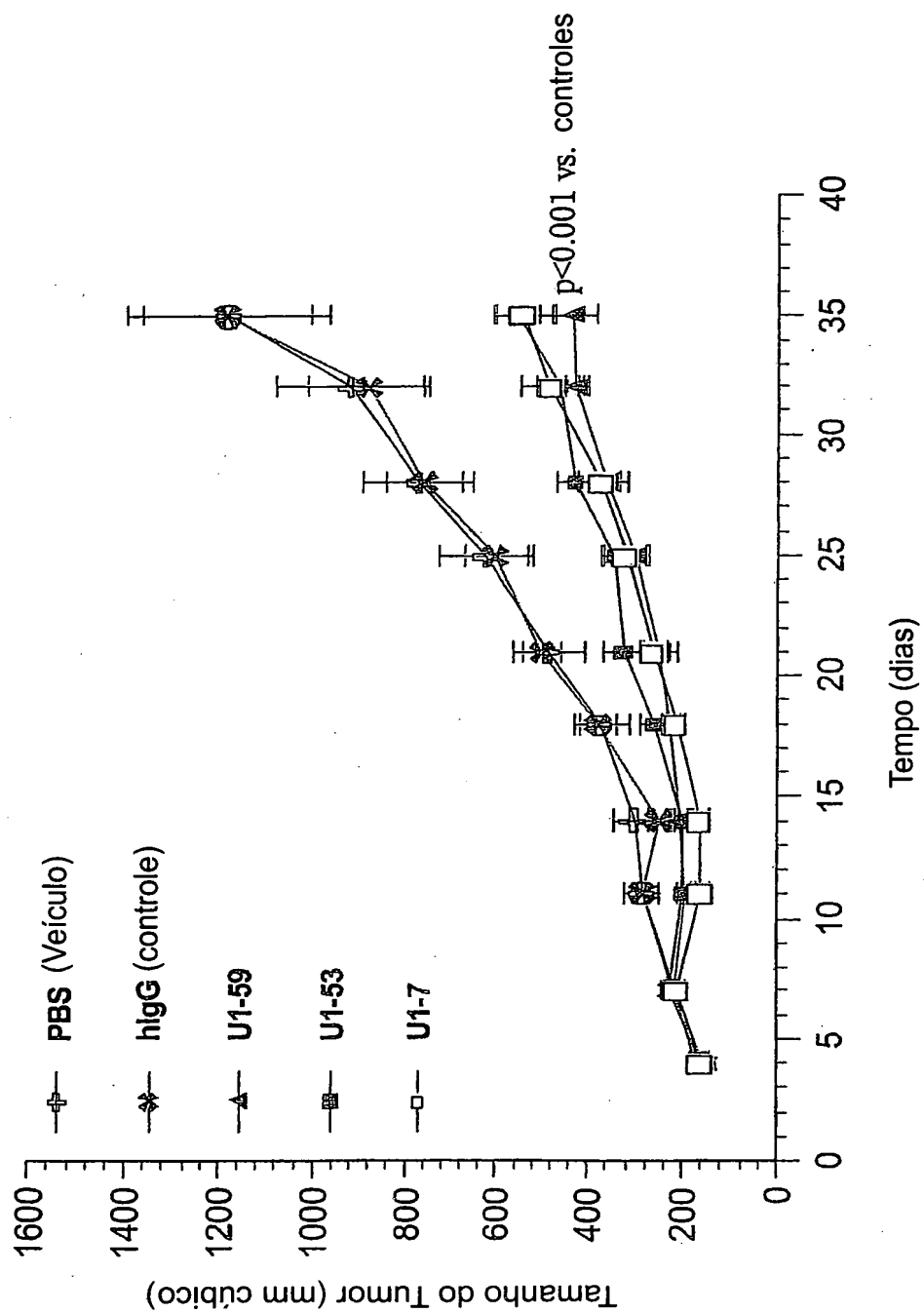


FIG 19

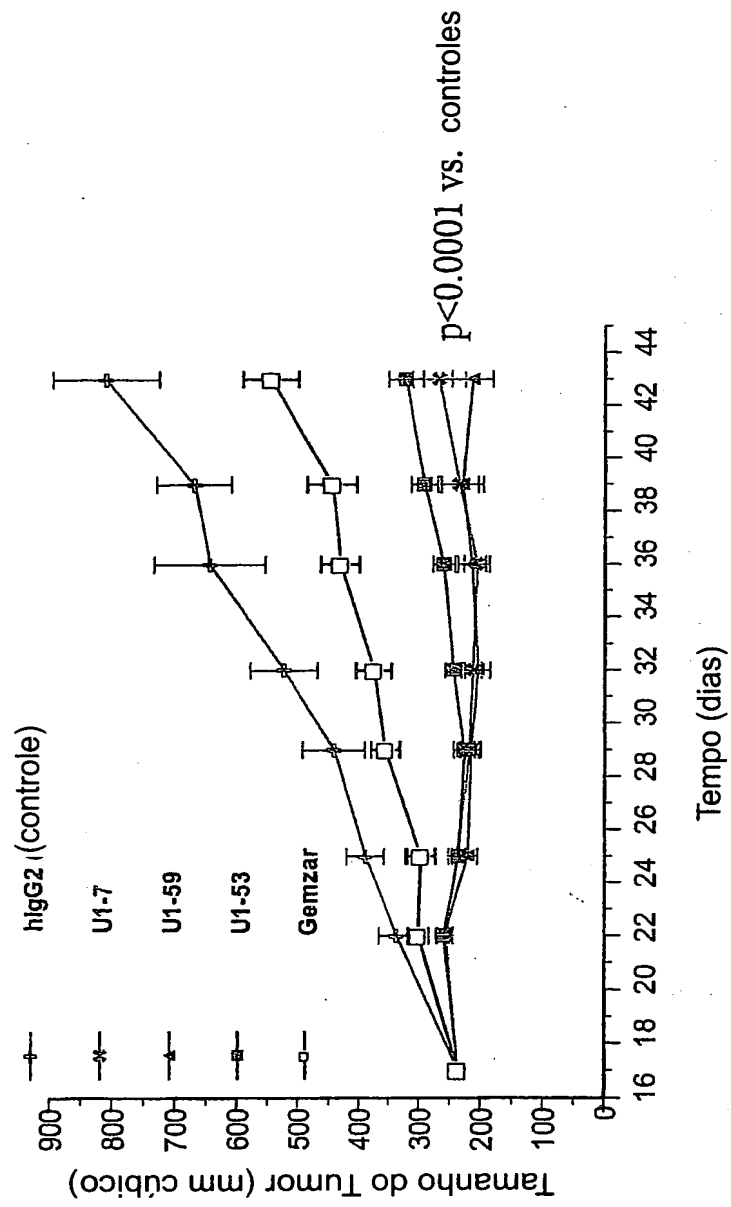
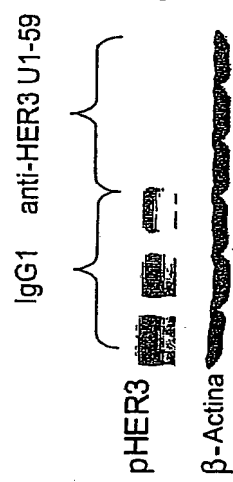


FIG 20



RESUMO

Patente de Invenção: "ANTICORPOS DIRIGIDOS PARA O HER-3 E SEUS USOS".

A presente invenção refere-se às proteínas de ligação que se ligam ao HER-3 e aos polinucleotídeos que as codificam. Os vetores de expressão e as células hospedeiras que os compreendem para a produção da proteína de ligação da invenção são também proporcionados. Além disso, a invenção proporciona composições e métodos para diagnosticar e tratar doenças associadas com a transdução de sinal mediada pelo HER-3 e/ou seu ligante heregulina.