



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 336 832**

(51) Int. Cl.:
C12N 15/62 (2006.01)
C07K 14/71 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **06800260 .9**
(96) Fecha de presentación : **24.07.2006**
(97) Número de publicación de la solicitud: **1910542**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **16.04.2008**

(54) Título: **Composiciones y procedimientos para tratar enfermedades con proteínas de fusión de FGFR.**

(30) Prioridad: **22.07.2005 US 701479 P**
21.10.2005 US 729401 P
10.01.2006 US 757398 P
15.05.2006 US 800005 P

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.04.2010

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.04.2010

(73) Titular/es: **Five Prime Therapeutics, Inc.**
1650 Owens Street, Suite 200
San Francisco, California 94158-2261, US

(72) Inventor/es: **Williams, Lewis, T.;**
Bosch, Elizabeth;
Doberstein, Stephen;
Hestir, Kevin;
Hollenbaugh, Diane;
Lee, Ernestine;
Qin, Minmin;
Sadra, Ali;
Wong, Justin;
Wu, Ge y
Zhang, Hongbing

(74) Agente: **Carpintero López, Mario**

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones y procedimientos para tratar enfermedades con proteínas de fusión de FGFR.

5 Solicitudes relacionadas

La invención se refiere a las solicitudes 60/701.479, presentada el 22 de julio de 2005; 60/729.401, presentada el 21 de octubre de 2005; 60/757.398, presentada el 10 de enero de 2006; y 60/800.005, presentada el 15 de mayo de 2006.

10 Campo técnico

La presente invención se refiere a moléculas de fusión que comprenden un dominio extracelular de un receptor de factor de crecimiento fibroblástico (FGFR). Se refiere a secuencias de polipéptidos y polinucleótidos, vectores, células huésped, composiciones, equipos y animales que comprenden proteínas de fusión de FGFR. La invención también se refiere a procedimientos para fabricar y usar moléculas de fusión de FGFR, y variantes y fragmentos de las mismas, para diagnosticar, prevenir, determinar el pronóstico de y tratar enfermedades proliferativas, incluyendo el cáncer y los trastornos de la angiogénesis.

20 Antecedentes de la técnica

Los factores de crecimiento fibroblástico (FGF) y sus receptores (FGFR) son un grupo muy conservado de proteínas con papeles decisivos en la angiogénesis, la vasculogénesis y la cicatrización de heridas, así como en el modelado tisular y la formación de las extremidades en el desarrollo embrionario. Los FGF y los FGFR afectan a la migración, proliferación y supervivencia de las células, generando impactos de gran alcance sobre la salud y la enfermedad.

La familia de los FGFR comprende cuatro tipos principales de receptores: FGFR1, FGFR2, FGFR3 y FGFR4. Estos receptores son proteínas transmembranas que tienen un dominio extracelular, un dominio transmembrana y un dominio intracitoplasmático. Cada uno de los dominios extracelulares contiene bien dos o tres dominios de inmunoglobulina (Ig). Algunos FGFR existen en diferentes isoformas que difieren en segmentos específicos de la molécula, tales como FGFR1-IIIb y FGFR1-IIIc, que difieren en la región C-terminal del tercer dominio Ig. Los FGFR transmembranosos son receptores monoméricos de la tirosina quinasa, activados mediante dimerización, que tiene lugar en la superficie celular de un complejo de dímeros de FGFR, ligandos FGF y glicanos o proteoglicanos de heparina. La activación de los FGFR extracelulares mediante la unión de ligandos FGF con un FGFR inicia una cascada de señalizaciones en el interior de la célula, que comienza con la actividad tirosina quinasa del receptor.

Hasta la fecha, hay 23 FGF conocidos, cada uno con la capacidad de unirse a uno o más FGFR (Zhang *et al.*, *J. Biol. Chem.* 281: 15, 694-15,700 (2006)). Varios FGF se pueden unir a y activar cada uno o más de los FGFR, a menudo, con grandes diferencias, diferencias en el orden de magnitud de sus afinidades por los diferentes FGFR. Muchos FGF se unen con sus respectivos FGFR con afinidades muy elevadas, algunas en el intervalo picomolar. En algunos casos, es necesaria la heparina para la unión de los FGF con los FGFR (Ornitz *et al.*, *Mol. Cell Biol.* 12: 240 (1992)). Por ejemplo, se ha observado que la respuesta mitogénica a FGF-2 (también conocido como FGF básico (bFGF)) mediada por FGFR1 depende de la presencia de la heparina (Ornitz *et al.*, *Mol. Cell Biol.* 12: 240 (1992)).

Los enfoques terapéuticos propuestos con anterioridad que usan anticuerpos específicos para bloquear la función de los FGF no abordan el problema de la redundancia en la familia de los FGF en cuanto a la activación de múltiples FGFR, pues los cánceres u otras células proliferativas pueden expresar niveles sobre-regulados de más de un FGF o FGFR. Las terapias con oligonucleótidos antisentido u otras terapias con ARNsi relacionadas tienen posibles problemas con la especificidad, la vida media en suero y la administración intracelular. Las terapias de transferencia de genes, incluyendo aquellas que usan adenovirus, han motivado el cuestionamiento acerca de la seguridad de los pacientes, y se ha detenido un número de estudios clínicos sobre terapias génicas debido a la muerte de pacientes. Las terapias con inhibidores de la tirosina quinasa de molécula pequeña tienen los problemas de la especificidad de la diana, la toxicidad y las manifestaciones de la resistencia al fármaco. Hasta la fecha, no se ha autorizado ningún fármaco dirigido a una ruta de señalización de los FGFR para tratar enfermedades humanas.

Resumen

La invención proporciona una proteína de fusión de FGFR que comprende un primer polipéptido que comprende un dominio extracelular de un polipéptido FGFR y una pareja de fusión, en el que el dominio extracelular comprende un terminal C, en el que el terminal C comprende una variante de un terminal C de un dominio extracelular de un FGFR de tipo natural, en el que la variante comprende la eliminación de 1-22 residuos de aminoácido presentes en un terminal C de un dominio extracelular de FGFR1, FGFR2, FGFR3 o FGFR4 de tipo natural, y en el que la proteína de fusión de FGFR se une con, al menos, un ligando FGF o un fragmento biológicamente activo del mismo. En una realización, la eliminación es C-terminal con respecto a un residuo de valina situado en el terminal C del dominio IgIII y, comúnmente, alineado entre los terminales C de los dominios extracelulares de FGFR1, FGFR2, FGFR3 y FGFR4 de tipo natural. Una proteína de fusión de FGFR puede ser menos susceptible a la escisión.

Se describe una proteína de fusión de FGFR que comprende un primer polipéptido que comprende un dominio extracelular de un polipéptido FGFR y una pareja de fusión, en el que el dominio extracelular comprende un terminal C, en el que el terminal C comprende una variante de un terminal C de un dominio extracelular de un FGFR de tipo natural, en el que la variante comprende, al menos, una mutación puntual en comparación con un terminal C de un dominio extracelular de FGFR1, FGFR2, FGFR3 o FGFR4 de tipo natural; y en la que la mutación puntual vuelve la proteína de fusión de FGFR menos susceptible a la escisión.

Cualquiera de estas proteínas de fusión de FGFR puede comprender un polipéptido FGFR1, un polipéptido FGFR2, un polipéptido FGFR3 y/o un polipéptido FGFR4. Cualquiera de estas proteínas de fusión de FGFR puede comprender un polipéptido Fc.

El dominio extracelular de la proteína de fusión de FGFR puede comprender una secuencia de aminoácidos de cualquiera de entre SEC. ID. N.º 100, SEC. ID. N.º 97 a SEC. ID. N.º 99, SEC. ID. N.º 101 a SEC. ID. N.º 122, SEC. ID. N.º 127 a SEC. ID. N.º 132, SEQ ID N.º 137 a SEC. ID. N.º 141, SEC. ID. N.º 146 a SEC. ID. N.º 150, SEC. ID. N.º 162 a SEC. ID. N.º 166, SEC. ID. N.º 178 a SEC. ID. N.º 182, SEC. ID. N.º 199 a SEC. ID. N.º 203, SEC. ID. N.º 206 a SEC. ID. N.º 210, SEC. ID. N.º 230 a SEC. ID. N.º 234 y SEC. ID. N.º 238 a SEC. ID. N.º 242. Estas proteínas de fusión de FGFR pueden carecer de una secuencia líder nativa. En una realización, el polipéptido Fc comprende una secuencia de aminoácidos de una cualquiera de SEC ID N.º 171 a SEC ID N.º 173.

Se describe una proteína de fusión de FGFR producida en una célula CHO o una célula 293 que comprende un primer polipéptido que comprende un dominio extracelular de un polipéptido FGFR o una variante del mismo y una pareja de fusión, en la que la proteína de fusión de FGFR puede unirse con uno o más ligandos FGF. En una realización, esta proteína de fusión de FGFR comprende una secuencia de aminoácidos de cualquiera de entre SEC. ID. N.º 100, SEC. ID. N.º 95 a SEC. ID. N.º 99, SEC. ID. N.º 102 a SEC. ID. N.º 126, SEC. ID. N.º 156 a SEC. ID. N.º 157, SEQ ID N.º 162 a SEC. ID. N.º 166, SEC. ID. N.º 176 a SEC. ID. N.º 182, SEC. ID. N.º 198 a SEC. ID. N.º 202, SEC. ID. N.º 205 a SEC. ID. N.º 210, SEC. ID. N.º 228 a SEC. ID. N.º 234 y SEC. ID. N.º 236 a SEC. ID. N.º 242. En una realización, esta proteína de fusión de FGFR carece de una secuencia líder nativa. En una realización, se produce usando un sistema de expresión de CHEF.

La invención proporciona además el uso de una proteína de fusión de FGFR de la invención como un medicamento. Proporciona una composición que comprende una cantidad eficaz de una proteína de fusión de FGFR de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La invención proporciona un equipo que comprende esta composición en un envase y las instrucciones para su administración a un sujeto en necesidad de tal composición. En una realización, el equipo comprende bien una sola dosis o múltiples dosis de la proteína de fusión de FGFR.

La invención proporciona una molécula de ácido nucleico que comprende un polinucleótido que codifica una proteína de fusión de FGFR de la invención. En una realización, un vector comprende esta molécula de ácido nucleico y un promotor que regula la expresión de la molécula de ácido nucleico. La invención también proporciona una célula huésped recombinante que comprende una proteína de fusión de FGFR de la invención, esta molécula de ácido nucleico y/o este vector. En una realización, esta célula huésped recombinante es una célula procariota. En una realización, esta célula huésped recombinante es una célula eucariota. En una realización, la invención proporciona un polipéptido expresado a partir de tal célula huésped recombinante.

En otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento para producir una proteína de fusión de FGFR que comprende proporcionar la célula huésped recombinante descrita anteriormente y cultivarla para que exprese la proteína de fusión de FGFR. En una realización, el procedimiento comprende además aislar la proteína de fusión de FGFR del cultivo celular. En una realización, el procedimiento de aislamiento comprende poner en contacto la proteína de fusión de FGFR expresada con una matriz de afinidad, por ejemplo, proteína A, proteína G, proteína A/G, anticuerpo anti-Fc y anticuerpo anti-FGFR. En una realización, el aislamiento comprende además poner en contacto la proteína de fusión de FGFR con una matriz hidrófoba.

Se describe un procedimiento para detectar el nivel de expresión de FGFR en un sujeto que comprende proporcionar un ligando para FGFR, proporcionar una muestra de tejido del sujeto, dejar que el ligando y la muestra interactúen en condiciones que permitan la unión específica con un FGFR, medir la unión específica; y comparar la cantidad de unión específica con la de una muestra control, en la que el ligando se une con, al menos, uno entre FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4 y un fragmento de cualquiera de éstos. La muestra de tejido puede comprender una muestra de sangre, de suero o de plasma. En una realización, la muestra de tejido comprende una muestra de un tejido enfermo. En una realización, la muestra de tejido comprende una muestra de un tejido tumoral. En una realización, el análisis comprende una unión o un análisis de competición de proteína-anticuerpo, o un análisis de hibridación de ácidos nucleicos. En otra realización, el ligando comprende un ligando FGF o un ligando de anticuerpo.

Se describe un procedimiento para detectar el nivel de expresión de FGF en un sujeto que comprende proporcionar un FGFR, o un fragmento del mismo; proporcionar una muestra de tejido del sujeto; dejar que el ligando y la muestra interactúen en condiciones que permitan la unión específica; medir la unión específica; y comparar la cantidad de unión específica con la de una muestra control, en la que el FGFR o el fragmento del mismo se une con el FGF. En una realización, el FGF es al menos uno entre FGF-1, FGF-2, FGF-3, FGF-4, FGF-5, FGF-6, FGF-7, FGF-8, FGF-9, FGF-10, FGF-16, FGF-17, FGF-18, FGF-19 y FGF-20.

La invención proporciona además un procedimiento para inhibir la viabilidad o la proliferación de una célula proliferativa *in vitro*, *in vivo* o *ex vivo* que comprende proporcionar una composición que comprende una cantidad eficaz de una proteína de fusión de FGFR, según lo descrito anteriormente, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, y poner en contacto la célula proliferativa con una cantidad de la composición eficaz para inhibir la viabilidad o la proliferación de la célula proliferativa. En una realización, la célula proliferativa está presente en un sujeto y el sujeto expresa un nivel más elevado de uno o más ligando FGF de lo normal. En una realización, un tejido de este sujeto expresa un nivel más elevado del ligando FGF de lo normal. En una realización, el ligando FGF se une con al menos uno entre FGFR1-Fc, FGFR2-Fc, FGFR3-Fc o FGFR4-Fc, o una variante de cualquiera de estos, según lo determinado mediante la medición de las interacciones de unión en tiempo real. Por ejemplo, este FGF se puede seleccionar entre FGF-1, FGF-2, FGF-3, FGF-4, FGF-5, FGF-6, FGF-8, FGF-9, FGF-16, FGF-17, FGF-18, FGF-19 y FGF-20. En una realización, se realiza este procedimiento, en el que la célula proliferativa está presente en un sujeto y el sujeto expresa un nivel más elevado de un polipéptido FGFR de lo normal. En una realización, un tejido del sujeto también expresa un nivel más elevado del polipéptido FGFR, por ejemplo, de FGFR1, FGFR2, FGFR3 o FGFR4, de lo normal. En una realización, este procedimiento inhibe la viabilidad y/o la proliferación de una célula cancerosa proliferativa o una célula displásica proliferativa o una célula endotelial proliferativa. En una realización, la célula proliferativa comprende una célula de mama, una célula pancreática, una célula de próstata, una célula de pulmón, una célula de ovario, una célula de riñón, una célula de cerebro, una célula colorrectal, una célula de retina u otra célula seleccionada de la tabla 7-tabla 13. En una realización, el sujeto expresa un nivel más elevado de un polipéptido FGFR de lo normal y un nivel más elevado de un ligando FGF de lo normal.

En incluso otro aspecto más, la invención proporciona un procedimiento para tratar el cáncer en un sujeto que comprende proporcionar cualquiera de las proteínas de fusión de FGFR anteriormente descritas y administrar una cantidad eficaz de la proteína de fusión de FGFR al sujeto. En una realización, el cáncer comprende al menos una subpoblación de células que depende de o es sensible a la estimulación del crecimiento por un ligando FGF. En una realización, el cáncer comprende al menos una subpoblación de células que depende de o es sensible a un factor angiogénico para la producción de vasos sanguíneos para el crecimiento. En una realización, el cáncer es resistente a la inhibición de la ruta de señalización del VEGF. En una realización, el cáncer comprende un cáncer metastático, por ejemplo, de metástasis ósea. En una realización, el cáncer comprende un cáncer hematológico, por ejemplo, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica aguda o leucemia por tricoleucitos. En una realización, el cáncer comprende un tumor sólido. En una realización, el cáncer comprende cáncer de mama, cáncer pancreático, cáncer pituitario, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de células renales, cáncer de células escamosas bucales, cáncer colorrectal, cáncer de vejiga, cáncer de retina, cáncer de cerebro y otro cáncer enumerado en la Tabla 7-Tabla 13.

En una realización, este procedimiento comprende además administrar un segundo agente terapéutico anticancerígeno al sujeto, por ejemplo, uno que comprende un agente citostático, un agente citotóxico, un agente anti-angiogénico, una segunda proteína de fusión de FGFR, un inhibidor de la señalización del PDGF, un inhibidor de la señalización del VEGF o un inhibidor de la señalización del EGF. El segundo agente terapéutico anticancerígeno puede ser administrado antes, después o junto con la administración de la proteína de fusión de FGFR.

La invención también proporciona un procedimiento para inhibir la angiogénesis en un sujeto que comprende proporcionar cualquiera de las proteínas de fusión de FGFR anteriormente descritas y administrar una cantidad de la proteína de fusión de FGFR al sujeto eficaz para inhibir la angiogénesis. En una realización, este procedimiento comprende además administrar un segundo agente terapéutico al sujeto, por ejemplo, un agente citostático, un agente citotóxico, un segundo agente anti-angiogénico o un segundo agente anti-angiogénico.

En una realización de este procedimiento, el sujeto es tratado por una degeneración macular. En otra realización, el sujeto es tratado por cáncer. En una realización, el segundo agente terapéutico comprende un agente terapéutico anti-cancerígeno, por ejemplo, una segunda proteína de fusión de FGFR, un inhibidor de la señalización del PDGF, un inhibidor de la señalización del VEGF, un inhibidor de la señalización del EGF, un anticuerpo o un ARNsi. En una realización, la invención proporciona un procedimiento para tratar la angiogénesis en un sujeto que ha sido tratado o está siendo tratado con Avastin®.

La descripción revela un procedimiento para inhibir la viabilidad o la proliferación de una célula proliferativa *in vitro*, *in vivo* o *ex vivo*; un procedimiento para tratar el cáncer y un procedimiento para tratar la angiogénesis mediante la administración de una composición que comprende una cantidad eficaz de cualquiera de las proteínas de fusión de FGFR anteriormente descritas intravenosamente, intramuscularmente, subcutáneamente, tópicamente, oralmente, intraperitonealmente, intraorbitalmente, por implantación, por inhalación, intratecalmente, intraventricularmente y/o intranasalmente. En una realización, el procedimiento comprende además administrar un segundo agente terapéutico anti-cancerígeno al sujeto, en el que el segundo agente comprende cirugía, quimioterapia, terapia de radiación y/o la administración de otro agente biológico.

La invención también proporciona el uso de una proteína de fusión de FGFR de la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad proliferativa, por ejemplo, el cáncer o la degeneración macular. En una realización, el cáncer comprende un cáncer hematológico o un cáncer sólido. En una realización, el cáncer comprende cáncer de mama, cáncer pancreático, cáncer pituitario, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer renal, cáncer bucal, cáncer colorrectal, cáncer de vejiga, cáncer de retina, cáncer de cerebro y otro cáncer enumerado en la Tabla 7-Tabla 13.

La invención proporciona un producto que comprende una proteína de fusión de FGFR de la invención y, al menos, un agente terapéutico anticancerígeno como una preparación combinada para un uso simultáneo, separado o consecutivo para tratar el cáncer.

5 Breve descripción de las figuras y las tablas

Breve descripción de las figuras

La Fig. 1A muestra un alineamiento de las secuencias de aminoácidos de una parte de los dominios extracelular y transmembrana de las siete isoformas de FGFR: FGFR3-IIIb, FGFR3-IIIc, FGFR1-IIIb, FGFR1-IIIc, FGFR2-IIIb, FGFR2-IIIc y FGFR4, indicándose el dominio III de la inmunoglobulina (Ig), las ubicaciones de los truncamientos de las mutantes del FGFR1, las variantes R1Mut1, R1Mut2, R1Mut3, R1Mut4 y R1Mut5, y la posición de la porción Fc de la proteína de fusión.

La Fig. 1B muestra el mismo alineamiento de las secuencias de aminoácidos de la Fig. 1 A, indicándose las ubicaciones de las mutantes de FGFR1 R1Mut6, R1Mut7, R1Mut8, R1Mut9 y R1Mut10.

La Fig. 2 muestra el mismo alineamiento de las secuencias de aminoácidos de la Fig. 1, indicándose las ubicaciones de las mutantes de FGFR4 R4Mut1, R4Mut2, R4Mut3, R4Mut4, R4Mut5 y R4Mut6.

La Fig. 3A muestra una transferencia Western que demuestra que R1Mut1, R1Mut2, R1Mut3, R1Mut4 y R1Mut5 resultaron ser más resistentes a la escisión proteolítica por MMP-2 que la FGFR1-IIIc-Fc parental.

La Fig. 3B muestra una transferencia Western cuantitativa que demuestra que R1Mut4 es más resistente a la escisión por MMP-2 en comparación con la FGFR1-IIIc-Fc parental. A la izquierda, se muestran los patrones cuantitativos de FGFR1-IIIc-Fc y a la derecha, el medio de cultivo celular de FGFR1-IIIc-Fc y R1Mut4.

La Fig. 4 muestra una transferencia Western que demuestra que R4Mut1, R4Mut2, R4Mut3, R4Mut4 y R4Mut5 resultaron ser más resistentes a la escisión proteolítica por MMP-2 que la FGFR4-Fc parental de longitud completa.

La Fig. 5A muestra un análisis ELISA de competición que mide la unión de concentraciones crecientes (ug/ml) de mutantes de FGFR4 con FGF-1 mediante la medición de los cambios en la DO_{450} . R4Mut1, R4Mut2, R4Mut3, R4Mut4, R4Mut5 y R4Mut6 tiene cada uno una afinidad más elevada por FGF-1 que la FGFR4-Fc parental, mientras que la IgG humana no se unió con FGF-1.

La Fig. 5B muestra un análisis ELISA de competición que mide la unión de concentraciones crecientes (ug/ml) de mutantes de FGFR4 con FGF-2 mediante la medición de los cambios en la DO_{450} . R4Mut1, R4Mut2, R4Mut3, R4Mut4 y R4Mut5 tiene cada uno una afinidad más elevada por FGF-2 que la FGFR4-Fc parental, mientras que la IgG humana no se unió con FGF-2.

La Fig. 5C muestra un análisis ELISA de competición que mide la unión de concentraciones crecientes (ug/ml) de mutantes de FGFR4 con FGF-8 mediante la medición de los cambios en la DO_{450} . R4Mut1, R4Mut2, R4Mut3, R4Mut4, R4Mut5 y R4Mut6 tiene cada uno una afinidad más elevada por FGF-8b que la FGFR4-Fc parental, mientras que la IgG humana no se unió con FGF-1.

La Fig. 6 muestra un análisis ELISA directo que mide la unión de concentraciones crecientes (ug/ml) de mutantes de FGFR4 con FGF-2 mediante la medición de los cambios en la DO_{450} . R1Mut1, R1Mut2, R1Mut3 y R1Mut4, pero no R1Mut5, fueron capaces de unirse a FGF-2 igual o mejor que la FGFR1-IIIc-Fc parental.

La Fig. 7A muestra un análisis ELISA de competición que mide la unión de concentraciones crecientes (ug/ml) de la FGFR-IIIc-Fc parental y R1Mut4, ambos producidos por células huésped DG44, capaces de unirse con y secuestrar a FGF-1 a un grado aproximadamente similar. La IgG humana no pudo unirse con FGF-1.

La Fig. 7B muestra un análisis ELISA de competición que mide la unión de concentraciones crecientes (ug/ml) de la FGFR-IIIc-Fc parental y R1Mut4, ambos producidos por células huésped DG44, capaces de unirse con y secuestrar a FGF-2 a un grado aproximadamente similar. La IgG humana no pudo unirse con FGF-2.

La Fig. 8 muestra un análisis ELISA de competición que mide la unión de concentraciones crecientes (ug/ml) de la FGFR-IIIc-Fc parental y R1Mut4, ambos producidos por células huésped DG44, capaces de unirse con y secuestrar a FGF-8b a un grado aproximadamente similar. La IgG humana no pudo unirse con FGF-8b.

La Fig. 9 muestra un análisis ELISA de competición que mide la capacidad de concentraciones crecientes (ug/ml) de la FGFR1-IIIc-Fc parental, FGFR3-IIIc-Fc y FGFR4-Fc para inhibir la unión de FGF-1 con FGM1-IIIc-Fc.

La Fig. 10 muestra un análisis ELISA de competición, según lo descrito en la Fig. 10, que mide la capacidad de la FGFR1-IIIc-Fc parental, FGFR3-IIIc-Fc y FGFR4-Fc para inhibir la unión de FGF-2 con FGFR1-IIIc-Fc.

La Fig. 11 muestra un análisis ELISA de competición, según lo descrito en la Fig. 11, que mide la capacidad de FGFR1-IIIc-Fc, FGFR3-IIIc-Fc y FGFR4-Fc para inhibir la unión de FGF-8 con FGFR1-IIIc-Fc.

La Fig. 12 muestra un análisis ELISA de competición de fosforilación de Erk que mide los cambios en la DO₄₅₀ inducidos por concentraciones crecientes (ug/ml) de la FGFR1-IIIc-Fc parental, R1Mut4 y R1Mut5. La FGFR1-IIIc-Fc parental y R1Mut4, pero no R1Mut5 ni la IgG humana, inhibieron la fosforilación de Erk activada por FGF-2.

La Fig. 13 muestra un análisis de viabilidad CellTiterGlo™ que demuestra el efecto inhibitor dependiente de la dosis de FGFR1-IIIc-Fc a la concentración de 20 ug/ml, 4,0 ug/ml y 0,8 ug/ml sobre la viabilidad y la proliferación de células de glioblastoma maligno U251 emplacadas a una concentración de 1.000 células por pocillo en SFB al 10%. La IgG humana no tuvo efecto. El control positivo, TRAIL, indujo la inhibición máxima.

La Fig. 14 muestra un análisis de viabilidad CellTiterGlo™ que demuestra el efecto inhibitor dependiente de la dosis de FGFR1-IIIc-Fc a la concentración de 20 ug/ml, 4,0 ug/ml y 0,8 ug/ml sobre la viabilidad y la proliferación de células de glioblastoma maligno U251 emplacadas a una concentración de 5.000 células por pocillo en SFB al 1,0%. La IgG humana no tuvo efecto. El control positivo, TRAIL, indujo la inhibición máxima.

La Fig. 15 muestra un análisis de viabilidad CellTiterGlo™ que demuestra el efecto inhibitor dependiente de la dosis de FGFR1-IIIc-Fc a la concentración de 20 ug/ml, 4,0 ug/ml y 0,8 ug/ml sobre la viabilidad y la proliferación de células de glioblastoma maligno U251 emplacadas a una concentración de 10.000 células por pocillo en SFB al 0,1%. La IgG humana no tuvo efecto. El control positivo, TRAIL, indujo la inhibición máxima.

La Fig. 16 enumera líneas celulares cancerosas que fueron analizadas en cuanto a su sensibilidad a la inhibición de su viabilidad y proliferación mediante FGFR1-IIIc-Fc. Se muestran los orígenes de sus tumores malignos y su sensibilidad a FGFR1-IIIc-Fc.

La Fig. 17 muestra un análisis de viabilidad CellTiterGlo™ que demuestra el efecto inhibitor dependiente de la dosis de FGFR1-IIIc-Fc y FGFR4-Fc sobre la viabilidad y la proliferación de células de carcinoma pulmonar A549.

La Fig. 18 compara el efecto inhibitor de FGFR1-IIIb-Fc, FGFR1-IIIc-Fc, FGFR2-IIIb-Fc, FGFR2-IIIc-Fc, FGFR3-IIIb-Fc, FGFR3-IIIc-Fc y FGFR4-Fc sobre la viabilidad y la proliferación de las células tumorales de líneas celulares tumorales, mostrando el aumento de inhibición (% de inhibición) con aumentos de concentración de las proteínas de fusión (proteína de tratamiento (ug/ml)). Se muestran los datos para las células A549 (Fig. 20A), células U118 (Fig. 20B), células U251 (Fig. 20C), células SF268 (Fig. 20D), células T47D (Fig. 20E) y células Caki-1 (Fig. 20F). La Fig. 20G muestra el efecto inhibitor dependiente de la concentración de la FGFR1-IIIc parental y R1Mut4, pero no de R1Mut5, sobre la viabilidad y la proliferación de células A549 y células U251.

La Fig. 19 resume los resultados mostrados en la Fig. 20 enumerando el % de inhibición de la viabilidad y la proliferación de células tumorales A549, U118, U251, SF268, T47D y Caki-1 inducidas por FGFR1-IIIb-Fc, FGFR1-IIIc-Fc, FGFR2-IIIb-Fc, FGFR2-IIIc-Fc, FGFR3-IIIb-Fc, FGFR3-IIIc-Fc y FGFR4-Fc, respectivamente.

La Fig. 20 muestra la concentración de FGFR1-IIIc-Fc (ug/ml) en el suero de tres ratones inyectados con ADNc de vector en "mini-círculo" que codifica FGFR1-IIIc-Fc usando el procedimiento de inyección hidrodinámica en la vena de la cola, medida mediante análisis ELISA directo y controlada durante aproximadamente 45 días después de la inyección.

La Fig. 21 muestra la presencia de FGFR1-IIIc-Fc circulante funcional en los sueros de ratones inyectados con ADNc de vector en "mini-círculo" que codifica FGFR1-IIIc-Fc usando el procedimiento de inyección hidrodinámica en la vena de la cola, en comparación con sueros de ratones control, medida mediante un análisis ELISA cuantitativo de competición.

La Fig. 22 muestra la concentración en suero de R1Mut4 circulante funcional en los sueros de cada uno de los cuatro ratones inyectados con ADNc de vector en "mini-círculo" que codifica R1Mut4 usando el procedimiento de inyección hidrodinámica en la vena de la cola, medida mediante análisis ELISA cuantitativo de competición los días 2 y 7 después de la inyección.

La Fig. 23 muestra el efecto inhibitor de FGFR1-IIIc-Fc sobre el crecimiento de tumores de Caki-1 en un modelo de ratones con xenoinjertos *in vivo* del crecimiento tumoral en el que los ratones fueron inyectados con ADNc de vector en "mini-círculo" que codifica FGFR1-IIIc-Fc usando el procedimiento de inyección hidrodinámica en la vena de la cola. El volumen tumoral aumentó más lentamente en los animales tratados con FGFR1-IIIc-Fc que en los tratados con solución salina.

La Fig. 24 muestra la cantidad de FGFR1-IIIc-Fc en suero de ratón medida durante los 25 días posteriores a la inyección de proteína FGFR1-IIIc-Fc, detectada mediante ELISA directo cuantitativo.

La Fig. 25 muestra la cantidad de FGFR1-IIIc-Fc funcional presente en los sueros de ratones 30 min, 5 horas, 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 7 días, 14 días y 25 días después de la inyección con proteína FGFR1-IIIc-Fc, medida mediante análisis ELISA cuantitativo de competición para FGF-2. La disminución en la FGFR1-IIIc-Fc funcional

se midió como una disminución de la DO₄₅₀ resultante del aumento de volumen del suero (ul). La FGFR1-IIIc-Fc funcional permanece en el suero de ratón más de 14 días después de la inyección con FGFR1-IIIc-Fc.

La Fig. 26A muestra el efecto inhibitor de tres concentraciones de FGFR1-IIIc-Fc sobre el crecimiento de tumores de Caki-1 en un modelo de ratones con xenoinjertos *in vivo* del crecimiento tumoral en el que los ratones fueron inyectados intravenosamente con proteína de fusión FGFR1-IIIc-Fc.

La Fig. 26B muestra el efecto inhibitor dependiente de la concentración de FGFR1-IIIc-Fc y el efecto inhibitor de R1Mut4 sobre el crecimiento de tumores de Caki-1, según lo descrito en la Fig. 26A.

La Fig. 28 muestra una transferencia Western cuantitativa de sueros de ratones inyectados con proteínas bien FGFR1-IIIc-Fc o R1Mut4 a las 4 horas, a los 3 días y a los 7 días después de la inyección, transferidos con un anticuerpo Fc anti-humano en comparación con un conjunto de patrones de FGFR1-IIIc-Fc. FGFR1-IIIc-Fc y R1Mut4 fueron ambas estables *in vivo* en ratones hasta, al menos, aproximadamente 7 días después de la inyección con ADNc de vector en “mini-círculo” codificante de FGFR1-IIIc-Fc o de R1Mut4 mediante una inyección hidrodinámica en la vena de la cola.

La Fig. 29 muestra los perfiles de unión a ligandos en tiempo real de FGFR1-IIIc-Fc y R1Mut4 con FGF-1, FGF-2, FGF-4 y FGF-5, medidos mediante resonancia de plasmones superficiales.

Definiciones

Los términos usados en la presente memoria tienen sus significados habituales y, más específicamente, como los expuestos a continuación, y como pueden ser mejor comprendidos en el contexto de la memoria.

Los términos “molécula de ácido nucleico” y “polinucleótido” se pueden usar indistintamente para referirse a un polímero de nucleótidos, tales como ADN, ARN, ARNi, ARNsi, bien genómico o ADNc o ARNc o ARN anti-sentido; y pueden contener ácidos nucleicos o polinucleótidos naturales o no naturales, o fragmentos activos de los mismos.

Los términos “polipéptido” y “proteína” se usan indistintamente para referirse a un polímero de residuos de aminoácido que comprende residuos de aminoácido naturales o no naturales, y no se limitan a una longitud mínima. De este modo, los péptidos, oligopéptidos, dímeros, multímeros y similares están incluidos en la definición. Tanto las proteínas de longitud completa como los fragmentos de las mismas están englobados por la definición. Los términos también incluyen modificaciones posteriores a la traducción del polipéptido, incluyendo, por ejemplo, la glicosilación, sialilación, acetilación y fosforilación. Además, un “polipéptido” también se refiere en la presente memoria a una proteína modificada tal como eliminaciones, adiciones y sustituciones de un solo o múltiples residuos de aminoácido en la secuencia nativa, siempre y cuando la proteína mantenga una actividad deseada. Por ejemplo, se puede sustituir un residuo de serina para eliminar una sola cisteína reactiva o para eliminar el enlace disulfuro, o se puede realizar una sustitución de aminoácidos conservadora para eliminar el sitio de escisión. Estas modificaciones pueden ser deliberadas, como a través de mutagénesis de sitio dirigida, o accidentales, tal como a través de mutaciones de los huéspedes que producen las proteínas o los errores debidos a la amplificación mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

Un “dominio extracelular” (“ECD”) es una parte de un polipéptido que se extiende más allá del dominio transmembrana en el espacio extracelular. El término “dominio extracelular”, como se usa en la presente memoria, puede comprender un dominio extracelular completo o puede comprender un dominio extracelular truncado al que le falten uno o más aminoácidos. Los dominios extracelulares de los FGFR (definidos más adelante) se unen con uno o más FGF. La composición del dominio extracelular puede depender del algoritmo usado para determinar qué aminoácidos están en la membrana. Algoritmos diferentes pueden predecir, y sistemas diferentes pueden expresar, diferentes dominios extracelulares para un FGFR dado. Por ejemplo, un residuo de tirosina (Y) puede ser considerado el primer residuo de aminoácido del dominio transmembrana o el último residuo de aminoácido del dominio extracelular, en función del procedimiento usado para determinar el dominio extracelular.

Un polipéptido “receptor de factor de crecimiento fibroblástico” (FGFR), como se usa en la presente memoria, es un polipéptido que comprende la totalidad o una parte de FGFR1, FGFR2, FGFR3 o FGFR4 incluyendo todas sus isoformas naturales o variantes alélicas. Un “polipéptido FGFR1”, por ejemplo, se refiere a un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos de uno cualquiera de los polipéptidos FGFR1 conocidos, tales como FGFR1-IIIb y FGFR1-IIIc, y cualquier fragmento de la misma, incluyendo aquellas descritas en las patentes estadounidenses n.º 6.656.728; 6.384.191; 5.229.501; 6.255.454; 6.344.546; 5.474.914 y 5.288.855. FGFR1-IIIb y FGFR1-IIIc difieren entre sí en sus dominios IgIII (definidos más adelante). Un “polipéptido FGFR2”, por ejemplo, se refiere a un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos de uno cualquiera de los polipéptidos FGFR2 conocidos, por ejemplo, FGFR2-IIIb y FGFR2-IIIc, y cualquier fragmento de la misma. FGFR2-IIIb y FGFR2-IIIc también difieren entre sí en los dominios IgIII. Un “polipéptido FGFR3”, por ejemplo, se refiere a un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos de uno cualquiera de los polipéptidos FGFR3 conocidos, por ejemplo, FGFR3-IIIb y FGFR3-IIIc, y cualquier fragmento de la misma. FGFR3-IIIb y FGFR3-IIIc también difieren entre sí en los dominios IgIII. Un “polipéptido FGFR4”, por ejemplo, se refiere a un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos de uno cualquiera de los polipéptidos FGFR4 conocidos, y cualquier fragmento de la misma.

ES 2 336 832 T3

Una “proteína de fusión de FGFR” es una proteína según lo definido en las tablas y el listado de secuencias, y comprende comúnmente una secuencia de aminoácidos correspondiente al dominio extracelular de un polipéptido FGFR o un fragmento biológicamente activo del mismo, y una pareja de fusión. La pareja de fusión puede estar unida bien al terminal N o al terminal C del polipéptido FGFR y el FGFR puede estar unido bien al terminal N o al terminal C de la pareja de fusión. Una proteína de fusión de FGFR puede ser un producto resultante de las cadenas de corte y empalme de ADN recombinante y que exprese el gen híbrido. Se puede formar mediante ingeniería genética, por ejemplo, eliminando el codón de terminación de la secuencia de ADN de la primera proteína, luego uniendo la secuencia de ADN de la segunda proteína en marco, tal que la secuencia de ADN esté expresada como una sola proteína. Comúnmente, esto se realiza clonando un ADNc en un vector de expresión en marco con un gen existente. Una proteína de fusión de FGFR puede comprender una pareja de fusión que comprenda los residuos de aminoácido que representen la totalidad de, o más de un fragmento de, más de un gen. Una proteína de fusión de FGFR también puede comprender una pareja de fusión que no sea un polipéptido, pero que esté unida químicamente.

El “residuo de valina que está situado en el terminal C del dominio IgIII y comúnmente alineado entre los terminales C de un ECD de FGFR1, FGFR2, FGFR3 y FGFR4 de tipo natural” es el residuo de valina (V) mostrado en negrita a continuación.

	R1-IIIb	348	ANQSAWLTVTRPVAKALEERPAVMTSPLYLE
	R1-IIIC	348	SHHSAWLTVL---EALERPAVMTSPLYLE
	R2-IIIb	349	ANQSAWLTVLPK-QQAPGREKEITASPDYLE
	R2-IIIC	351	SFHSAWLTVL---APGREKEITASPDYLE
	R3-IIIb	347	AEKAFWLSVHGPRAAEEELVEADEAGSVYAG
	R3-IIIC	348	SHHSAWLVL---AEEELVEADEAGSVYAG
	R4	342	SYQSAWLTVL---EEDPTWTAAPEARYTD

Una “pareja de fusión” es cualquier componente de una molécula de fusión añadida al dominio extracelular de un FGFR o de un fragmento del mismo. Una pareja de fusión puede comprender un polipéptido, tal como un fragmento de una molécula de inmunoglobulina o un resto no polipeptídico, por ejemplo, polietilenglicol. La pareja de fusión puede comprender un dominio de oligomerización tal como un dominio Fc de una inmunoglobulina de cadena pesada.

Un “ligando FGF” es un factor de crecimiento fibroblástico, o una variante o un fragmento del mismo, que se une con un FGFR. Actualmente, los ligandos FGF conocidos incluyen FGF-1, FGF-2, FGF-3, FGF-4, FGF-5, FGF-6, FGF-7, FGF-8, FGF-9, FGF-10, FGF-11, FGF-12, FGF-13, FGF-14, FGF-15, FGF-16, FGF-17, FGF-18, FGF-19, FGF-20, FGF-21, FGF-22 y FGF-23. Cada FGF puede unirse con uno o más FGFR. Un ligando FGF está “sobrexpresado” cuando está expresado a un nivel superior de lo normal para la célula, el tejido o el organismo que expresa el ligando.

Un “polipéptido de fragmento cristizable (Fc)” es la parte de una molécula de anticuerpo que interactúa con moléculas y células efectoras. Comprende las partes C-terminales de las cadenas pesadas de la inmunoglobulina. Como se usa en la presente memoria, un polipéptido Fc comprende un fragmento del dominio Fc con una o más actividades biológicas de un polipéptido Fc entero. Una “función efectora” del polipéptido Fc es una acción o una actividad realizada por completo o en parte por un anticuerpo como respuesta a un estímulo, y puede incluir la fijación de complementos o la inducción de la CCDA (citotoxicidad celular dependiente del anticuerpo).

“De tipo natural” se refiere a una versión no mutada de un gen, alelo, genotipo, polipéptido o fenotipo, o a un fragmento de cualquiera de éstos. Puede darse en la naturaleza o ser producido recombinantemente. Un “ECD de FGFR de tipo natural” se refiere a una proteína o a una molécula de ácido nucleico que contiene una secuencia de aminoácidos o secuencia de ácido nucleico que es idéntica a la del dominio extracelular de tipo natural de un FGFR, por completo o en parte, incluyendo todas las isoformas de FGFR1, FGFR2, FGFR3 y FGFR4.

Una “variante” es una molécula de ácido nucleico o un polipéptido que difiere de una molécula de ácido nucleico o polipéptido de referencia en sustituciones, eliminaciones y/o adiciones de un solo aminoácido o de múltiples aminoácidos, y conserva sustancialmente, al menos, una actividad biológica de la molécula de ácido nucleico o polipéptido de referencia.

Una “mutación puntual” es una mutación que implica un solo nucleótido o residuo de aminoácido. La mutación puede ser la pérdida de un nucleótido o un aminoácido, la sustitución de un nucleótido o un residuo de aminoácido por otro, o la inserción de un nucleótido o residuo de aminoácido más.

“Secuencia líder” se refiere a una secuencia de residuos de aminoácido o polinucleótidos codificante, que facilita la secreción de un polipéptido de interés y se escinde comúnmente tras exportar el polipéptido al exterior de la membrana de la superficie celular.

Un “vector” es un plásmido que se puede usar para transferir secuencias de ADN de un organismo a otro o para expresar un gen de interés. Un vector comúnmente incluye un origen de replicación y secuencias reguladoras que regulan la expresión del gen de interés, y puede portar o no portar un gen marcador selectivo, tal como un gen de

resistencia a un antibiótico. Un vector es adecuado para la célula huésped en la que va a ser expresado. Un vector se puede denominar “vector recombinante” cuando el gen de interés está presente en el vector.

Una “célula huésped” es una célula individual o un cultivo celular que puede ser o ha sido un receptor de cualquier vector recombinante o polinucleótido aislado. Las células huésped incluyen la progenie de una sola célula huésped, que puede no ser necesariamente completamente idéntica, por ejemplo, en morfología o en complemento de ADN total, a la célula parental original debido a una mutación y/o un cambio natural, accidental o deliberado. Una célula huésped incluye una célula transfectada o infectada *in vivo* o *in vitro* con un vector recombinante o un polinucleótido de la invención. Una célula huésped que comprende una molécula recombinante se puede denominar “célula huésped recombinante”. Las células huésped pueden ser células procariotas o células eucariotas. Las células eucariotas adecuadas para su uso como células huésped incluyen células de mamífero, tales como células de animal primate o no primate; células de hongo; células vegetales y células de insecto.

Un “promotor” es una región reguladora de ADN capaz de unir ARN polimerasa en una célula e iniciar la transcripción de una secuencia codificante secuencia abajo (en sentido de 5' a 3') ligada operativamente a la misma. Los promotores incluyen aquéllos que son contiguos de manera natural a una molécula de ácido nucleico y aquéllos que no son contiguos de manera natural a una molécula de ácido nucleico. Además, el término “promotor” incluye promotores inducibles, promotores condicionalmente activos, tales como promotor cre-lox, promotores inducibles tet, promotores constitutivos y promotores específicos de un tejido. Un “promotor exógeno” es uno que no está ligado operativamente a un gen de interés en el estado natural.

“Sistema de expresión CHEF” se refiere a un sistema de expresión que utiliza secuencias de ADN reguladoras derivadas del gen alfa del factor de elongación 1 (EF-1) de hámster, según lo descrito en la patente estadounidense n.º 5.888.809 como las secuencias reguladoras. Los sistemas de expresión CHEF pueden usar células de ovario de hámster chino (CHO) como células huésped.

El sistema de expresión CHEF comprende secuencias de ADN reguladoras 5' con respecto a las regiones traducidas del gen alfa del EF-1 de ovario de hámster chino e incluye ADN de aproximadamente 3,7 kb que se extiende desde el sitio de restricción de SpeI hasta el codón de iniciación de metionina (ATG) de la proteína EF-1 alfa. También se incluyen los polinucleótidos de menos de 3,7 kb dado que los polinucleótidos de fragmentos más pequeños son capaces de aumentar la transcripción de un gen ligado operativamente. Los ejemplos de plásmidos que contienen este sistema regulador incluyen pDEF2 y pDEF10. El plásmido pDEF2 de la cepa de *E. coli* XL-1 Blue fue depositado en la Colección Americana de Tejidos Tipo, 10801 University Boulevard, Manassas, VA 20110, con el número de acceso 98343.

“Aislar” una proteína de un cultivo celular significa separar la proteína del resto de los materiales del cultivo celular. “Aislar” puede significar conseguir una separación parcial o total de la proteína del cultivo. “Aislar” y “purificar” se usan indistintamente, así como “aislado/a” y “purificado/a”.

Una “matriz de afinidad” se refiere a una composición que muestra la afinidad preferencial hacia un polipéptido o un polinucleótido de interés, y se usa para su purificación o aislamiento de otros materiales presentes de manera natural en su medio ambiente, por ejemplo, en un cultivo celular. Los materiales adecuados para su uso como una matriz de afinidad incluyen, pero no se limitan a, proteína A, proteína G, una combinación de proteína A y G, y un anticuerpo, tal como aquél unido a un sustrato sólido.

Una entidad “biológicamente activa” o una entidad que tiene “actividad biológica” es una entidad que tiene cualquier función relacionada o asociada con un proceso metabólico o fisiológico y/o que tiene funciones estructurales, reguladoras o bioquímicas de una molécula natural. Los fragmentos de polinucleótido biológicamente activos son aquéllos que presentan una actividad similar, pero no necesariamente idéntica, a una actividad de un polinucleótido de la presente invención. Un polipéptido biológicamente activo, o un fragmento del mismo, incluyen uno que puede participar en una reacción biológica, incluyendo, pero no se limitándose a, una interacción de ligando-receptor o una unión de antígeno-anticuerpo. La actividad biológica puede incluir una mejor actividad deseada o una disminución de una actividad no deseada. Una entidad puede demostrar actividad biológica cuando participa en una interacción molecular con otra molécula, tal como una hibridación, cuando tiene valor terapéutico para aliviar una afección patológica, cuando tiene un valor profiláctico para inducir una respuesta inmune, cuando tiene un valor de diagnóstico y/o pronóstico para determinar la presencia de una molécula, tal como un fragmento biológicamente activo de un polinucleótido que se puede detectar como único para la molécula de polinucleótido, y cuando se puede usar como un cebador en una reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

“Sujeto”, “individuo”, “huésped”, “animal” y “paciente” se usan indistintamente en la presente memoria para referirse a mamíferos, incluyendo, pero no limitándose a, roedores, simios, seres humanos, felinos, caninos, equinos, bovinos, porcinos, ovinos, caprinos, animales mamíferos de laboratorio, animales mamíferos de granja, animales mamíferos deportivos y animales mamíferos de compañía.

Una “muestra de tejido” es cualquier muestra biológica derivada de un paciente. El término incluye, pero no se limita a, fluidos biológicos tales como sangre, suero, plasma, orina, fluido cerebroespinal, lágrimas, saliva, linfa, fluido de diálisis, fluido de lavado, semen y otras muestras líquidas, así como células y tejidos de origen biológico. El término también incluye células o células derivadas de las mismas y la progenie de las mismas, incluyendo células en

cultivo, sobrenadantes celulares y lisados celulares. Además, incluye fluidos derivados de cultivo de órganos o tejidos, muestras de biopsia de tejidos, muestras de biopsia de tumores, muestras de deposiciones y fluidos extraídos de tejidos fisiológicos, así como células disociadas de tejidos sólidos, secciones de tejidos y lisados celulares. Esta definición engloba muestras que han sido manipuladas de cualquier modo tras su obtención, tal como mediante un tratamiento con reactivos, una disolución o un enriquecimiento en ciertos componentes, tales como polinucleótidos o polipéptidos. También se incluyen en el término derivados y fracciones de muestras de pacientes. Una muestra de un paciente se puede usar en un análisis de diagnóstico, de pronóstico u otro análisis de control.

Un “inhibidor de la señalización de los receptores de factores de crecimiento”, tal como un “inhibidor de la señalización del PDGF”, un “inhibidor de la señalización del VEGF” o un “inhibidor de la señalización del EGF” es un agente que disminuye los efectos de una o más de una serie de hechos, tales como en una ruta de transducción de la señalización, comenzando con la unión del factor de crecimiento con su receptor y finalizando con una respuesta biológica, tal como una respuesta proliferativa. Un inhibidor de la señalización de los receptores de los factores de crecimiento puede disminuir uno o más de muchos hechos que ocurran tanto en serie como en paralelo, incluyendo la transducción de señales, la activación de la quinasa, la activación génica y la modulación del ciclo celular.

Los términos “anticuerpo” e “inmunoglobulina” se refieren a una proteína generada por el sistema inmune, fabricada sintéticamente o fabricada recombinantemente que es capaz de reconocer y unirse a un antígeno específico; los anticuerpos son, por lo común, conocidos en la técnica. Pueden ser anticuerpos policlonales, anticuerpos monoclonales, anticuerpos monocatenarios o fragmentos de unión antigénica de los mismos.

La “angiogénesis” es el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos, incluyendo los vasos capilares. Puede tener lugar en la salud o en la enfermedad, incluyendo el cáncer. El término incluye neovascularización, revascularización, angiopoyesis y vasculogénesis. El crecimiento de nuevos vasos sanguíneos comúnmente resulta de la estimulación de células endoteliales por factores angiogénicos que pueden ser activos en afecciones proliferativas, tales como en el cáncer o en la degeneración macular. Un “factor angiogénico” es aquél que promueve la angiogénesis.

“Cáncer” y “tumor” son términos intercambiables que se refieren a cualquier crecimiento o proliferación anormal de células o tejidos en un animal. Como se usan en la presente memoria, los términos “cáncer” y “tumor” engloban cánceres sólidos y hematológicos/linfáticos, y también engloban el crecimiento maligno, pre-maligno y benigno, tal como la displasia.

“Metástasis” es la propagación o la diseminación de un proceso patológico, por ejemplo, el cáncer, de una parte del cuerpo a otra. Incluye la propagación o la diseminación de un punto inicial o principal de la enfermedad a otro punto. “Metástasis” también se refiere al proceso mediante el cual tal propagación o diseminación tiene lugar. El término no se limita al mecanismo de propagación o diseminación. “Metástasis” incluye la propagación o la diseminación de células cancerosas por los vasos linfáticos o sanguíneos, o mediante la prolongación directa a través de las cavidades serosas o subaracnoideas u otros espacios.

“Degeneración macular” es cualquier afección en la que las células de la mácula lútea degeneran, dando finalmente como resultado una visión borrosa y, posiblemente, ceguera.

“Tratamiento”, como se usa en la presente memoria, cubre cualquier administración o aplicación de un agente terapéutico para una enfermedad en un mamífero, incluyendo, un ser humano, e incluye la inhibición de la enfermedad, la detención de su desarrollo o la paliación de la enfermedad, por ejemplo, provocando la regresión, la restauración o la reparación de la función perdida, desaparecida o defectuosa; o la estimulación de un proceso ineficaz. El tratamiento se puede realizar con cirugía, radiación, quimioterapia y/o con un agente biológico.

Un “vehículo farmacéuticamente aceptable” se refiere a una carga sólida, semisólida o líquida no tóxica, diluyente, material encapsulante, formulación auxiliar o vehículo convencional en la técnica para su uso con un agente terapéutico para la administración a un sujeto. Un vehículo farmacéuticamente aceptable no es tóxico para los receptores a las dosis y las concentraciones empleadas y es compatible con otros ingredientes de la formulación. El vehículo farmacéuticamente aceptable es apropiado para la formulación empleada. Por ejemplo, si el agente terapéutico se va a administrar oralmente, el vehículo puede ser una cápsula de gel. Si el agente terapéutico se va a administrar subcutáneamente, lo ideal es que el vehículo no sea irritable para la piel y no provoque una reacción en la zona de la inyección.

Un “agente biológico” es un producto que se genera de manera natural en alguna forma por organismos vivos, bien modificado o no modificado, bien entero o en un fragmento del mismo. Se puede preparar un agente biológico de una fuente viva, tal como un tejido animal. El término incluye, pero no se limita a, un polinucleótido, polipéptido, anticuerpo, célula, virus, toxina, vacuna, componente sanguíneo o derivado y proteína de fusión. Se puede usar un “agente biológico” para tratar un animal, incluyendo un ser humano.

“Resonancia de plasmones superficiales” es una reducción de la intensidad de la luz reflejada que tiene lugar cuando la luz se refleja en una película metálica delgada y una fracción de la energía luminosa incidente puede interactuar con los electrones deslocalizados de la película metálica (plasmón).

Moléculas de fusión de un dominio extracelular de FGFR

Las moléculas de fusión de FGFR de la invención comprenden un primer polipéptido que comprende un dominio extracelular (ECD) de un polipéptido FGFR y una pareja de fusión. El polipéptido FGFR puede ser cualquiera de FGFR1, FGFR2, FGFR3 y FGFR4 incluyendo todas sus variantes e isoformas. Por consiguiente, la familia de los polipéptidos FGFR adecuados par su uso en la invención incluye, por ejemplo, FGFR1-IIIb, FGFR1-IIIc, FGFR2-IIIb, FGFR2-IIIc, FGFR3-IIIb, FGFR3-IIIc y FGFR4. El ECD del FGFR está modificado en comparación con el ECD del FGFR de tipo natural y posee actividad de unión a ligandos. Las modificaciones pueden ser eliminaciones de un solo o de múltiples aminoácidos, los dominios extracelulares de FGFR pueden estar unidos a parejas de fusión para proporcionar propiedades farmacocinéticas deseadas, por ejemplo, aumentar su vida media *in vivo*. La pareja de fusión de las moléculas de fusión de FGFR de la invención puede ser cualquier pareja de fusión convencional en la técnica, incluyendo aquéllas que tienen dominios de oligomerización, tales como dominios de dimerización, por ejemplo, un fragmento Fc. Las parejas de fusión de la invención también incluyen aquéllas hechas mediante modificaciones químicas, tales como pegilación.

Los FGFR se unen con sus FGF afines por sus dominios extracelulares, por lo que el dominio extracelular determina la especificidad de unión a un ligando. El dominio extracelular de los FGFR puede comprender hasta tres dominios de tipo inmunoglobulina (tipo Ig), los dominios IgI, IgII e IgIII. El corte y empalme alternativo del ARNm produce varias formas de dominios extracelulares. Un corte y empalme elimina el dominio de tipo Ig amino-terminal (dominio I) dando como resultado una forma corta del receptor con sólo dos dominios de tipo Ig. Otro corte y empalme de ARNm tiene lugar en FGFR1, FGFR2 y FGFR3, lo que resulta en tres versiones alternativas del dominio de tipo Ig III; concretamente, IIIa, IIIb y IIIc. Hasta el momento, no se ha publicado que FGFR4 esté cortado y empalmado alternativamente en esta región. El tercer dominio de tipo inmunoglobulina puede producir variantes de empalme del receptor con diferentes propiedades de unión a ligandos.

La invención proporciona composiciones que comprenden y procedimientos que usan tales moléculas de fusión de FGFR. Las moléculas de fusión de FGFR de la invención pueden incluir los ECD de FGFR1, por ejemplo, aquéllos descritos en las patentes estadounidenses n.º 6.384.191; 6.656.728; 5.229.501; 6.344.546 y 5.474.914; incluyendo aquéllos anotados como NP_075594, NP_056934 o NP_000595, según lo descrito por el Centro de Información Bioinformática (NCBI) de Estado Unidos. Las moléculas de fusión de FGFR de la invención también pueden incluir los ECD de FGFR2, por ejemplo, aquéllos anotados como 15281415 y NP_000132. Las moléculas de fusión de FGFR de la invención pueden incluir además los ECD de FGFR3, por ejemplo, aquéllos anotados como NP_056934, 17939658, P22607, NP_000133 o NP_075254. Las moléculas de fusión de FGFR de la invención pueden incluso incluir además los ECD de FGFR4, por ejemplo, aquéllos indicados como NP-002002, 13991618, 2832350, 31372 y 182571.

Las proteínas de fusión de la invención pueden comprender una variante del ECD del FGFR1 de tipo natural, tal como una que tenga la eliminación de uno o más y hasta de 22 residuos de aminoácido, contando desde el terminal C del ECD del FGFR1 de tipo natural, con la condición de que el ECD de la variante conserve al menos una de sus actividades de unión al ligando FGF. En una realización, el ECD del FGFR1 tiene los 22 aminoácidos del terminal C eliminados. En una realización, la eliminación no se extiende hasta ni incluye el residuo de valina situado en el residuo de aminoácido 356 de FGFR1-IIIb o FGFR1-IIIc de longitud completa de tipo natural. Los ejemplos de tales variantes incluyen aquéllas que tienen los residuos de aminoácido LYLE eliminados (SEC ID N.º 243), aquéllas que tienen los residuos de aminoácido PLYLE (SEC ID N.º 244) eliminados, aquéllas que tienen los residuos de aminoácido MTSPLYLE eliminados (SEC ID N.º 245), aquéllas que tienen los residuos de aminoácido AVMTSPPLYLE eliminados (SEC ID N.º 246), aquéllas que tienen los residuos de aminoácido VMTSPPLYLE (SEC ID N.º 247) eliminados, aquéllas que tienen los residuos de aminoácido EERPAMTSPPLYLE eliminados (SEC ID N.º 248), aquéllas que tienen los residuos de aminoácido LEERPAMTSPPLYLE eliminados (SEC ID N.º 249), aquéllas que tienen los residuos de aminoácido KALEERPAMTSPPLYLE eliminados (SEC ID N.º 250), aquéllas que tienen los residuos de aminoácido EALEERPAMTSPPLYLE eliminados (SEC ID N.º 251) y aquéllas que tienen los residuos de aminoácido RPVAKALEERPAMTSPPLYLE eliminados (SEC ID N.º 252), todas en comparación con FGFR1-IIIb o FGFR1-IIIc de tipo natural.

En una realización, las proteínas de fusión de la invención pueden comprender una variante del ECD del FGFR2 de tipo natural, tal como una que tenga la eliminación de uno o más y hasta de 22 residuos de aminoácido, contando desde el terminal C del ECD del FGFR2 de tipo natural, con la condición de que el ECD de la variante conserve al menos una de sus actividades de unión al ligando FGF. En una realización, el ECD del FGFR2 tiene los 22 aminoácidos del terminal C eliminados. En una realización, la eliminación no se extiende hasta ni incluye el residuo de valina situado en el residuo de aminoácido 357 de FGFR2-IIIb de longitud completa de tipo natural o el residuo de aminoácido 359 de FGFR2-IIIc de longitud completa de tipo natural. Los ejemplos de tales variantes incluyen aquéllas que tienen los residuos de aminoácido DYLE eliminados (SEC ID N.º 253), aquéllas que tienen los residuos de aminoácido PDYLE (SEC ID N.º 254) eliminados, aquéllas que tienen los residuos de aminoácido TASPDPYLE eliminados (SEC ID N.º 255), aquéllas que tienen los residuos de aminoácido ITASPDPYLE eliminados (SEC ID N.º 256), aquéllas que tienen los residuos de aminoácido EITASPDPYLE (SEC ID N.º 257) eliminados, aquéllas que tienen los residuos de aminoácido GREKEITASPDPYLE eliminados (SEC ID N.º 258), aquéllas que tienen los residuos de aminoácido PGREKEITASPDPYLE eliminados (SEC ID N.º 259), aquéllas que tienen los residuos de aminoácido APGREKEITASPDPYLE eliminados (SEC ID N.º 260), aquéllas que tienen los residuos de aminoácido PAPGREKEITASPDPYLE eliminados (SEC ID N.º 261), aquéllas que tienen los residuos de aminoácido QAPGREKEITASPDPYLE eliminados

(SEC ID N.º 262) y aquéllas que tienen los residuos de aminoácido PKQQAPGREKEITASPDYLE eliminados (SEC ID N.º 263) todas en comparación con FGFR2-IIIb o FGFR2-IIIc de tipo natural.

En una realización, las proteínas de fusión de la invención pueden comprender una variante del ECD, tal como una que tenga la eliminación de uno o más y hasta de 22 residuos de aminoácido, contando desde el terminal C del ECD del FGFR3 de tipo natural, con la condición de que el ECD de la variante conserve al menos una de sus actividades de unión al ligando FGF. En una realización, el ECD del FGFR3 tiene los 22 aminoácidos del terminal C eliminados. En una realización, la eliminación no se extiende hasta ni incluye el residuo de valina situado en el residuo de aminoácido 355 de FGFR3-IIIb de longitud completa de tipo natural o el residuo de aminoácido 356 de FGFR3-IIIc de longitud completa de tipo natural. Los ejemplos de tales variantes incluyen aquéllas que tienen los residuos de aminoácido VYAG eliminados (SEC ID N.º 264), aquéllas que tienen los residuos de aminoácido SVYAG (SEC ID N.º 265) eliminados, aquéllas que tienen los residuos de aminoácido BAGSVYAG eliminados (SEC ID N.º 266), aquéllas que tienen los residuos de aminoácido DEAGSVYAG eliminados (SEC ID N.º 267), aquéllas que tienen los residuos de aminoácido ADEAGSVYAG (SEC ID N.º 268) eliminados, aquéllas que tienen los residuos de aminoácido ELVEA-DEAGSVYAG eliminados (SEC ID N.º 269), aquéllas que tienen los residuos de aminoácido EELVEADEAGSVYAG eliminados (SEC ID N.º 270), aquéllas que tienen los residuos de aminoácido AEEELVEADEAGSVYAG eliminados (SEC ID N.º 271), aquéllas que tienen los residuos de aminoácido PAEEELVEADEAGSVYAG eliminados (SEC ID N.º 272) y aquéllas que tienen los residuos de aminoácido GPRAEEEE LVEADEAGSVYAG eliminados (SEC ID N.º 273) todas en comparación con FGFR3-IIIb o FGFR3-IIIc de tipo natural.

En una realización, las proteínas de fusión de la invención pueden comprender una variante del FGFR4 de tipo natural, tal como una que tenga la eliminación de uno o más y hasta de 22 residuos de aminoácido, contando desde el terminal C del ECD del FGFR4 de tipo natural, con la condición de que el ECD de la variante conserve al menos una de sus actividades de unión al ligando FGF. En una realización, el ECD del FGFR4 tiene los 22 aminoácidos del terminal C eliminados. En una realización, la eliminación no se extiende hasta ni incluye el residuo de valina situado en el residuo de aminoácido 351 de FGFR4 de longitud completa de tipo natural. Los ejemplos de tales variantes incluyen aquéllas que tienen los residuos de aminoácido RYTD eliminados (SEC ID N.º 274), aquéllas que tienen los residuos de aminoácido ARYTD (SEC ID N.º 275) eliminados, aquéllas que tienen los residuos de aminoácido APEARYTD eliminados (SEC ID N.º 276), aquéllas que tienen los residuos de aminoácido AAPEARYTD eliminados (SEC ID N.º 277), aquéllas que tienen los residuos de aminoácido AAPEARYTD (SEC ID N.º 278) eliminados, aquéllas que tienen los residuos de aminoácido PTWTAAPEARYTD eliminados (SEC ID N.º 279), aquéllas que tienen los residuos de aminoácido DPTWTAAPEARYTD eliminados (SEC ID N.º 280), aquéllas que tienen los residuos de aminoácido EEDPTWTAAPEARYTD eliminados (SEC ID N.º 281) y aquéllas que tienen los residuos de aminoácido PEEDPTWTAAPEARYTD eliminados (SEC ID N.º 282), todas en comparación con FGFR4 de tipo natural.

Se describe una proteína de fusión que comprende variantes que son mutantes puntuales, con la condición de que conserven, al menos, una actividad de unión al ligando FGF. Las mutaciones puntuales pueden incluir una cualquiera o más de las adiciones, eliminaciones o sustituciones de residuos de aminoácido en las mismas regiones del terminal C mencionado anteriormente. Es decir, hasta el residuo de valina situado en la posición 356 de FGFR1-IIIb o FGFR1-IIIc; la posición 357 de FGFR2-IIIb; la posición 359 de FGFR2-IIIc; la posición 355 de FGFR3-IIIb; la posición 356 de FGFR3-IIIc; y la posición 350 de FGFR4. Por ejemplo, se pueden añadir, eliminar o sustituir uno cualquiera o más de los residuos de aminoácido PAVM situados en las posiciones 364-367 de la FGFR1-IIIb o FGFR1-IIIc de longitud completa.

El terminal C de los dominios extracelular y transmembrana de los polipéptidos FGFR pueden diferir, en función del procedimiento usado para identificar el dominio extracelular. Los algoritmos diferentes predicen diferentes residuos iniciales para el dominio transmembrana, y por tanto, diferentes residuos finales para el dominio extracelular. Por ejemplo, el dominio extracelular de FGFR1-IIIc se muestra en el listado secuencial (SEC ID N.º 92) acabando con la secuencia de aminoácidos "YLE". La tabla 2 indica que las regiones transmembrana de FGFR1-IIIc, NP_056934, NP_075594 y NP_000595, comienzan con el residuo de aminoácido 373, que corresponde a la "L" de la secuencia "YLE". Por ende, los residuos "LE" pueden ser considerados como pertenecientes bien al dominio extracelular o al dominio transmembrana de FGFR1-IIIc en función del algoritmo usado para la predicción. Este concepto se aplica a todos los FGFR descritos en la presente memoria. De este modo, con respecto a la Fig. 1, el dominio extracelular de FGFR3-IIIb puede finalizar en "VYAG" o "VY", el ECD de FGFR3-IIIc puede acabar en "VYAG" o "VY", el ECD de FGFR1-IIIb puede acabar en "LYLE" o "LE", el ECD de FGFR1-IIIc puede acabar en "LYLE" o "LY", el ECD de FGFR2-IIIb puede acabar en "DYLE" o "DY", el ECD de FGFR2-IIIc puede acabar en "DYLE" o "DY" y el ECD de FGFR4 puede acabar en "RYTD" o "RY".

La presente invención proporciona proteínas de fusión de FGFR que comprenden una pareja de fusión. La pareja de fusión puede ser una molécula que tenga un dominio de dimerización, tal como un fragmento Fc de una cadena pesada de inmunoglobulina. El fragmento Fc puede ser un Fc de tipo natural encontrado en un anticuerpo natural, una variante del mismo o un fragmento del mismo. En una realización, el fragmento Fc pertenece a la clase de IgG1, IgG2 o IgG4. En una realización, la invención proporciona moléculas de fusión que incluyen, pero no se limitan a, un fragmento Fc de una molécula de inmunoglobulina perteneciente a la clase IgG1 y/o que tiene una mutación C237S.

Se describe una proteína de fusión de FGFR que comprende un ligador que conecta el primer polipéptido con la pareja de fusión. Las proteínas de fusión se pueden usar indistintamente con o sin tal ligador. En una realización, el

ligador comprende los aminoácidos GS o cualquier secuencia de nucleótidos que codifique a GS. El ligador puede ser conveniente para construir, al menos, el primer constructo de ADN al unir el ácido nucleico que codifica la proteína de fusión con el ácido nucleico que codifica el ECD del FGFR. Se puede usar a tal efecto cualquier ligador convencional en la técnica, siempre y cuando no disminuya las propiedades deseadas de la proteína de fusión.

Se describen proteínas de fusión de FGFR multiméricas que comprenden más de un dominio extracelular de FGFR. Por ejemplo, proteínas de fusión de FGFR, en las que la pareja de fusión comprende un segundo dominio extracelular de FGFR que es igual que el primer polipéptido, formando un homodímero, o un segundo dominio extracelular del FGFR que es diferente del primer polipéptido, formando un heterodímero, o un fragmento biológicamente activo de cualquiera de éstos. Tal proteína de fusión puede aumentar la afinidad de la proteína de fusión por unirse al ligando FGF o ampliar el intervalo de ligandos FGF que se pueden unir con la proteína de fusión. Sus componentes pueden incluir dos dominios extracelulares de FGFR1, dos dominios extracelulares de FGFR2, dos dominios extracelulares de FGFR3, dos dominios extracelulares de FGFR4 o fragmentos biológicamente activos de cualquiera de éstos. También puede incluir combinaciones heterólogas de los dominios extracelulares de FGFR1, FGFR2, FGFR3 y FGFR4, o fragmentos biológicamente activos de cualquiera de éstos.

Las secuencias de las moléculas de fusión de FGFR descritas en la presente memoria se proporcionan en el listado de secuencias y se describen además en las tablas. Sus denominaciones secuenciales incluyen tanto las secuencias publicadas como las proteínas de fusión nuevas de la invención. Los tipos de secuencias incluyen dominios extracelulares, ligadores, parejas de fusión, mutantes por eliminación y otros mutantes.

La tabla 1 muestra las secuencias de los FGFR del listado de secuencias. La columna 1 muestra el número de identificación asignado internamente (ID de patente). La columna 2 muestra el número ID de secuencia de nucleótidos para los ácidos nucleicos que codifican los marcos de lectura abierta de algunos de los polipéptidos enumerados en la columna 3 (SEC ID N.º (N1)). La columna 3 muestra el número ID de la secuencia de aminoácidos para las secuencias de polipéptidos (SEC ID N.º (P1)). La columna 4 proporciona una descripción de los polipéptidos, incluyendo los números de acceso del NCBI cuando proceda (ID de proteína). La columna 5 proporciona una breve descripción de la proteína codificada, indicando la familia de FGFR (Proteína). La columna 6 proporciona una anotación de la proteína, incluyendo una descripción de la variante de FGFR, cuando proceda (Anotación). La columna 7 proporciona una descripción de la variante o constructo parental, incluyendo los residuos de aminoácido eliminados o cambiados, cuando proceda (Descripción).

TABLA 1

SEC ID N.º e identificación de las proteínas

ID de patente	SEC ID N.º (N1)	SEC ID N.º (P1)	ID de Proteína	Proteína	Anotación	Descripción
HG1020 122	SEC ID N.º 1	SEC ID N.º 92	NP 056934 1-374	FGFR1IIIc	Sólo ECD	
HG1020 123	SEC ID N.º 2	SEC ID N.º 93	NP 075594 1-285	FGFR1IIIc	Sólo ECD	
HG1020 124	SEC ID N.º 3	SEC ID N.º 94	NP 000595 1-376	FGFR1IIIc	Sólo ECD	
HG1021 602	SEC ID N.º 4	SEC ID N.º 95	NP_056934_1-374_GS_1793965_8 233-464_C237S	FGFR1IIIc	FGFR1 + ligador + Fc	Constructo parental
HG1020 125	SEC ID N.º 5	SEC ID N.º 96	NP_056934_1-374_17939658_23 3-464_C237S	FGFR1IIIc	R1Mut6	GS elim.
HG1020 127	SEC ID N.º 6	SEC ID N.º 97	NP_056934_1-370_17939658_23 3-464_C237S	FGFR1IIIc	R1Mut1	LYLEGS elim.
HG1020 126	SEC ID N.º 7	SEC ID N.º 98	NP_056934_1-366_17939658_23 3-464_C237S	FGFR1IIIc	R1Mut2	MTSPLYLEG S elim.
HG1020 128	SEC ID N.º 8	SEC ID N.º 99	NP_056934_1-365_17939658_23 3-464_C237S	FGFR1IIIc	R1Mut3	VMTSPLYLE GS elim.

ES 2 336 832 T3

TABLA 1 (continuación)

ID de patente	SEC ID N.º (N1)	SEC ID N.º (P1)	ID de Proteína	Proteína	Anotación	Descripción
HG1020 129	SEC ID N.º 9	SEC ID N.º 100	NP_056934_1-360_17939658_233-464_C237S	FGFR1IIIc	R1Mut4	EERPAVMT SPLYLEGS elim.
HG1020 130	SEC ID N.º 10	SEC ID N.º 101	NP_056934_1-355_17939658_233-464_C237S	FGFR1IIIc	R1Mut5	VLEALERRP AVMTSPLYL EGS elim.
HG1020 131	SEC ID N.º 11	SEC ID N.º 102	NP_056934_1-374_D364-D365_17939658_233-464_C237S	FGFR1IIIc	R1Mut7	PA elim.
HG1020 132	SEC ID N.º 12	SEC ID N.º 103	NP_056934_1-374_P364G_17939658_233-464_C237S	FGFR1IIIc	R1Mut8	P364G
HG1020 133	SEC ID N.º 13	SEC ID N.º 104	NP_056934_1-374_P364M_17939658_233-464_C237S	FGFR1IIIc	R1Mut9	P364M
HG1020 134	SEQ ID NO.:14	SEC ID N.º 105	NP_056934_1-374_M367N_17939658_233-464_C237S	FGFR1IIIc	R1Mut10	M367N
HG1020 135	SEC ID N.º 15	SEC ID N.º 106	NP_056934_1-374_P364M_M367N_17939658_233-464_C237S	FGFR1IIIc	R1Mut1	P364M M367N
HG1020 136	SEC ID N.º 16	SEC ID N.º 107	NP_075594_1-285_17939658_233-464_C237S	FGFR1IIIc	R1Mut6	GS elim.
HG1020 138	SEC ID N.º 17	SEC ID N.º 108	NP_075594_1-281_17939658_233-464_C237S	FGFR1IIIc	R1Mut1	LYLEGS elim.
HG1020 137	SEC ID N.º 18	SEC ID N.º 109	NP_075594_1-277_17939658_233-464_C237S	FGFR1IIIc	R1Mut2	MTSPLYLE GS elim.
HG1020 139	SEC ID N.º 19	SEC ID N.º 110	NP_075594_1-276_17939658_233-464_C237S	FGFR1IIIc	R1Mut3	VMTSPLYLE GS elim.
HG1020 140	SEC ID N.º 20	SEC ID N.º 111	NP_075594_1-271_17939658_233-464_C237S	FGFR1IIIc	R1Mut4	EERPAVMT SPL YLEGS elim.

ES 2 336 832 T3

TABLA 1 (continuación)

ID de patente	SEC ID N.º (N1)	SEC ID N.º (P1)	ID de Proteína	Proteína	Anotación	Descripción
HG1020 141	SEC ID N.º 21	SEC ID N.º 112	NP_075594_1-285_D275- D276_17939658_233-464_C237S	FGFR1IIIc	R1Mut7	PA elim.
HG1020 142	SEC ID N.º 22	SEC ID N.º 113	NP_075594_1-285_P275G_17939658_233-464_C237S	FGFR1IIIc	R1Mut8	P275G
HG1020 143	SEC ID N.º 23	SEC ID N.º 114	NP_075594_1-285_P275M_17939658_233-464_C237S	FGFR1IIIc	R1Mut9	P275M
HG1020 144	SEC ID N.º 24	SEC ID N.º 115	NP_075594_1-285_M278N_17939658_233-464_C237S	FGFR1IIIc	R1Mut10	M278N
HG1020 145	SEC ID N.º 25	SEC ID N.º 116	NP_075594_1-285_P275M_M278N_17939658_233-464_C237S	FGFR1IIIc	R1Mut11	P275M M278N
HG1020 146	SEC ID N.º 26	SEC ID N.º 117	NP_000595_1-376_17939658_233-464_C237S	FGFR1IIIc	R1Mut6	GS elim.
HG1020 148	SEC ID N.º 27	SEC ID N.º 118	NP_000595_1-372_17939658_233-464_C237S	FGFR1IIIc	R1Mut1	LYLEGS elim.
HG1020 147	SEC ID N.º 28	SEC ID N.º 119	NP_000595_1-368_17939658_233-464_C237S	FGFR1IIIc	R1Mut2	MTSPLYLEGS elim.
HG1020 149	SEC ID N.º 29	SEC ID N.º 120	NP_000595_1-367_17939658_233-464_C237S	FGFR1IIIc	R1Mut3	VMTSPLYLEGS elim.
HG1020 150	SEC ID N.º 30	SEC ID N.º 121	NP_000595_1-362_17939658_233-464_C237S	FGFR1IIIc	R1Mut4	EERPAVM TSPLYLEGS elim.
HG1020 151	SEC ID N.º 31	SEC ID N.º 122	NP_000595_1-376_D366- D367_17939658_233-464_C237S	FGFR1IIIc	R1Mut7	PA elim.
HG1020 152	SEC ID N.º 32	SEC ID N.º 123	NP_000595_1-376_P366G_17939658_233-464_C237S	FGFR1IIIc	R1Mut8	P366G

ES 2 336 832 T3

TABLA 1 (continuación)

ID de patente	SEC ID N.º (N1)	SEC ID N.º (P1)	ID de Proteína	Proteína	Anotación	Descripción
HG1020 153	SEC ID N.º 33	SEC ID N.º 124	NP_000595_1-376_P366M_1793 9658_233-464_C237S	FGFR1IIIc	R1Mut9	P366M
HG1020 154	SEC ID N.º 34	SEC ID N.º 125	NP_000595_1-376_M369N_1793 9658_233-464_C237S	FGFR1IIIc	R1Mut10	M369N
HG1020 155	SEC ID N.º 35	SEC ID N.º 126	NP_000595_1-376_P366M_M369N_17939658_233-464_C237S	FGFR1IIIc	R1Mut1	P366M M369N
HG1020 157	SEC ID N.º 36	SEC ID N.º 127	NP_056934_1-370	FGFR1IIIc	R1Mut1	LYLEGS elim.
HG1020 156	SEC ID N.º 37	SEC ID N.º 128	NP_056934_1-366	FGFR1IIIc	R1Mut2	MTSPLYLE GS elim.
HG1020 158	SEC ID N.º 38	SEC ID N.º 129	NP_056934_1-365	FGFR1IIIc	R1Mut3	VMTSPLYLE GS elim.
HG1020 159	SEC ID N.º 39	SEC ID N.º 130	NP_056934_1-360	FGFR1IIIc	R1Mut4	EERPAVM TSPLYLE GS elim.
HG1020 160	SEC ID N.º 40	SEC ID N.º 131	NP_056934_1-355	FGFR1IIIc	R1Mut5	VLEALEER PAVMTSPLYLEGS elim.
HG1020 161	SEC ID N.º 41	SEC ID N.º 132	NP_056934_1-374 D364-D365	FGFR1IIIc	R1Mut7	PA elim.
HG1020 162	SEC ID N.º 42	SEC ID N.º 133	NP_056934_1-374_P364G	FGFR1IIIc	R1Mut8	P364G
HG1020 163	SEC ID N.º 43	SEC ID N.º 134	NP_056934_1-374_P364M	FGFR1IIIc	R1Mut9	P364M
HG1020 164	SEC ID N.º 44	SEC ID N.º 135	NP_056934_1-374_M367N	FGFR1IIIc	R1Mut10	M367N
HG1020 165	SEC ID N.º 45	SEC ID N.º 136	NP_056934_1-374_P364M_M367N	FGFR1IIIc	R1Mut1	P364M M367N
HG1020 167	SEC ID N.º 46	SEC ID N.º 137	NP_075594_1-281	FGFR1IIIc	R1Mut1	LYLEGS elim.
HG1020 166	SEC ID N.º 47	SEC ID N.º 138	NP_075594_1-277	FGFR1IIIc	R1Mut2	MTSPLYLE GS elim.
HG1020 168	SEC ID N.º 48	SEC ID N.º 139	NP_075594_1-276	FGFR1IIIc	R1Mut3	VMTSPLYLE GS elim.

ES 2 336 832 T3

TABLA 1 (continuación)

ID de patente	SEC ID N.º (N1)	SEC ID N.º (P1)	ID de Proteína	Proteína	Anotación	Descripción
HG1020 169	SEC ID N.º 49	SEC ID N.º 140	NP_075594_1-271	FGFR1IIIc	R1Mut4	EERPAVM TSPLYLE GS elim.
HG1020 170	SEC ID N.º 50	SEC ID N.º 141	NP_075594_1-285_D275-D276	FGFR1IIIc	R1Mut7	PA elim.
HG1020 171	SEC ID N.º 51	SEC ID N.º 142	NP_075594_1-285_P275G	FGFR1IIIc	R1Mut4	P275G
HG1020 172	SEC ID N.º 52	SEC ID N.º 143	NP_075594_1-285_P275M	FGFR1IIIc	R1Mut9	P275M
HG1020 173	SEC ID N.º 53	SEC ID N.º 144	NP_075594_1-285_M278N	FGFR1IIIc	R1Mut10	M278N
HG1020 174	SEC ID N.º 54	SEC ID N.º 145	NP_075594_1-285_P275M_M278N	FGFR1IIIc	R1Mut11	P275M M278N
HG1020 176	SEC ID N.º 55	SEC ID N.º 146	NP_000595_1-372	FGFR1IIIc	R1Mut1	LYLEGS elim.
HG1020 175	SEQ ID NO.: 56	SEC ID N.º 147	NP_000595_1-368	FGFR1IIIc	R1Mut2	MTSPLYLE GS elim.
HG1020 177	SEC ID N.º 57	SEC ID N.º 148	NP_000595_1-367	FGFR111c	R1Mut3	VMTSPLYLE GS elim.
HG1020 178	SEC ID N.º 58	SEC ID N.º 149	NP_000595_1-362	FGFR1IIIc	R1Mut4	EERPAVM TSPLYLE GS elim.
HG1020 179	SEC ID N.º 59	SEC ID N.º 150	NP_000595_1-376_D366-D367	FGFR1IIIc	R1Mut7	PA elim.
HG1020 180	SEC ID N.º 60	SEC ID N.º 151	NP_000595_1-376_P366G	FGFR1IIIc	R1Mut8	P366G
HG1020 181	SEC ID N.º 61	SEC ID N.º 152	NP_000595_1-376_P366M	FGFR1IIIc	R1Mut9	P366M
HG1020 182	SEC ID N.º 62	SEC ID N.º 153	NP_000595_1-376_M369N	FGFR1IIIc	R1Mut10	M369N
HG1020 183	SEC ID N.º 63	SEC ID N.º 154	NP_000595_1-376_P366M_M369N	FGFR1IIIc	R1Mut11	P366M M369N
HG1020 184	SEC ID N.º 64	SEC ID N.º 155	182571_1-369	FGFR4	ECD de FGFR4	
HG1020 185	SEC ID N.º 65	SEC ID N.º 156	182571_1-369_17939658_233-464 C237S	FGFR4	ECD de FGFR4 + ligador + Fc	Construeto parental
HG1021 610	SEC ID N.º 66	SEC ID N.º 157	182571_1-369_nolinker_17939658_233-464 C237S	FGFR4	ECD de FGFR4 + Fc	Sin ligador

ES 2 336 832 T3

TABLA 1 (continuación)

5	ID de patente	SEC ID N.º (N1)	SEC ID N.º (P1)	ID de Proteína	Proteína	Anotación	Descripción
	HG1020 186	SEC ID N.º 67	SEC ID N.º 158	13991618_1-159	FGFR4	Otro ECD de FGFR4	
10	HG1020 187	SEC ID N.º 68	SEC ID N.º 159	NP_002002_1-369	FGFR4	Otro ECD de FGFR4	
	HG1020 188	SEC ID N.º 69	SEC ID N.º 160	31372_1-369	FGFR4	Otro ECD de FGFR4	
15	HG1020 189	SEC ID N.º 70	SEC ID N.º 161	2832350_1-369	FGFR4	Otro ECD de FGFR4	
20	HG1021 616	SEC ID N.º 71	SEC ID N.º 162	182571_1-364_17939658_23 3-464 C237S	FGFR4	R4Mut1	ARYTD elim.
25	HG1021 617	SEC ID N.º 72	SEC ID N.º 163	182571_1-359_17939658_23 3-464_C237S	FGFR4	R4Mut2	AAAPEARY TD elim.
	HG1021 618	SEC ID N.º 73	SEC ID N.º 164	182571_1-354_17939658_23 3-464 C237S	FGFR4	R4Mut3	DPTWTAA APEARYT D elim.
30	HG1021 619	SEC ID N.º 74	SEC ID N.º 165	182571_1-352_17939658_23 3-464 C237S	FGFR4	R4Mut4	EEDPTWT AAAP EAR YTD elim.
35	HG1021 620	SEC ID N.º 75	SEC ID N.º 166	182571_1-351_17939658_23 3-464 C237S	FGFR4	R4Mut5	PEEDPTW TAAAPEA RYTDelim.
40	HG1020 190	SEC ID N.º 76	SEC ID N.º 167	NP_056934_1-19	FGFR1	Sec. líder de FGFR1 (las tres variantes)	
45	HG1020 191	SEC ID N.º 77	SEC ID N.º 168	182571_1-19	FGFR4	Sec. líder de FGFR4	
	HG1020 192	SEC ID N.º 78	SEC ID N.º 169	2832350_1-21	FGFR4	Sec. líder de FGFR4	
50	HG1020 118	SEC ID N.º 79	SEC ID N.º 170	Secuencia ligadora	ligador		
	HG1020 119	SEC ID N.º 80	SEC ID N.º 171	17939658_233- 464 C237S	Fc		
55	HG1020 120	SEC ID N.º 81	SEC ID N.º 172	34528298_241- 468	Fc		
	HG1020 121	SEC ID N.º 82	SEC ID N.º 173	19684073_245- 473	Fc		
60	HG1020 374	SEC ID N.º 83	SEC ID N.º 174	NP_000133 1-375	FGFR3IIIc	Sólo ECD	FGFR3IIIc
65	HG1020 375	SEC ID N.º 84	SEC ID N.º 175	NP_075254_1-310	FGFR3IIIc	Sólo ECD	

ES 2 336 832 T3

TABLA 1 (continuación)

ID de patente	SEC ID N.º (N1)	SEC ID N.º (P1)	ID de Proteína	Proteína	Anotación	Descripción
HG1021 603	SEC ID N.º 85	SEC ID N.º 176	NP_000133_1-375_GS_1793965 8 233-464 C237S	FGFR3IIIc	FGFR3IIIc + GS + Fc	Con ligador
HG1021 604	SEC ID N.º 86	SEC ID N.º 177	NP_000133_1-375_17939658_23 3-464_C237S	FGFR3IIIc	FGFR3IIIc + Fc	Sin ligador
HG1021 605	SEC ID N.º 87	SEC ID N.º 178	NP_000133_1-371_17939658_23 3-464_C237S	FGFR3IIIc	R3Mut1	VYAGGS elim.
HG1021 606	SEC ID N.º 88	SEC ID N.º 179	NP_000133_1-367_17939658_23 3-464_C237S	FGFR3IIIc	R3Mut2	EAGSVYAG GS elim.
HG1021 607	SEC ID N.º 89	SEC ID N.º 180	NP_000133_1-366_17939658_23 3-464_C237S	FGFR3IIIc	R3Mut3	DEAGSVYA GGS elim.
HG1021 608	SEC ID N.º 90	SEC ID N.º 181	NP_000133_1-361_17939658_23 3-464_C237S	FGFR3IIIc	R3Mut4	ELVEAD EAGSV YAGAS
HG1021 609	SEC ID N.º 91	SEC ID N.º 182	NP_000133_1-355_17939658_23 3-464_C237S	FGFR3IIIc	R3Mut5	VLPAEEEL VEADEAG SVYAGGS elim.
HG1021 621	SEC ID N.º 183	SEC ID N.º 197	NP 056934 1-374	FGFR1IIIb	Sólo ECD	
HG1021 622	SEC ID N.º 184	SEC ID N.º 198	FGFR1IIIb_1-374_17939658_23 3-464 C237S	FGFR1IIIb	ECD + Fc	Sin ligador
HG1021 623	SEC ID N.º 185	SEC ID N.º 199	FGFR1IIIb_1-370_17939658_23 3-464 C237S	FGFR1IIIb	R1Mut1	LYLE elim.
HG1021 624	SEC ID N.º 186	SEC ID N.º 200	FGFR1IIIb_1-366_17939658_23 3-464_C237S	FGFR1IIIb	R1Mut2	MTSPLYLE elim.
HG1021 625	SEC ID N.º 187	SEC ID N.º 201	FGFR1IIIb_1-365_17939658_23 3-464_C237S	FGFR1IIIb	R1Mut3	VMTSPLYLE elim.
HG1021 626	SEC ID N.º 188	SEC ID N.º 202	FGFR1IIIb_1-361_17939658_23 3-464_C237S	FGFR1IIIb	R1Mut4	ERPAVM TSPLY LE elim.
HG1021 627	SEC ID N.º 189	SEC ID N.º 203	FGFR1IIIb_1-355_17939658_23 3-464_C237S	FGFR1IIIb	R1Mut5	VLEALEE RPAVMT SPLYLE elim.

ES 2 336 832 T3

TABLA 1 (continuación)

ID de patente	SEC ID N.º (N1)	SEC ID N.º (P1)	ID de Proteína	Proteína	Anotación	Descripción
HG1021 628	SEC ID N.º 190	SEC ID N.º 204	P22607_1-375	FGFR3IIIb	Sólo ECD	
HG1021 629	SEC ID N.º 191	SEC ID N.º 205	P22607_1-375_17939658_23 3-464_C237S	FGFR3IIIb	ECD + Fc	Sin ligador
HG1021 630	SEC ID N.º 192	SEC ID N.º 206	P22607_1-371_17939658_23 3-464_C237S	FGFR3IIIb	R3Mut1	VYAG elim.
HG1021 631	SEC ID N.º 193	SEC ID N.º 207	P22607_1-367_17939658_23 3-464_C237S	FGFR3IIIb	R3Mut2	EAGSVYAG elim.
HG1021 632	SEC ID N.º 194	SEC ID N.º 208	P22607_1-366_17939658_23 3-464_C237S	FGFR3IIIb	R3Mut3	DEAGSVYA G elim.
HG1021 633	SEC ID N.º 195	SEC ID N.º 209	P22607_1-362_17939658_23 3-464_C237S	FGFR3IIIb	R3Mut4	LVEADE AGSVY AG elim.
HG1021 634	SEC ID N.º 196	SEC ID N.º 210	P22607_1-355_17939658_23 3-464_C237S	FGFR3IIIb	R3Mut5	VLPAEEE VEADEA GSVYAG elim.
HG1021 635	SEC ID N.º 211	SEC ID N.º 227	15281415_1-378	FGFR2b	Sólo ECD	
HG1021 636	SEC ID N.º 212	SEC ID N.º 228	15281415_1-378_17939658_23 3-464_C237S	FGFR2b	ECD + Fc	
HG1021 637	SEC ID N.º 213	SEC ID N.º 229	15281415_1-378_GS_1793965 8_233-464_C237S	FGFR2b	ECD + GS + Fc	
HG1021 638	SEC ID N.º 214	SEC ID N.º 230	15281415_1-374_17939658_23 3-464_C237S	FGFR2b	R2Mut1	DYLE elim.
HG1021 639	SEC ID N.º 215	SEC ID N.º 231	15281415_1-370_17939658_23 3-464_C237S	FGFR2b	R2Mut2	TASPDYLE elim.
HG1021 640	SEC ID N.º 216	SEC ID N.º 232	15281415_1-369_17939658_23 3-464_C237S	FGFR2b	R2Mut3	ITASPDYLE elim.
HG1021 641	SEC ID N.º 217	SEC ID N.º 233	15281415_1-365_17939658_23 3-464_C237S	FGFR2b	R2Mut4	REKEITASP DYL E elim.
HG1021 642	SEC ID N.º 218	SEC ID N.º 234	15281415_1-356_17939658_23 3-464_C237S	FGFR2b	R2Mut5	VLPKQQ APGRE KEITASP

ES 2 336 832 T3

TABLA 1 (continuación)

ID de patente	SEC ID N.º (N1)	SEC ID N.º (P1)	ID de Proteína	Proteína	Anotación	Descripción
HG1021 643	SEC ID N.º 219	SEC ID N.º 235	NP_000132_1-377	FGFR2c	Sólo ECD	
HG1021 644	SEC ID N.º 220	SEC ID N.º 236	NP_000132_1-377_17939658_233-464_C237S	FGFR2c	ECD + Fc	
HG1021 645	SEC ID N.º 221	SEC ID N.º 237	NP_000132_1-377_GS_17939658_233-464_C237S	FGFR2c	ECD + GS + Fc	
HG1021 646	SEC ID N.º 222	SEC ID N.º 238	NP_000132_1-373_17939658_233-464_C237S	FGFR2c	R2Mut1	DYLE elim.
HG1021 647	SEC ID N.º 223	SEC ID N.º 239	NP_000132_1-369_17939658_233-464_C237S	FGFR2c	R2Mut2	TASPDYLE elim.
HG1021 648	SEC ID N.º 224	SEC ID N.º 240	NP_000132_1-368_17939658_233-464_C237S	FGFR2c	R2Mut3	ITASPDYLE elim.
HG1021 649	SEC ID N.º 225	SEC ID N.º 241	NP_000132_1-364_17939658_233-464_C237S	FGFR2c	R2Mut4	REKEITASPDYLE elim.
HG1021 650	SEC ID N.º 226	SEC ID N.º 242	NP_000132_1-358_17939658_233-464_C237S	FGFR2c	R2Mut5	VLPAPGREKEITASPDYLE elim.
HG1021 651		SEC ID N.º 243	R1_delfragment_1	FGFR1	Fragmento eliminado	LYLE
HG1021 652		SEC ID N.º 244	R1_delfragment_2	FGFR1	Fragmento eliminado	PLYLE
HG1021 653		SEC ID N.º 245	R1_delfragment_3	FGFR1	Fragmento eliminado	MTSPLYLE
HG1021 654		SEC ID N.º 246	R1_delfragment_4	FGFR1	Fragmento eliminado	AVMTSPLYLE
HG1021 655		SEC ID N.º 247	R1_delfragment_5	FGFR1	Fragmento eliminado	VMTSPLYLE
HG1021 656		SEC ID N.º 248	R1_delfragment_6	FGFR1	Fragmento eliminado	EERPAVMTSPL
HG1021 657		SEC ID N.º 249	R1_delfragment_7	FGFR1	Fragmento eliminado	LEERPAVMTSP
HG1021 658		SEC ID N.º 250	R1_delfragment_8	FGFR1	Fragmento eliminado	KALEERPAVMT
HG1021 659		SEC ID N.º 251	R1_delfragment_9	FGFR1	Fragmento eliminado	EALERP AVMTSPLYLE

ES 2 336 832 T3

TABLA 1 (continuación)

ID de patente	SEC ID N.º (N1)	SEC ID N.º (P1)	ID de proteína	Proteína	Anotación	Descripción
HG1021 660		SEC ID N.º 252	R1_delfragment_10	FGFR1	Fragmento eliminado	RPVAKAL EERP AVMTSPL
HG1021 661		SEC ID N.º 253	R2_delfragment_1	FGFR2	Fragmento eliminado	DYLE
HG1021 662		SEC ID N.º 254	R2_delfragment_2	FGFR2	Fragmento eliminado	PDYLE
HG1021 663		SEC ID N.º 255	R2_delfragment_3	FGFR2	Fragmento eliminado	TASPDYLE
HG1021 664		SEC ID N.º 256	R2_delfragment_4	FGFR2	Fragmento eliminado	ITASPDYLE
HG1021 665		SEC ID N.º 257	R2_delfragment_5	FGFR2	Fragmento eliminado	EITASPDYLE
HG1021 666		SEC ID N.º 258	R2_delfragment_6	FGFR2	Fragmento eliminado	GREKEIT ASPDYLE
HG1021 667		SEC ID N.º 259	R2_delfragment_7	FGFR2	Fragmento eliminado	PGREKEIT ASPDYLE
HG1021 668		SEC ID N.º 260	R2_delfragment_8	FGFR2	Fragmento eliminado	APGREKEI TASPDYLE
HG1021 669		SEC ID N.º 261	R2_delfragment_9	FGFR2	Fragmento eliminado	PAPGREK EITASPDYLE
HG1021 670		SEC ID N.º 262	R2_delfragment_10	FGFR2	Fragmento eliminado	QAPGREK EITAS PDYLE
HG1021 671		SEC ID N.º 263	R2_delfragment_11	FGFR2	Fragmento eliminado	PKQQAPG REKEI TASPDYLE
HG1021 672		SEC ID N.º 264	R3_delfragment_1	FGFR3	Fragmento eliminado	VYAG
HG1021 673		SEC ID N.º 265	R3_delfragment_2	FGFR3	Fragmento eliminado	SVYAG
HG1021 674		SEC ID N.º 266	R3_delfragment_3	FGFR3	Fragmento eliminado	EAGSVYAG
HG1021 675		SEC ID N.º 267	R3_delfragment_4	FGFR3	Fragmento eliminado	DEAGSVYAG
HG1021 676		SEC ID N.º 268	R3_delfragment_5	FGFR3	Fragmento eliminado	ADEAGSVYAG
HG1021 677		SEC ID N.º 269	R3_delfragment_6	FGFR3	Fragmento eliminado	ELVEADE AGSVYAG
HG1021 678		SEC ID N.º 270	R3_delfragment_7	FGFR3	Fragmento eliminado	EELVEADE AGSVYAG
HG1021 679		SEC ID N.º 271	R3_delfragment_8	FGFR3	Fragmento eliminado	AEEELVEA DEAGSVYAG

ES 2 336 832 T3

TABLA 1 (continuación)

ID de patente	SEC ID N.º (N1)	SEC ID N.º (P1)	ID de proteína	Proteína	Anotación	Descripción
HG1021 680		SEC ID N.º 272	R3_delfragment_9	FGFR3	Fragmento eliminado	PAEEELVE ADEAGSV YAG
HG1021 681		SEC ID N.º 273	R3_delfragment_10	FGFR3	Fragmento eliminado	GPRAAEELVEADEAG SVYAG
HG1021 682		SEC ID N.º 274	R4_delfragment_1	FGFR4	Fragmento eliminado	RYTD
HG1021 683		SEC ID N.º 275	R4_delfragment_2	FGFR4	Fragmento eliminado	ARYTD
HG1021 684		SEC ID N.º 276	R4_delfragment_3	FGFR4	Fragmento eliminado	APEARYTD
HG1021 685		SEC ID N.º 277	R4_delfragment_4	FGFR4	Fragmento eliminado	AAPEARYTD
HG1021 686		SEC ID N.º 278	R4_delfragment_5	FGFR4	Fragmento eliminado	AAAPEARYTD
HG1021 687		SEC ID N.º 279	R4_delfragment_6	FGFR4	Fragmento eliminado	PTWTAAA PEAR YTD
HG1021 688		SEC ID N.º 280	R4_delfragment_7	FGFR4	Fragmento eliminado	DPTWTAA APEARYTD
HG1021 689		SEC ID N.º 281	R4_delfragment_8	FGFR4	Fragmento eliminado	EEDPTWT AAAP EARYTD
HG1021 690		SEC ID N.º 282	R4_delfragment_9	FGFR4	Fragmento eliminado	PEEDPTW TAAA PEARYTD

La tabla 2 muestra la información que caracteriza las secuencias relativas a las proteínas FGFR1, FGFR3 y FGFR4 de longitud completa. La columna 1 muestra el número de acceso del NCBI (ID de proteína). La columna 2 indica si la secuencia se refiere a FGFR1, FGFR3 o FGFR4. La columna 3 muestra la longitud predicha del polipéptido codificado por cada proteína (longitud de proteína). La columna 4 (Treevote) muestra el resultado de un algoritmo que predice si la secuencia de aminoácidos predicha es secretada. Un Treevote en 0 o casi 0 indica una baja probabilidad de que la proteína sea secretada, mientras que un Treevote de o casi 1,00 indica una alta probabilidad de que la proteína sea secretada. La columna 5 muestra las coordenadas predichas del péptido señal (Coord. péptido señal). La columna 6 muestra las coordenadas de la proteína madura, lo que se refiere a las coordenadas de los residuos de aminoácido del polipéptido maduro tras la escisión de la secuencia peptídica señal o líder de secreción (Coord. proteína madura). La columna 7 muestra las predicciones alternativas de las coordenadas del péptido señal (Coord. alternativ. péptido señal). La columna 8 especifica las coordenadas de una forma alternativa de proteína madura (Coord. proteína madura alt.). Las coordenadas alternativas son el resultado de predicciones alternativas del sitio de escisión del péptido señal; su presencia puede depender, por ejemplo, del huésped usado para expresar los polipéptidos. La columna 9 especifica el número de dominios transmembrana (TM). Las columnas 10 y 11 proporcionan las coordenadas de las secuencias transmembrana y no transmembrana de los polipéptidos. Las coordenadas transmembrana (Coord. TM) indican los dominios transmembrana de la molécula. Las coordenadas de no transmembrana (Coord. no TM) se refieren a los segmentos de proteína no ubicados en la membrana; éstos pueden incluir las secuencias extracelular, citoplasmática y luminal. Las coordenadas se enumeran en términos de los residuos de aminoácido, comenzando con "1" para el primer residuo de aminoácido del terminal N del polipéptido de longitud completa.

Tabla 2: Caracterización de las secuencias de los FGFR

ID de proteína	Proteína	Longitud de proteína	Treevote	Coord. péptido señal	Coord. Proteína madura	Coord. alternativ. péptido señal	Coord. proteína madura alt.	TM	Coord. TM	Coord. no TM
NP_056934	FGFR1	820	0	(1–19)	(20–820)	(11–23) (9–21)	(24–820) (22–820)	1	(373–395)	(1–372) (396–820)
NP_075594	FGFR1	731	0	(1–19)	(20–731)	(11–23) (9–21)	(24–731) (22–731)	1	(284–306)	(1–283) (307–310)
NP_000595 (9–21)	FGFR1	822	0	(1–19)	(20–822)	(11–23)	(24–822) (22–822)	1	(375–397)	(1–374) (398–822)
NP_075254 (10–22)	FGFR3	694	0,93	(1–19)	(20–694)	(3–15) (8–20)	(16–694) (21–694) (23–694)	0		(1–694)
NP_000133	FGFR3	806	0,03	(1–19)	(20–806)	(3–15) (8–20) (10–22)	(16–806) (21–806) (23–806)	2	(373–395) (537–559)	(1–372) (396–536) (560–806)
FGFR3–Il1c–Fc	FGFR3	606	0,99	(1–16)	(17–606)	(8–20) (6–18) (3–15) (2–14)	(21–606) (19–606) (16–606) (15–606)	0	(370–392)	(1–606)
182571	FGFR4	802	0,99	(1–18)	(19–802)	(1–13) (4–16) (3–15)	(14–802) (17–802) (16–802)	0		(1–802)
13991618	FGFR4	592	0		(1–592)			0		(1–592)
NP_002002	FGFR4	802	1	(1–18)	(19–802)	(1–13) (4–16) (3–15)	(14–802) (17–802) (16–802)	0		(1–802)
2832350	FGFR4	802	0,98	(1–18)	(19–802)	(1–13) (3–15) (4–16)	(14–802) (16–802) (17–802)	0		(1–802)

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

(Continuación)

ID de proteína	Proteína	Longitud de proteína	Treevote	Coord, péptido señal	Coord, Proteína madura	Coord, alternativ, péptido señal	Coord, proteína madura alt,	TM	Coord, TM	Coord, no TM
31372	FGFR4	802	1	(1-18)	(19-802)	(1-13) (4-16) (3-15)	(14-802) (17-802) (16-802)	0		(1-802)

Moléculas de ácido nucleico codificantes de moléculas de fusión de FGFR

La presente invención proporciona moléculas de ácido nucleico que comprenden secuencias de polinucleótidos que codifican las proteínas de fusión de FGFR de la invención. Estas moléculas de ácido nucleico se pueden construir con técnicas de ADN recombinante convencionales en la técnica. Las moléculas de ácido nucleico incluyen moléculas relevantes para el ECD de FGFR1-IIIb, tales como aquéllas proporcionadas en las SEC. ID. N.º 183-189; aquéllas relevantes para el ECD de FGFR1-IIIc, tales como aquéllas proporcionadas en las SEC. ID. N.º 1-63; aquéllas relevantes para el ECD de FGFR2-IIIb, tales como aquéllas proporcionadas en las SEC ID N.º 211-218; aquéllas relevantes para el ECD de FGFR2-IIIc, tales como aquéllas proporcionadas en las SEC. ID. N.º 219-226; aquéllas relevantes para el ECD de FGFR3-IIIb, tales como aquéllas proporcionadas en las SEC. ID. N.º 190-196; aquéllas relevantes para el ECD de FGFR3-IIIc, tales como aquéllas proporcionadas en las SEC. ID. N.º 83-91; y aquéllas relevantes para el ECD de FGFR4, tales como aquéllas proporcionadas en las SEC. ID. N.º 64-78.

Las moléculas de ácido nucleico de la invención pueden incluir secuencias de polinucleótidos que codifican un polipéptido FGFR de la invención, con o sin su secuencia líder de secreción homóloga nativa. Si no se usa una secuencia líder de secreción homóloga en la construcción de la molécula de ácido nucleico, entonces se puede usar otra secuencia líder de secreción, por ejemplo, una cualquiera de las secuencias líder descritas en el documento PCT US06/02951.

Comúnmente, la molécula de ácido nucleico que codifica el gen de interés, el ECD del FGFR, se inserta en un vector de expresión, adecuado para la expresión en una célula huésped seleccionada, en un sitio ligador, y la molécula de ácido nucleico que codifica la pareja de fusión se inserta en el sitio detrás del ECD del FGFR, tal que estén en marco cuando la molécula de ácido nucleico sea transcrita y traducida.

*Expresión y producción de moléculas de fusión de FGFR**Vectores*

La invención proporciona vectores recombinantes diseñados genéticamente que comprenden moléculas de ácido nucleico que codifican las proteínas de fusión de la invención, células huésped recombinantes que comprenden los vectores recombinantes, las moléculas de ácido nucleico que codifican las proteínas de fusión de la invención y la producción de las proteínas de fusión de FGFR y los fragmentos de las mismas. Los vectores de la invención incluyen aquéllos que son adecuados para la expresión en un huésped seleccionado, bien procariota o eucariota, por ejemplo, vectores de fago, plasmídicos y virales. Los vectores virales pueden ser bien competentes en la replicación o vectores retrovirales defectuosos en la replicación. La propagación viral generalmente sólo tendrá lugar en la complementación de células huésped que comprenden vectores de replicación defectuosa. Los vectores de la invención pueden comprender secuencias de Kozak (Lodish *et al.*, *Molecular Cell Biology*, IV ed., 1999) y también pueden contener el codón de iniciación ATG de un dominio extracelular del FGFR. Los vectores de la invención incluyen “minicirculares”, que se describen más detalladamente más adelante.

En el diseño de vectores expresados transitoriamente y establemente, se tienen en cuenta el número de copias y los efectos posicionales. El número de copias se puede aumentar mediante, por ejemplo, la amplificación con dihidrofolato reductasa. Los efectos posicionales se pueden optimizar con, por ejemplo, el vector del factor de elongación 1 de hámster chino pDEF38 (CHEF1), elementos ubicuos de apertura de cromatina (UCOE), la región unida al andamio/matriz de ser humano (S/MAR) y los vectores de expresión de cromosomas artificiales (ACE), así como con procedimientos de integración de en sitios específicos conocidos en la técnica. Los constructos de expresión que contienen el vector y el gen de interés contendrán además sitios de iniciación y terminación de la transcripción y, en la región transcrita, un sitio de unión al ribosoma para la traducción. La parte codificante de los transcritos expresados por los constructos puede incluir un codón de iniciación de la traducción situado al comienzo y un codón de terminación (UAA, UGA o UAG) colocado aproximadamente al final del polipéptido por ser traducido.

Teniendo en cuenta los factores mencionados anteriormente, los vectores adecuados para la expresión de las moléculas de fusión de FGFR en bacterias incluyen vectores pTT, disponibles en Biotechnology Research Institute (Montreal, Canadá), pQE70, pQE60 y pQE-9, disponibles en Qiagen (Mississauga, Ontario, Canadá); vectores derivados de pcDNA3, disponibles en Invitrogen (Carlsbad, CA); vectores pBS, vectores Phagescript, vectores Bluescript, pNH8A, pNH6a, pNH18A, pNH46A, disponibles en Stratagene (La Jolla, CA); y ptrc99a, pKK223-3, pKK233-3, pDR540, pRIT5 disponibles en Pharmacia (Peapack, NJ). Entre los vectores eucariotas adecuados están pWLNEO, pSV2CAT, pOG44, pXT1 y pSG disponibles en Stratagene (La Jolla, CA); y pSVK3, pBPV, pMSG y pSVL, disponibles en Pharmacia (Peapack, NJ).

Los vectores para la expresión de las moléculas de fusión de FGFR incluyen aquéllos que comprenden una estructura de vector pTT (Durocher *et al.*, *Nucl. Acids Res.* 30: E9 (2002)). En síntesis, la estructura de un vector pTT se puede preparar mediante la obtención del vector o los vectores básicos pIRESpro/EGFP (pEGFP) y pSEAP, por ejemplo, en Clontech (Palo Alto, CA), y los vectores pcDNA3.1, pCDNA3.1/Myc-(His)₆ y pCEP4, que se pueden obtener, por ejemplo, en Invitrogen (Carlsbad, CA). Como se usa en la presente memoria, el vector de estructura pTT5 puede generar un vector pasarela de pTT5 y se puede usar para expresar transitoriamente proteínas en células de mamífero. El vector pTT5 puede ser derivado de, por ejemplo, pTT5-A, pTT5-B, pTT5-D, pTT5-E, pTT5-H y pTT5-I. Como se usa en la presente memoria, el vector pTT2 puede generar constructos para la expresión estable en líneas celulares de mamífero.

Es posible preparar un vector pTT eliminando los casetes de expresión de higromicina (escisión mediante *BsmI* y *SalI* seguida por el relleno y la unión) y EBNA1 (escisión mediante *ClaI* y *NsiI* seguida por el relleno y la unión). El origen de CoIEI (fragmento generado por *FspI-SalI*, incluyendo el extremo 3' del marco de lectura abierto (ORF) de la β -lactamasa, se puede reemplazar con el fragmento generado por *FspI-SafI* de pcDNA3.1 que contiene el origen de pMBI (y el mismo extremo 3' del ORF de la β -lactamasa). Se puede añadir una etiqueta de fusión C-terminal Myc-(His)₆ a SEAP (fragmento generado por *HindIII-HpaI* de pSEAP básico) detrás de la unión en marco en pcDNA3.1/Myc-His digerido con *HindIII* y *EcoRV*. Los plásmidos se pueden amplificar posteriormente en *E. coli* (DH5 α) desarrolladas en medio LB y purificar usando columnas de preparación MAXI (Qiagen, Mississauga, Ontario, Canadá). Para realizar la cuantificación, se pueden diluir posteriormente los plásmidos en, por ejemplo, Tris-HCl 50 mM, pH 7,4 y se pueden medir las absorbencias a 260 nm y 280 nm. Las preparaciones de plásmidos con proporciones de A₂₆₀/A₂₈₀ de entre aproximadamente 1,75 y aproximadamente 2,00 son adecuadas para la producción de constructos de FGFR.

El vector de expresión pTT5 permite la replicación extracromosómica del ADNc conducida por un promotor del citomegalovirus (CMV). El vector plasmídico pCDNA-pDEST40 es un vector adaptado a la pasarela que puede utilizar un promotor del CMV para una expresión a nivel elevado. La variante de GFP SuperGlo (sgGFP) se puede obtener en Q-Biogene (Carlsbad, CA). La preparación de un vector pCEP5 se puede realizar eliminando el promotor del CMV y la señal de poliadenilación de pCEP4 mediante la digestión secuencial y la auto-unión usando las enzimas *SalI* y *XbaI* dando como resultado el plásmido pCEP4 Δ . Un fragmento generado por GbII depAdCMV5 (Massie *et al*, *J. Virol.* 72: 2289-2296 (1998)), que codifica el casete de expresión de CMV5-poli(A) ligado en pCEP4 Δ linealizado con *BglI*, da como resultado el vector pCEP5.

Los vectores de polinucleótido FGFR se pueden unir a un marcador seleccionable para su propagación en un huésped. Generalmente, un marcador seleccionable permite la selección de células transformadas en base a su capacidad para crecer con fuerza en presencia o en ausencia de un agente químico u otro agente que inhiba una función celular esencial. Los marcadores seleccionables confieren un fenotipo a una célula que exprese el marcador, tal que la célula pueda ser identificada en condiciones apropiadas. Por lo tanto, los marcadores adecuados incluyen genes que codifican proteínas que confieren resistencia o sensibilidad a fármacos, que confieren color a, o que cambian las características antigénicas de aquellas células transfectadas con una molécula que codifica el marcador seleccionable, cuando las células se desarrollan en un medio selectivo apropiado.

Los marcadores seleccionables adecuados incluyen dihidrofolato reductasa o G418 para la resistencia a la neomicina en cultivo de células eucariotas; y genes de resistencia a la tetraciclina, kanamicina o ampicilina para cultivar en *E. coli* y en otras bacterias. Los marcadores seleccionables adecuados también incluyen marcadores citotóxicos y marcadores de la resistencia farmacológica, por lo que las células se seleccionan en cuanto a su capacidad para desarrollarse en medios que contienen una o más de las citotoxinas o de los fármacos; marcadores auxotróficos, mediante los que las células se seleccionan en cuanto a su capacidad para desarrollarse en medios definidos con o sin determinados nutrientes o suplementos, tales como timidina e hipoxantina; marcadores metabólicos para los que las células se seleccionan, por ejemplo, en cuanto a su capacidad para desarrollarse en medios definidos que contienen una sustancia definida, por ejemplo, un azúcar apropiado como la única fuente de carbonos; y marcadores que confieren la capacidad de las células para formar colonias coloreadas en sustratos cromogénicos o hacer que las células emitan fluorescencia.

Como se menciona anteriormente, los vectores para la expresión de las proteínas de fusión de FGFR también se pueden construir en vectores retroviral de proteínas. Se construyó uno de tales vectores, el vector retroviral ROSA β geo, que se mapea hasta el cromosoma seis de ratón, con el gen indicador en sentido inverso con respecto a la transcripción retroviral, secuencia abajo de la secuencia aceptora de empalmes (patente estadounidense n.º 6,461,864; Zambrowicz *et al*, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 94: 3789-3794 (1997)). La infección de células madre embrionarias (ME) con el vector retroviral ROSA β geo dio como resultado la cepa de ratón ROSA β geo26 (ROSA26) mediante la inmovilización aleatoria de genes retrovirales en las células ME.

Es posible ligar operativamente un inserto de ADN que comprenda una molécula de fusión de FGFR con un promotor apropiado, tal como el promotor PL del fago Lambda; los promotores lac, trp, phoA y tac de *E. coli*; los promotores temprano y tardío de SV40; y los promotores de las LTR retrovirales. Los promotores adecuados también incluyen el vector pCMV con un potenciador, pcDNA3.1; el vector pCMV con un potenciador y un intrón, pCIneo; el vector pCMV con un potenciador, un intrón y un líder tripartito, pTT2 y CHEF1. Hay otros promotores adecuados que serán conocidos por el experto en la técnica. Las secuencias de los promotores incluyen el número mínimo de bases o elementos necesario para iniciar la transcripción de un gen de interés a niveles detectables sobre el fondo. En la secuencia del promotor puede haber un sitio de iniciación de la transcripción, así como dominios de unión a proteínas (secuencias consenso) responsables de la unión de la ARN polimerasa. Los promotores eucariotas de la invención contendrán a menudo, pero no siempre, las cajas "TATA" y "CAT".

Se describen vectores para la expresión *in vivo* de las moléculas de fusión de FGFR en animales, incluyendo seres humanos, bajo el control de un promotor que funciona de una manera específica de un tejido. Por ejemplo, los promotores que dirigen la expresión de las proteínas de fusión de FGFR de la invención pueden ser específicos del hígado, según lo descrito en el documento PCT/US06/00668.

Se puede añadir una región de más aminoácidos, particularmente, aminoácidos cargados, al terminal N de un polipéptido para mejorar la estabilidad y la resistencia en la purificación de la célula huésped durante y después del trata-

miento y almacenamiento. Además, se pueden añadir restos de aminoácido al polipéptido para facilitar la purificación. Tales aminoácidos pueden ser o no ser eliminados antes de la preparación final de un polipéptido. Se puede fusionar una proteína a secuencias marcadoras, tal como un péptido, que facilite la purificación del polipéptido fusionado. La secuencia de aminoácidos marcadora puede ser un péptido de hexahistidina, tal como la etiqueta proporcionada en un vector pQE (Qiagen, Mississauga, Ontario, Canadá), entre otras, muchas de las cuales se encuentran comercialmente disponibles. Según lo descrito en Gentz *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 86: 821-824 (1989), por ejemplo, la hexa-histidina proporciona una purificación conveniente de la proteína de fusión. Otra etiqueta peptídica útil para la purificación, la etiqueta de hemaglutinina HA, corresponde a un epítipo derivado de la proteína hemaglutinina del virus de la gripe (Wilson *et al.*, *Cell* 37: 767-778 (1984)).

Los constructos de expresión de la invención contendrán además sitios de iniciación y terminación de la transcripción y, en la región transcrita, un sitio de unión al ribosoma para la traducción. La parte codificante de los transcritos expresados por los constructos puede incluir un codón de iniciación de la traducción al comienzo y en un codón de terminación (UAA, UGA o UAG) colocado aproximadamente al final del polipéptido por ser traducido.

Células huésped

Las proteínas de fusión de FGFR de la invención pueden ser expresadas por y producidas a partir de células procariotas, tales como células bacterianas, y células eucariotas, tales como células de hongo, células vegetales, células de insecto y células de mamífero, según los procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, según lo observado en los ejemplos y las figuras que se presentan a continuación. Las proteínas de fusión de FGFR pueden ser expresadas por y producidas a partir de células de *E. coli* bacterianas; células Cos 7. También se pueden producir *in vivo* en animales, diseñados genéticamente o transfectados con las moléculas de ácido nucleico que codifican las proteínas de fusión. Por ejemplo, los ratones inyectados con ADN que codifica las moléculas de fusión de FGFR pueden expresar las moléculas de fusión de FGFR tras una transfección en la vena de la cola (TVT).

La introducción de proteínas de fusión de FGFR en la célula huésped se puede realizar mediante transfección mediada por fosfato de calcio, transfección mediada por DEAE-dextrano, transfección mediada por lípidos catiónicos, electroporación, transducción, infección u otros procedimientos conocidos. Tales procedimientos se describen en muchos manuales de laboratorio estándar, tales como, Sambrook *et al.*, "Molecular Cloning, A Laboratory Manual". III ed. Cold Spring Harbor Laboratory Press (2001). Las proteínas de fusión de FGFR pueden ser transfectadas transitoria o establemente en las células huésped, según lo descrito más detalladamente a continuación. Las proteínas de fusión de FGFR de la invención se pueden purificar de las células huésped desarrolladas bien en cultivo adherente o en suspensión y, como se muestra más detalladamente a continuación, pueden conservar las propiedades biológicas del FGFR.

Las células huésped de la invención pueden expresar proteínas y polipéptidos según procedimientos convencionales, dependiendo el procedimiento del objetivo de la expresión. Para una producción a gran escala de la proteína, se puede usar un organismo unicelular, tal como *E. coli*, *B. subtilis*, *S. cerevisiae*; células de insecto en combinación con vectores de baculovirus; o células de un organismo superior, tal como vertebrados, por ejemplo, células COS 7, como las células huésped para la expresión. En algunas situaciones, es deseable expresar genes eucariotas en células eucariotas, casos en los que la proteína codificada se beneficiará del plegamiento nativo y de las modificaciones posteriores a la traducción, tales como la glicosilación.

Por consiguiente, la invención proporciona una célula huésped recombinante que comprende moléculas de ácido nucleico que codifican las proteínas de fusión de FGFR, vectores que comprenden tales moléculas de ácido nucleico o proteínas de fusión de FGFR y los cultivos que las contienen. Estas células huésped pueden producir las proteínas de fusión de FGFR1, FGFR2, FGFR3 y FGFR4 de la invención. Por ejemplo, pueden producir proteínas de fusión FGFR-Fc, y variantes y fragmentos de las mismas. Las células huésped pueden ser adecuadas para la transfección transitoria y para la transfección estable. Las proteínas de fusión de FGFR expresadas mediante cualquiera de los procedimientos descritos en la presente memoria se pueden detectar mediante procedimientos conocidos en la técnica.

La glicosilación posterior a la traducción de las proteínas de fusión de la invención puede variar según el origen de su producción, según lo descrito más detalladamente a continuación. El perfil de glicosilación de una proteína puede afectar a sus propiedades y/o su función. Por consiguiente, la invención proporciona proteínas de fusión de FGFR recombinantes con o sin perfiles de glicosilación modificados en comparación con las formas naturales. Pueden ser producidas en diferentes células huésped. Por ejemplo, se pueden producir proteínas de fusión de FGFR no glicosiladas de *E. coli*. Es posible producir una forma de proteína de fusión de FGFR glicosilada en células de levadura, tales como *Saccharomyces cerevisiae* o *Pichia pastoris*, o células de hongo, tales como *Aspergillus*. Se puede producir una forma de proteína de fusión de FGFR glicosilada en plantas, tales como arroz, trigo, cebada, etc. Se puede producir una forma de proteína FGFR glicosilada en células de mamífero. Por ejemplo, se describen constructos mutantes con más residuos de arginina para la unión de los azúcares ligados a N. Estos constructos pueden comprender mutaciones puntuales con residuos de arginina o pueden tener sustituciones mayores con regiones que incluyen residuos de arginina. También se describen constructos mutantes con residuos de arginina omitidos. Se pueden formar mutantes de glicosilación modificando las secuencias naturales con procedimientos conocidos por los expertos en la técnica.

Las células huésped recombinantes de la invención se cultivan en condiciones convencionales en la técnica, que incluyen condiciones tanto inducibles como no inducibles. Las proteínas de fusión de FGFR se pueden formar dentro

de las células, tal como en cuerpos de inclusión, por ejemplo, cuando la célula huésped es una célula de *E. coli*, o pueden ser secretadas en el cultivo celular, tal como cuando las células huésped son células de mamífero y las proteínas se expresan usando sistemas de expresión de mamífero, por ejemplo, con una secuencia líder de secreción. La invención proporciona cultivos celulares que comprenden la proteína de fusión de FGFR bien si la proteína de fusión de FGFR está presente en el medio de cultivo o reside dentro de las células.

Purificación de las proteínas de fusión de FGFR

La invención proporciona procedimientos de purificación de proteínas de fusión de FGFR usando una combinación de técnicas, cada una de las cuales es convencional en la técnica. Estas técnicas incluyen, pero no se limitan a, el uso de matrices de afinidad y cromatografía de interacción hidrófoba, por ejemplo, cromatografía de afinidad. Los ligandos de afinidad adecuados incluyen cualquier ligando del dominio extracelular de FGFR o de la pareja de fusión, o anticuerpos frente a los mismos. Por ejemplo, se puede usar una proteína A, proteína G, proteína A/G o una columna de afinidad con anticuerpos para unir la a una pareja de fusión de Fc y purificar las proteínas de fusión de FGFR. También se pueden usar anticuerpos frente a la parte de FGFR de la proteína de fusión o frente a la pareja de fusión para purificar la proteína de fusión. La cromatografía interactiva hidrófoba también es adecuada para purificar las proteínas de fusión de FGFR de la invención. Por ejemplo, se puede usar una columna de butilo o fenilo. Hay otros procedimientos de purificación conocidos por los expertos en la técnica que pueden ser adecuados para purificar las moléculas de fusión de FGFR de la invención.

Se puede usar una cromatografía de afinidad por la proteína A para purificar las proteínas de fusión de FGFR de la invención que comprenden un dominio Fc. La proteína A es una componente de la pared celular producido por varias cepas de *Staphylococcus aureus* y se puede formar de una manera recombinante. Consta de una sola cadena polipeptídica que pesa aproximadamente 42.000 daltons y contiene pocos o ningún carbohidrato. La proteína A se une específicamente a la región Fc de la mayoría de las moléculas de inmunoglobulina, incluyendo la IgG (Sjoquist *et al.*, *Eur. J. Biochem.* 29: 572-578 (1972); Hjelm *et al.*, *Eur. J. Biochem.* 57: 395-403 (1975)).

Se puede usar una cromatografía de afinidad por la proteína G para purificar las proteínas de fusión de FGFR de la invención que comprenden un dominio Fc. La proteína G es una proteína de la pared celular bacteriana producida por estreptococos del grupo G y se puede formar de una manera recombinante. Como la proteína A, la proteína G se une a la mayoría de las inmunoglobulinas de mamífero, fundamentalmente a través de sus regiones Fc (Bjorck *et al.*, *J. Immunol.* 133: 969-974 (1984); Guss *et al.*, *EMBO J.* 5: 1567-1575 (1986) Åkerström *et al.*, *J. Biol. Chem.* 261: 10,240-10,247 (1986)). Se puede usar además una cromatografía de afinidad usando moléculas químicas de unión a Fc para purificar las proteínas de fusión de FGFR de la invención que comprenden un dominio Fc. Por ejemplo, la proteína A/G es una proteína diseñada genéticamente que combina los perfiles de unión a IgG tanto de la proteína A como de la proteína G. La proteína A/G es un producto de fusión génica que puede ser secretado de, entre otros, bacilos no patógenos. La proteína A/G pesa comúnmente aproximadamente 50.000 daltons y fue diseñada para que contuviera cuatro dominios de unión a Fc de la proteína A y dos de la Proteína G (Sikkema, *Amer. Biotech. Lab.* 7: 42 (1989); Eliasson *et al.*, *J. Biol. Chem.* 263: 4323-4327 (1988)).

Transfección hidrodinámica en la vena de la cola (TVT)

Se ha descrito la expresión de proteínas de fusión de FGFR en animales siguiendo un procedimiento de inyección en la vena de la cola basado en la hidrodinámica (Liu, F. *et al.*, *Gene Ther.* 6: 1258-1266 (1999); patente estadounidense n.º 6.627.616; y Zhang *et al.*, *Hum. Gene Ther.* 10: 1735 (1999)). Esta técnica proporciona la producción de la proteína de fusión de FGFR *in vivo* tras administrar la molécula de ácido nucleico que codifica la proteína de fusión producida en un constructo de vector minicircular. El suero de tales animales inyectados que contiene la proteína de fusión se puede usar para caracterizar en mayor profundidad la proteína, sin tener que producir ni purificar primero la proteína de fusión de los sistemas de expresión de cultivos celulares.

En una realización, la invención proporciona vectores que comprenden moléculas de ácido nucleico que codifican una proteína de fusión de FGFR para su administración a animales y proteínas de fusión de FGFR hechas de ese modo, realizando a continuación una inyección hidrodinámica de ADN minicircular que comprende tales moléculas de ácido nucleico. Los vectores para la inyección se pueden construir, por ejemplo, mediante el sistema descrito en Chen *et al.*, *Mol. Ther.* 8:495-500 (2003) y la solicitud de patente estadounidense n.º 2004/0214329 A1. En síntesis, un casete de expresión para un gen de FGFR está flanqueado por los sitios de unión para una recombinasa, que es expresada de una manera inducible en una parte de la secuencia del vector fuera del casete de expresión. Tras la recombinación, las *E. coli* producen un vector minicircular que comprende un casete de expresión con un gen de proteína de fusión de FGFR. El vector descrito en Chen *et al.* se puede modificar mediante la inserción de la molécula de ácido nucleico que codifica la proteína de fusión de FGFR detrás del intrón presente en el vector, en lugar de en medio de los intrones.

Los vectores de ADN minicirculares se pueden preparar con plásmidos similares a pBAD.ØC31.hFIX y pBAD.ØC31.RHB, y usarlos para transformar *E. coli*. Las recombinasas conocidas en la técnica, por ejemplo, Lambda y cre, son útiles en los vectores minicirculares. Los casetes de expresión pueden contener sitios de iniciación y terminación de la transcripción y, en la región transcrita, un sitio de unión al ribosoma para la traducción. La parte codificante de los transcritos expresados por los constructos puede incluir un codón de iniciación de la traducción al comienzo y un codón de terminación (UAA, UGA o UAG) colocado aproximadamente al final del polipéptido por ser traducido. Los plásmidos puede incluir, al menos, un marcador seleccionable, por ejemplo, dihidrofolato reductasa, G418, o

un marcador de resistencia a la neomicina para cultivo de células eucariotas; y genes de resistencia a la tetraciclina, kanamicina o ampicilina para cultivar en *E. coli* y en otros cultivos de células procariotas. Los plásmidos productores minicirculares pueden incluir, al menos, un origen de replicación para permitir la multiplicación del vector en una célula huésped eucariota o procariota adecuada. Los orígenes de replicación son conocidos en la técnica, según lo descrito, por ejemplo, en Genes II, Lewin, B., ed., John Wiley & Sons. Nueva York (1985). Las proteínas de fusión de FGFR producidas a partir de minicírculos también se pueden fusionar a secuencias marcadoras, según lo descrito anteriormente.

Parejas de fusión y conjugados

Las técnicas de manipulación génica han permitido el desarrollo y el uso de proteínas terapéuticas recombinantes con parejas de fusión que confieren propiedades farmacocinéticas deseables. Los polipéptidos FGFR, incluyendo sus epítomos inmunogénicos y otros fragmentos, se pueden combinar con moléculas heterólogas, dando como resultado moléculas de fusión terapéuticamente útiles. La invención proporciona moléculas de fusión que comprenden el dominio extracelular de cualquiera de entre FGFR1, FGFR2, FGFR3 y FGFR4. Proporciona parejas de fusión capaces de conferir farmacocinéticas y/o farmacodinámicas favorables al FGFR. En una realización, la invención proporciona una molécula de fusión que comprende el dominio extracelular de FGFR1-IIIb, FGFR1-IIIc, FGFR2-IIIb, FGFR2-IIIc, FGFR3-IIIb, FGFR3-IIIc, FGFR4 o fragmentos de los mismos, y una pareja de fusión, tal como un dominio Fc de anticuerpo.

Los FGFR se expresan en muchos tejidos normales, y muchos tipos de células expresan más de un FGFR. Con vistas a esto, es obvio cómo se puede diseñar un agente terapéutico dirigido a un FGFR para que dure lo suficiente en la circulación del sujeto tratado sin dañar los tejidos normales.

Las moléculas de fusión de la invención tienen una mayor vida media *in vivo*, en comparación con los dominios extracelulares de FGFR. Una prolongación de la vida media de las moléculas de fusión de FGFR descritas en la presente memoria puede necesitar dosis menores y un régimen posológico menos frecuente que los FGFR solos. La disminución de la fluctuación de los niveles de FGFR en suero resultante puede mejorar la seguridad y la tolerancia de los agentes terapéuticos de FGFR.

La pareja de fusión puede estar unida al terminal C del FGFR o, alternativamente, el FGFR puede estar unido bien al terminal C de la pareja de fusión. La pareja de fusión puede comprender un ligador, por ejemplo, un ligador peptídico, que puede comprender o no comprender un sitio de escisión enzimática. La pareja de fusión también puede comprender una molécula que prolongue la vida media *in vivo* confiriendo una mejor unión con FGFR en un compartimiento intracelular ácido, por ejemplo, en un endosoma ácido o un lisosoma.

Las parejas de fusión de la invención incluyen polímeros, polipéptidos, restos lipófilos y grupos succinilo. Los ejemplos de parejas de fusión de polipéptido incluyen la albúmina sérica y el dominio Fc de anticuerpo. Las parejas de fusión poliméricas pueden comprender uno o más restos de polietilenglicol, cadenas ramificadas o lineales. Las parejas de fusión lipófilas pueden aumentar la permeabilidad a través de la piel de la molécula de fusión.

Proteínas de fusión de dominio de oligomerización

La oligomerización ofrece ventajas funcionales a la proteína de fusión, incluyendo multivalencia, aumento de la fuerza de unión y la función combinada de diferentes dominios. Estas características son observadas en proteínas naturales y también pueden ser introducidas mediante el diseño genético de las proteínas. Se describe una molécula de fusión de FGFR, en la que la pareja de fusión comprende un dominio de oligomerización, por ejemplo, un dominio de dimerización. Los dominios de oligomerización adecuados incluyen dominios de doble espiral, incluyendo dominios de doble espiral alfa-helicoidales; dominios de colágeno; dominios de tipo colágeno y dominios diméricos de inmunoglobulina. Las parejas de fusión polipeptídicas de doble espiral adecuadas de la invención incluyen el dominio de doble espiral de tetranectina, el dominio de doble espiral de la proteína de la matriz oligomérica de cartílago; los dominios de doble espiral de la angiopoietina; y los dominios de cremallera de la leucina. Las moléculas de fusión de FGFR con dominios de oligomerización de colágeno o de tipo colágeno como pareja de fusión pueden comprender, por ejemplo, aquéllos encontrados en colágenos, lecitina de unión a la mannosita, proteínas A y D tensioactivas pulmonares, adiponectina, ficolina, conglutinina, receptor barredor de macrófagos y emilina.

Proteínas de fusión de dominio Fc de anticuerpo

En una realización, la invención proporciona moléculas de fusión que tienen un dominio Fc de inmunoglobulina. Las proteínas de fusión de FGFR de la invención pueden comprender Fc, diversos dominios de las regiones constantes de las cadenas pesada y ligera de inmunoglobulinas de mamífero y/o los dos primeros dominios del polipéptido CD4 humano.

En una realización, la pareja de fusión de dominio Fc humano comprende el dominio Fc entero. En una realización, comprende uno o más fragmentos del dominio Fc. Por ejemplo, puede comprender un dominio bisagra y los dominios constantes CH₂ y CH₃ de una IgG humana, por ejemplo, la IgG1, IgG2 o IgG4 humana. La invención proporciona una proteína de fusión de FGFR en la que la pareja de fusión es una variante de polipéptido Fc o un fragmento de una variante de polipéptido Fc. La variante de Fc puede comprender un dominio bisagra, los dominios CH₂ y CH₃ de IgG2 humana con una mutación P33 L S según lo descrito en la patente estadounidense n.º 6.900.292.

En una realización, una proteína de fusión de la invención puede ser una proteína homodimérica ligada por los residuos de cisteína de la región bisagra del Fc de IgG, dando como resultado una molécula similar a una molécula de IgG, pero sin los dominios CH1 ni las cadenas ligeras.

- 5 Los procedimientos para preparar proteínas de fusión son conocidos por el experto en la técnica. En una realización, la pareja de fusión de Fc de la invención comprende una secuencia de aminoácidos de cualquiera entre SEC ID N.º 171, SEC ID N.º 172 y SEC ID N.º 173.

Proteínas de fusión de albúmina

10

La invención proporciona una molécula de fusión de FGFR con una pareja de fusión de albúmina que comprende albúmina de suero humano (albúmina de suero humano o "ASH"), uno o más fragmentos de albúmina, un péptido que se une con la albúmina y/o una molécula que se conjuga con un lípido u otra molécula que se une con la albúmina. En una realización, se puede preparar una molécula de fusión de FGFR-ASH según lo descrito en la presente memoria y según lo descrito además en la patente estadounidense n.º 6.686.179 con respecto a una molécula de fusión de interferón alfa-ASH.

15

Proteínas de fusión diméricas de FGFR

20

La invención proporciona proteínas de fusión de FGFR, en las que la pareja de fusión comprende un dominio extracelular de FGFR o un fragmento activo del mismo. Por ejemplo, la proteína de fusión puede comprender dos dominios extracelulares de FGFR1, FGFR2, FGFR3 o FGFR4, o fragmentos biológicamente activos de los mismos. La molécula de fusión también puede comprender combinaciones heterólogas de dos dominios extracelulares de FGFR diferentes, o fragmentos biológicamente activos de los mismos, según lo descrito más detalladamente con anterioridad.

25

Se describen proteínas de fusión de FGFR que comprenden un dominio extracelular de un FGFR y/o uno de sus fragmentos activos y que comprenden además una pareja de fusión que comprende un dominio de dimerización, así como un dominio extracelular de FGFR. Cuando la pareja de fusión comprende un dominio de dimerización, tal como un dominio Fc o un fragmento activo del mismo, la proteína de fusión de FGFR expresada en un sistema de expresión de células de mamífero puede formar de manera natural un dímero durante el procedimiento de producción.

30

Proteínas de fusión con restos pegilados

35

Además de las moléculas recombinantes descritas anteriormente, la invención proporciona una molécula de fusión de FGFR, en la que la pareja de fusión comprende un polímero, tal como un resto de polietilenglicol (PEG). Los restos de PEG de la invención pueden ser polímeros de cadena ramificada o lineal. En una realización, la presente invención contempla un polipéptido derivado químicamente que incluye restos de mono- o poli-(p. ej., 2-4)PEG. La pegilación se puede llevar a cabo mediante cualquiera de las reacciones de pegilación conocidas en la técnica. Los procedimientos para preparar un producto proteico pegilado son generalmente conocidos en la técnica. Las condiciones de reacción óptimas serán determinadas en función de cada caso, según parámetros conocidos y el resultado deseado.

40

Existe un número de procedimientos de unión de PEG disponibles para los expertos en la técnica, por ejemplo, el documento EP 0 401384; Malik *et al.*, *Exp. Hematol*, 20: 1028-1035 (1992); Francis, "Focus on Growth Factors", 3: 4-10 (1992); EP 0 154 316; EP 0 401 384; WO 92/16221; WO 95/34326; y el resto de publicaciones citadas en la presente memoria que se refieren a la pegilación.

45

La pegilación se puede realizar mediante una reacción de acilación o mediante una reacción de alquilación con una molécula de polietilenglicol reactiva. Por ende, los productos proteicos de la presente invención incluyen proteínas pegiladas, en las que los grupos de PEG están unidos por grupos acilo o alquilo. Tales productos pueden estar mono-pegilados o poli-pegilados (por ejemplo, aquéllos que contienen 2-6 ó 2-5 grupos de PEG). Los grupos de PEG están unidos generalmente a la proteína en los grupos α - o ε -amino de los aminoácidos, pero también se contempla que los grupos de PEG puedan estar unidos con cualquier grupo amino unido a la proteína que sea lo suficientemente reactivo para unirse a un grupo de PEG en condiciones de reacción adecuadas.

50

La pegilación mediante acilación implica, generalmente, hacer reaccionar un derivado de éster activo de PEG con un polipéptido de la invención. Para las reacciones de acilación, el polímero o los polímeros seleccionados tienen comúnmente un solo grupo éster reactivo. Se puede usar cualquier molécula de PEG reactiva conocida o descubierta con posterioridad para llevar a cabo la reacción de pegilación. Un ejemplo de un éster de PEG activado adecuado es el PEG esterificado en N-hidroxisuccinimida (NHS). Como se usa en la presente memoria, se contempla que la acilación incluya, sin limitación, los siguientes tipos de enlaces entre la proteína terapéutica y un polímero, tal como PEG, amida, carbamato, uretano y similares; véase, por ejemplo, Chamow, *Bioconjugate Chem.*, 5: 133-140 (1994). Las condiciones de reacción pueden ser seleccionadas de aquéllas conocidas en la técnica de la pegilación o de aquéllas desarrolladas posteriormente, pero deberían evitar condiciones tales como una temperatura, un disolvente y un pH que desactivaran el polipéptido por ser modificado.

55

La pegilación por acilación dará generalmente como resultado una proteína poli-pegilada. El enlace conector puede ser una amida. El producto resultante puede estar sustancialmente sólo mono- (p. ej., >95%), di- o tri-pegilado. Sin embargo, se pueden formar algunas especies con grados más elevados de pegilación en cantidades que dependen de las

60

condiciones de reacción específicas usadas. Si se desea, se pueden separar las especies pegiladas más purificadas de la mezcla (particularmente, las especies sin reaccionar) mediante técnicas de purificación estándar, incluyendo entre otras, la diálisis, la desalinización, la ultrafiltración, la cromatografía de intercambio de iones, la cromatografía de filtración sobre gel y la electroforesis.

La pegilación mediante alquilación implica generalmente hacer reaccionar un derivado de aldehído terminal de PEG con un polipéptido en presencia de un agente reductor. Para la reacción de alquilación reductora, el polímero o los polímeros seleccionados deberían tener un solo grupo aldehído reactivo. Un ejemplo de aldehído de PEG reactivo es el propionaldehído de polietilenglicol, que es estable en agua, o monoalcoxilo(C₁-C₁₀) o derivados de ariloxilo del mismo (véase, por ejemplo, la patente estadounidense n.º 5.252.714).

Variantes de polipéptidos y polipéptidos mutantes

Las proteínas de fusión de FGFR se pueden formar mediante el diseño genético de las proteínas para mejorar o modificar las características nativas de las proteínas de fusión de FGFR. Se puede usar la tecnología de ADN recombinante conocida por los expertos en la técnica para crear nuevas proteínas mutantes o “muteínas”, incluyendo sustituciones, eliminaciones o adiciones de uno o múltiples aminoácidos. Tales polipéptidos modificados pueden poseer propiedades deseables en un agente terapéutico, tales como una mejor actividad o una mayor estabilidad. Además, pueden ser purificadas en rendimientos más altos y ser más hidrosolubles que el correspondiente polipéptido natural, al menos, en ciertas condiciones de purificación y almacenamiento.

Mutantes del ECD de FGFR

Como se menciona anteriormente, la invención proporciona moléculas de fusión polipeptídicas que tienen 1-22 residuos eliminados del terminal amino y/o carboxilo de las secuencias de aminoácidos de los dominios extracelulares del FGFR. Por ejemplo, la invención proporciona mutaciones por eliminación de los dominios extracelulares de FGFR con eliminaciones en la región C-terminal. La invención proporciona mutantes por eliminación que carecen de uno o más aminoácidos en la región N terminal adyacente al dominio transmembrana.

En una realización, la invención proporciona proteínas de fusión de FGFR que comprenden variantes del ECD de los polipéptidos FGFR de tipo natural, variantes que tienen eliminaciones en el terminal C del ECD, por ejemplo, en la región del sitio de escisión de MMP-2. Estas variantes pueden ser más resistentes a la escisión por parte de MMP-2 que los dominios extracelulares de FGFR de tipo natural. En una realización, la invención proporciona dominios extracelulares de FGFR que son mutantes por eliminación que tienen el sitio de escisión de MMP-2 eliminado y que son más resistentes a la escisión por MMP-2 que los dominios extracelulares del FGFR de tipo natural. Por ejemplo, la invención proporciona mutaciones por eliminación de los dominios extracelulares de FGFR en la región C-terminal del dominio IgIII y el terminal N con respecto al dominio Fc. Pueden haber uno o más aminoácidos de cualquiera de los siete dominios extracelulares del FGFR de esta región eliminados o mutados de otro modo. A modo de ejemplo, la invención proporciona mutantes por eliminación de FGFR1, FGFR2, FGFR3 y FGFR4 correspondientes a R1Mut1, R1Mut2, R1Mut3 y R1Mut4 mostrados en la Fig. 1A; R1Mut7, según lo mostrado en la Fig. 1B; y R4Mut1, R4Mut2, R4Mut3, R4Mut4 y R4Mut5, según lo mostrado en la Fig. 2. Estas variantes, así como sus polipéptidos parentales sin mutar, se unen todas, al menos, con un ligando FGF. Las características de unión a ligandos de estos mutantes, así como de sus FGFR parentales, se pueden determinar mediante ensayos de unión conocidos en la técnica.

En una realización, la invención proporciona una molécula de fusión de FGFR que comprende una primera molécula que comprende uno o más dominios extracelulares solubles de un FGFR y/o un fragmento biológicamente activo de los mismos y una segunda molécula, en la que la segunda molécula confiere una vida media prolongada a la primera molécula en un animal, en la que la segunda molécula es distinta de un polipéptido Fc natural y en la que la molécula de fusión es una variante de polipéptido Fc.

Cuando se produjo la proteína de fusión de FGFR1-IIIc-Fc en células huésped, se inyectó en animales y se examinó mediante electroforesis sobre gel, se observó que FGFR1-IIIc-Fc estaba escindida parcialmente tanto *in vivo* como *in vitro*. Los fragmentos degradados de los medios de cultivo celulares y de las muestras de suero coincidían con el tamaño de los fragmentos predichos tras la escisión de la pareja de fusión de Fc de la proteína de fusión. MMP-2 añadida exógenamente a FGFR1-IIIc-Fc *in vitro* reprodujo los fragmentos degradados observados en el suero y en el medio de cultivo.

Por consiguiente, la invención proporciona proteínas de fusión de FGFR recombinantes resistentes a la escisión y con mejores perfiles farmacocinéticos en comparación con formas naturales. Por ejemplo, la invención proporciona proteínas de fusión de FGFR que son más resistentes a la degradación tanto *in vitro* como *in vivo*. Estos constructos de proteína de fusión de FGFR pueden tener cambios de un solo aminoácido en los sitios de escisión de las proteasas séricas. También pueden tener eliminaciones globales de los sitios de escisión. Estos constructos se pueden formar modificando las secuencias naturales con procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. La invención también proporciona constructos de FGFR, en los que la unión entre los dominios extracelulares y los dominios transmembrana del receptor está modificada para eliminar los sitios de degradación proteolítica mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica.

También se describen mutantes puntuales simples, tales como mutantes por sustitución resistentes a la escisión por MMP-2. Los sustratos naturales de MMP-2 tienen una predominancia de prolina en el tercer residuo N-terminal con respecto al sitio de escisión de MMP-2, pero no se ha descrito que tengan residuos de metionina ni de glicina en este sitio. Por consiguiente, se describen mutantes puntuales correspondientes a R1Mut8 (P364M), R1Mut9 (M367N) y R1Mut10 (P364G), tales como los mostrados en la Fig. 1B, por ejemplo. Se espera que P364M tenga un perfil de hidrofobicidad similar y que P364G tenga mayor flexibilidad que el tipo natural. También se describe la mutación por sustitución M367N de la metionina del sitio de escisión de MMP-2. No se ha descrito la asparagina (N) en ningún sustrato de MMP-2 natural ni sintético, por lo que cabe esperar que su sustitución atenúe o evite la escisión por parte de MMP-2. La mutación M367N también introduce un posible sitio de glicosilación, concretamente, NTS en el ECD de FGFR1. Si este sitio de glicosilación es utilizado por la célula huésped *in vitro* o *in vivo*, los azúcares ligados a N podrían proteger más el dominio extracelular de FGFR1-IIIb o FGFR1-IIIc de la proteólisis. También se describe la variante doble de FGFR1-IIIb o FGFR1-IIIc, P364G/M367N. Cualquiera de las mutantes descritas puede comprender, opcionalmente, una secuencia ligadora.

Además de las mutantes por eliminación y sustitución de las moléculas de fusión de FGFR anteriormente descritas, también se describen las mutantes por inserción, inversión y repetición. Es posible variar algunas secuencias de aminoácidos de las moléculas de fusión de FGFR sin provocar un efecto relevante en la estructura o la función de la proteína, mientras que otras son fundamentales para determinar la actividad. Por consiguiente, se describen variaciones de las proteínas de fusión de FGFR que muestran una actividad del polipéptido FGFR sustancial y/o que incluyen regiones de los dominios extracelulares de FGFR. Las mutantes pueden tener la actividad receptora del FGFR de tipo natural o pueden tener actividades mejoradas o reducidas, o ampliadas con respecto a la capacidad de unión al ligando FGF, en comparación con el tipo natural. Los procedimientos para generar estos mutantes son conocidos en la técnica en general.

Se pueden hacer variaciones de las proteínas de fusión de FGFR, y se incluyen en la presente memoria. Bowie *et al.*, *Science* 247: 1306-1310 (1990) proporcionan una orientación sobre cómo realizar sustituciones de aminoácidos silenciosas fenotípicamente. Se pueden usar técnicas diseñadas genéticamente para introducir cambios de aminoácidos en posiciones específicas de la proteína de fusión de FGFR, y se pueden usar selecciones o rastreos para identificar las secuencias que mantienen la funcionalidad.

Por ejemplo, se puede seguir la técnica citada en la presente memoria para producir proteínas tolerantes a las sustituciones de aminoácidos. Esta técnica indica qué cambios de aminoácidos tienden a ser permisivos en una determinada posición de una proteína. Por ejemplo, la mayoría de los residuos de aminoácido enterrados requieren cadenas laterales no polares, mientras que son pocas las características de las cadenas laterales superficiales que se conservan en general. Comúnmente, las sustituciones conservadoras de las proteínas de fusión de FGFR son toleradas, tales como las sustituciones, una por otra, entre los aminoácidos alifáticos Ala, Val, Leu e Ile; el intercambio de los residuos hidroxilo Ser y Thr, el intercambio de los residuos ácidos Asp y Glu, la sustitución entre los residuos amida Asn y Gln, el intercambio de los residuos básicos Lys y Arg, y las sustituciones entre los residuos alifáticos Phe y Tyr. Las sustituciones de los aminoácidos cargados con otros aminoácidos cargados o neutros pueden producir proteínas con características mejoradas deseadas, tales como una menor agregación. La agregación puede no sólo reducir la actividad, sino además ser problemática cuando se preparen formulaciones farmacéuticas, porque, por ejemplo, los agregados pueden ser inmunogénicos (Pinckard *et al.*, *Clin. Exp. Immunol.* 2: 331-340 (1967); Robbins *et al.*, *Diabetes* 36: 838-845 (1987); Cleland *et al.*, *Crit. Rev. Therapeutic Drug Carrier Systems*, 10: 307-377 (1993)). Según lo descrito anteriormente, la unión de los ligandos FGF a FGFR es tanto selectiva como solapante. Los ligandos selectivos se unen a un determinado FGFR, pero es posible que más de un ligando se una a un receptor y que un ligando FGF se una a múltiples FGFR. Los aminoácidos mutantes de las proteínas de fusión de FGFR de la invención pueden cambiar la selectividad de unión de ligando FGF con los FGFR.

Animales transgénicos, noqueados y otros animales

Se describen animales transgénicos y noqueados que expresan, respectivamente, FGFR exógeno y que carecen de FGFR endógeno, así como animales inyectados con proteínas de fusión de FGFR o las moléculas de ácido nucleico que las codifican. Los animales transgénicos de la invención se crean generalmente expresando una molécula de fusión de FGFR según lo descrito en la presente memoria con un vector que comprende un promotor exógeno y un dominio extracelular de FGFR, y dirigiendo el vector hacia un locus predeterminado, en el que el patrón de expresión del transgén de fusión de FGFR está determinado por el patrón de expresión del promotor exógeno. Los ratones noqueados se crean generalmente desactivando selectivamente un FGFR endógeno y reemplazándolo con un alelo mutante.

Se pueden usar animales no humanos de cualquier especie, incluyendo, pero no limitándose a, ratones, ratas, conejos, hámsters, cerdos de guinea, cerdos, micro-cerdos, cabras, ovejas, vacas y primates no humanos, por ejemplo, babuinos, monos y chimpancés, para generar animales transgénicos y noqueados. En una realización específica, las técnicas descritas en la presente memoria o, de lo contrario, conocidas en la técnica, se usan para expresar moléculas de fusión de FGFR de la invención en seres humanos, como parte de un protocolo de terapia génica.

Se puede usar cualquier técnica conocida en la materia par introducir un transgén de FGFR en animales y producir líneas fundadores de animales transgénicos. También se pueden usar técnicas conocidas para "noquear" genes de FGFR endógenos. Las técnicas para producir ratones transgénicos y noqueados incluyen, pero no se limitan a, microinyección pronuclear (Paterson *et al.*, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 40: 691-698 (1994); Carver *et al.*, *Biotechnology* (NY)

11: 1263-1270 (1993); Wright *et al.*, *Biotechnology* (NY) 9: 830-834 (1991); y Hoppe *et al.*, patente estadounidense n.º 4.873.191 (1989)); transferencia de genes mediada por retrovirus en líneas germinales, blastocistos o embriones (Van der Putten *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 82: 6148-6152 (1985)); dirección de genes a células madre embrionarias (Thompson *et al.*, *Cell* 56: 313-321 (1989)); electroporación de células o embriones (Lo, *Mol. Cell. Biol.* 3: 1803-1814 (1983)); introducción del polinucleótido de la invención usando una pistola de genes (Ulmer *et al.*, *Science* 259: 1745 (1993)); introducción de constructos de ácido nucleico en células madre pluripotentes embrionarias y transferencia de las células madre de nuevo al blastocisto; y transferencia de genes mediada por esperma (Lavitrano *et al.*, *Cell* 57: 717-723 (1989). Para revisar tales técnicas, véase Gordon, *Intl. Rev. Cytol.* 115: 171-229 (1989); la patente estadounidense n.º 5.464.764 (Capecchi *et al.*); la patente estadounidense n.º 5.631.153 (Capecchi *et al.*); la patente estadounidense n.º 4.736.866 (Leder *et al.*); y la patente estadounidense n.º 4.873.191 (Wagner *et al.*). Se puede usar cualquier técnica conocida en la materia para producir clones transgénicos que contengan polinucleótidos, por ejemplo, la transferencia nuclear a oocitos enucleados de los núcleos de células embrionarias, fetales o adultas cultivadas inducidas mediante quiescencia (Campbell *et al.*, *Nature* 380: 64-66 (1996); Wilmut *et al.*, *Nature* 385: 810-813 (1997)).

Se puede usar la dirección de genes para integrar el transgén de FGFR en el sitio cromosómico de un gen endógeno. En síntesis, se diseñan vectores que comprenden secuencias de nucleótidos homólogas al gen endógeno con el objetivo de integrarlo, mediante recombinación homóloga con secuencias cromosómicas, y alterar la función de la secuencia de nucleótidos del gen endógeno. También se puede introducir selectivamente el transgén de FGFR en un determinado tipo de célula, desactivando así el gen de FGFR endógeno sólo en ese tipo de célula, siguiendo, por ejemplo, las enseñanzas de Gu *et al.*, *Science* 265: 103-106 (1994). Las secuencias reguladoras necesarias para tal desactivación específica de un tipo de célula dependerán del tipo determinado de célula de interés y serán evidentes para los expertos en la técnica.

La expresión del transgén de FGFR recombinante o el alelo noqueado se puede analizar en los animales de la invención usando técnicas estándar. Se puede realizar un rastreo inicial mediante análisis de transferencia Southern o técnicas de PCR para verificar que haya tenido lugar la integración del transgén o del alelo nulo. Se puede analizar el nivel de expresión de ARNm del transgén o del alelo nulo en tejidos animales usando técnicas que incluyen, pero no se limitan a, análisis de transferencia Northern, análisis de hibridación *in situ* y PCR mediante transcriptasa inversa (RT-PCR). Las muestras del transgén de FGFR de expresión o de tejido nulo de FGFR también se pueden evaluar inmunocitoquímicamente o inmunohistoquímicamente usando anticuerpos específicos.

Se describen animales transgénicos que portan un transgén de FGFR en todas sus células, así como animales que portan el transgén en algunas de sus células, tales como animales mosaico o quiméricos. El transgén puede estar integrado como un solo transgén o como múltiples copias, tal como en concatámeros, por ejemplo, tándems de cabeza a cabeza o tándems de cabeza a cola. También se puede introducir y activar selectivamente un transgén de FGFR en un determinado tipo de célula siguiendo, por ejemplo, las enseñanzas de Lasko *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 89: 6232-6236 (1992)). Las secuencias reguladoras necesarias para tal activación específica de un tipo de célula dependerán del tipo determinado de célula de interés y serán evidentes para los expertos en la técnica.

Los animales transgénicos fundadores pueden ser reproducidos, reproducidos endogámicamente, reproducidos exogámicamente o reproducidos de forma cruzada para producir colonias de un determinado animal. Los ejemplos de tales estrategias de reproducción incluyen, pero no se limitan a, exogamia de animales fundadores con más de un sitio de integración para establecer líneas separadas; endogamia de líneas separadas para producir transgénicos compuestos que expresen el transgén a niveles más altos debido a los efectos de la expresión añadida de cada transgén; cruce de animales transgénicos heterocigóticos para producir animales homocigóticos para un sitio de integración dado con el fin tanto de aumentar la expresión como de eliminar la necesidad de rastrear los animales mediante análisis de ADN; cruce de líneas homocigóticas separadas para producir líneas heterocigóticas u homocigóticas compuestas; y reproducción para colocar el transgén en un fondo distinto apropiado para un modelo experimental de interés.

En una realización, las proteínas de fusión de FGFR de la invención se expresan en animales no humanos transgénicos producidos mediante el procedimiento descrito en el documento WO 03/020743. En este procedimiento, se dirige un casete que incluye un transgén de interés a uno o más locus predeterminados, incluyendo los locus expresados en la mayoría o en todos los tipos de células. El casete puede funcionar como una unidad autónoma, dirigiendo la expresión del transgén y los genes reguladores o auxiliares opcionales en el casete. El transgén se expresa bajo el control del promotor exógeno dentro del casete. De este modo, el patrón de expresión del transgén está determinado por la naturaleza del promotor exógeno.

Los animales transgénicos y noqueados tienen usos que incluyen, pero no se limitan a, sistemas de modelos de animales útiles en la elaboración de la función biológica de los FGFR, en el estudio de las afecciones y/o los trastornos asociados con una expresión anómala de los FGFR y en el rastreo de compuestos eficaces en modificar o mejorar estas afecciones y/o trastornos.

Los animales que comprenden moléculas de ácido nucleico o las proteínas de fusión de FGFR son aquéllos que han recibido la inyección bien de la proteína de fusión de FGFR o del constructo de ácido nucleico, tal como mediante un procedimiento de transfección hidrodinámica en la vena de la cola, y tal como usando el constructo de vector minicircular descrito anteriormente.

Proteínas de fusión de FGFR como trampas de receptores señuelo

Las proteínas de fusión de FGFR de la invención pueden funcionar como receptores señuelo para atrapar ligandos FGF e inhibir su interacción con los FGFR sobre las superficies celulares. Los receptores señuelo tales como aquéllos de la invención reconocen a sus ligandos con una alta afinidad y especificidad, pero son estructuralmente incapaces de señalizar. Compiten con los receptores de tipo natural por la unión a ligandos y participan en las interacciones de ligando/receptor, modulando así la actividad de o del número de receptores en funcionamiento y/o la actividad celular secuencia abajo de los receptores. Los receptores señuelo pueden actuar como trampas moleculares par ligandos agonistas e inhibir de ese modo la activación de los receptores inducida por ligandos.

Antes de las enseñanzas de la presente invención, no se sabía si los tumores o las células proliferativas dependen de los factores de crecimiento FGF *in vivo* o qué ligando FGF puede ser bloqueado para inhibir la progresión tumoral o la proliferación celular. Además, no se ha publicado con anterioridad que la capacidad para bloquear la proliferación inducida por los FGF esté relacionada con niveles reducidos de la activación de los FGFR.

Las proteínas de fusión de FGFR se pueden usar en combinación con otras trampas de receptores señuelo. Etanercept (Enbrel®) es un ejemplo de una trampa de receptor señuelo diseñada genéticamente que comprende una proteína de fusión del dominio de unión a ligandos extracelular del receptor del TNF- α humano y la región Fc de la IgG1 humana. Actúa como un señuelo inhibiendo competitivamente de TNF- α a receptores de TNF- α naturales sobre la superficie celular, inhibiendo por tanto la actividad pro-inflamatoria inducida por el TNF- α . Etanercept actúa como una "esponja" de citocinas y es antagonista del TNF- α , volviendo al TNF- α inactivo biológicamente (Goldenberg *et al.*, *Clin. Ther.* 21: 75-87 (1999)). Se usa para tratar artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, artritis psoriática y espondilitis anquilosante.

Las proteínas de fusión de FGFR también se pueden usar con una trampa de VEGF, que es otro ejemplo de una proteína de fusión señuelo recombinante soluble, y está actualmente en prueba. Una proteína de fusión diseñada genéticamente de uno o más dominios de unión a ligandos extracelulares del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) humano y la región Fc de la IgG1 humana, la trampa de VEGF inhibe la angiogénesis actuando como un señuelo para los receptores del VEGF naturales de la superficie celular. Mediante la inhibición de la angiogénesis, los señuelos de VEGF pueden encoger tumores que se basan en la angiogénesis para su viabilidad. La actividad biológica de la trampa señuelo depende de la parte del receptor usada en la trampa. Por ejemplo, una proteína de fusión de los tres primeros dominios Ig de la isoforma de receptor VEGFR1 y la región Fc de la IgG1 humana se une con el VEGF con una afinidad en el intervalo picomolar y tiene una potente actividad anti-tumorigénica, pero una corta vida media *in vivo* y una toxicidad relevante (Holash *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 99: 11,393-11,398 (2002)). Las proteínas de fusión señuelo de los VEGF se pueden diseñar genéticamente para prolongar los perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos *in vivo*, minimizar las toxicidades e inhibir potentemente el crecimiento y la vascularización. La eliminación de una secuencia de diez aminoácidos muy básica del tercer dominio Ig del VEGF1, la eliminación del primer dominio Ig entero del VEGF1 y la fusión del segundo dominio Ig del VEGFR1 con el tercer dominio Ig del VEGFR2 se han publicado para mejorar los parámetros clínicos (Holash *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 99: 11,393-11,398 (2002)). La combinación de una proteína de fusión de FGFR y la trampa de VEGF puede ser más potente que cualquiera de ellos solos en la inhibición de la angiogénesis.

Se describen proteínas de fusión de trampa de receptor señuelo de FGFR y se demuestra que inhiben la unión de ligandos con los FGFR, como se muestra más detalladamente más adelante. Las proteínas de fusión señuelo secuestran a los ligandos, evitando la unión de ligando-receptor. La capacidad de las proteínas de fusión trampa de receptor FGFR para inhibir la unión receptor-ligando se puede demostrar usando análisis conocidos en la técnica, por ejemplo, análisis ELISA de competición, según lo descrito más detalladamente más adelante.

La invención proporciona trampas de receptores señuelo FGFR como agentes terapéuticos. Las trampas de receptores señuelo FGFR de la invención se unen con diversos FGF, descritos más detalladamente en la presente memoria, de los que se ha demostrado que son sobre-expresados en estados de enfermedades proliferativas, en comparación con los estados normales. Estas trampas pueden unirse a un ligando FGF con una afinidad muy elevada, por ejemplo, se pueden unir con FGF-2 con una K_d de aproximadamente 15 picomolares. Además, estas trampas pueden interferir con la señalización de los FGF en tejidos anormales. Las trampas de FGFR1-IIIc-Fc y FGFR4-Fc de la invención, por ejemplo, pueden hacer perder la señalización de FGFR1-IIIc y FGFR4, y quizás de otros miembros de la familia de los FGFR (Zhang *et al.*, *J. Biol. Chem.* 281: 15, 694-15,700 (2006)).

La introducción de vectores trampa de genes en células madre embrionarias ha producido líneas animales transgénicas que reflejan los patrones de expresión génica de dominios de receptores de interés (Coffin *et al.*, *Retroviruses Cold Spring Harbor Lab. Press* (1997)). Por consiguiente, se describe el uso de vectores trampa de genes FGFR para identificar patrones de expresión diferenciados de genes FGFR durante los episodios de transducción de señales asociados con los estados normales o patológicos. Se diseñan constructos con un gen indicador, pero que carecen de un promotor, tal que la activación del gen indicador depende de su inserción en una unidad de transcripción activa. La integración da como resultado un patrón de expresión que refleja el patrón de la unidad de transcripción endógena. El gen indicador proporciona una etiqueta molecular para clonar el gen "atrapado" de la unidad de transcripción. Los sistemas indicadores que se pueden usar con vectores trampa de genes son conocidos en la técnica. Tras la inserción, se puede detectar el gen marcado en el espacio y en el tiempo analizando el producto génico indicador.

Detección en tiempo real de la unión ligando-receptor

Según lo descrito en la presente memoria, los FGF son sobre-expresados en ciertos estados patológicos. Actuando como trampas de receptores señuelo, las proteínas de fusión de FGFR atenúan las actividades biológicas de los FGF sobre-expresados. El perfil de los FGF que se unen con una determinada proteína de fusión de FGFR *in vitro* puede predecir el perfil terapéutico de la proteína de fusión *in vivo*. Por consiguiente, la invención proporciona perfiles de unión a ligandos para las proteínas de fusión de FGFR y procedimientos para usar las moléculas de fusión de FGFR para tratar enfermedades que sobre-expresan ligandos FGF.

Se describe un procedimiento para mediciones de la unión ligando-receptor directa mediante resonancia de plasmones superficiales (SPR) usando la tecnología Biacore (Biacore; Piscataway, NJ), que utiliza chips biosensores para medir las interacciones de unión en tiempo real (Dawson *et al.*, *Molec. Cell. Biol.* 25: 7734-7742 (2005)). La tecnología se basa en el fenómeno óptico de la SPR y detecta los cambios en el índice refractario que tienen lugar cerca de la superficie de un chip sensor. Uno de los componentes de la interacción es inmovilizado sobre una capa de dextrano flexible ligada a la superficie del chip sensor y un patrón de interacción fluye en la solución a través de la superficie. La interacción entre los dos componentes inmoviliza el patrón de interacción, aumentando la masa en la superficie del chip sensor. El aumento de masa da como resultado una señal óptica, que es registrada en unidades de resonancia (UR). Una UR representa aproximadamente un picograma de la proteína unida a la superficie. La tecnología BIAcore ha sido descrita en las patentes estadounidenses n.º 6.999.175 B2; 6.808.938 B2 y 5.641.640.

Según lo descrito más detalladamente más adelante, se midió la unión de los ligandos FGF con las proteínas de fusión usando un sistema X Biacore® para medir la resonancia de plasmones superficiales (SPR). Este procedimiento proporcionó una clasificación de afinidades relativas de los ligandos FGF por las proteínas de fusión de FGFR, por ejemplo, por FGFR1-IIIc-Fc, RIMut4, FGFR3-IIIc-Fc y FGFR4-Fc. Por consiguiente, la invención proporciona un procedimiento para tratar una enfermedad caracterizada por uno o más FGF que son expresados a un nivel superior de lo normal mediante la administración de una proteína de fusión de FGFR de unión de la invención.

Biomarcadores del tratamiento con moléculas de fusión de FGFR

Se pueden usar biomarcadores para controlar los resultados del tratamiento de sujetos con proteínas de fusión de FGFR, incluyendo la demostración de la eficacia como un punto final en pruebas clínicas. Los biomarcadores adecuados indicarán que una ruta de señalización de FGF-FGFR es afectada por la proteína de fusión de FGFR. Por ejemplo, FGF-2 es un biomarcador adecuado para FGFR1, porque una disminución de los niveles de FGF-2 en un sujeto tratado con una proteína de fusión de FGFR1 indicaría que el FGF-2 unido a la proteína de fusión la secuestró de los FGFR activos, demostrando así la eficacia del tratamiento.

Los componentes de la ruta de señalización de los FGFR también pueden servir como biomarcadores para demostrar la eficacia del tratamiento. Por ejemplo, los FGFR producen respuestas intracelulares a la unión extracelular a ligandos mediante señalización intracelular. La unión de FGF al dominio extracelular del receptor transmembrana intacto activa el dominio catalítico de tirosina quinasa presente en la parte citoplasmática del receptor. El ligando induce al FGFR a autofosforilar un residuo de tirosina citoplasmático, que luego sirve como parte de un sitio de unión de alta afinidad para proteínas de señalización intracelular. Un grupo de estas proteínas de señalización, las quinasas reguladas por señales extracelulares (Erks), también conocidas como quinasas de proteínas activadas por mitógenos (MAP), se activan cuando el FGFR fosforila una treonina y una tirosina cercana en la proteína Erk. Según lo publicado, la unión de ligandos a los FGFR de la superficie celular inicia una cascada de transducción de señales que incluye la fosforilación de Erk en fosfo-Erk (pErk). La activación de Erk proporciona, por tanto, un biomarcador para el tratamiento con moléculas de fusión de FGFR proporcionando una medida de la actividad de señalización intracelular de los FGFR, que puede ser cuantificada mediante la medición de la fosforilación de los residuos de treonina y tirosina. La activación de Erk se puede determinar mediante procedimientos conocidos en la técnica y se demuestra más detalladamente más adelante. Hay reactivos comerciales disponibles para detectar Erk inmunológicamente de lisados celulares. Se pueden realizar análisis ELISA y/o de transferencia Western usando estos reactivos para identificar y medir la Erk fosforilada mediante procedimientos conocidos en la técnica.

También se pueden usar otros biomarcadores para controlar el tratamiento con proteínas de fusión de FGFR proporcionando una medición de la ruta de señalización de FGFR. Por ejemplo, una reducción del FGFR fosforilado (pFGFR) o una reducción del nivel de fosforilación basal del sustrato 2 para el receptor de factor de crecimiento fibroblástico (pFRS2) y/o la fosfatasa de especificidad dual (DSP) indicarían un tratamiento eficaz con proteínas de fusión de FGFR.

Las proteínas de fusión de FGFR inhiben la viabilidad y/o la proliferación de células proliferativas

A menudo, las células proliferativas dependen de la señalización extracelular realizada por factores de crecimiento para su supervivencia y crecimiento. Las proteínas de fusión de FGFR de la invención pueden inhibir la viabilidad y/o la proliferación de células cancerosas y otras células proliferativas tanto *in vitro* como *in vivo*. Por consiguiente, la invención proporciona procedimientos de inhibición de la viabilidad y/o la proliferación de células proliferativas, procedimientos de inhibición de la angiogénesis y procedimientos de tratamiento del cáncer en un sujeto proporcionando una proteína de fusión de FGFR, según lo descrito en la presente memoria, y administrando la proteína de fusión al sujeto. Se examinó el efecto de las proteínas de fusión de FGFR sobre la viabilidad y/o proliferación celular *in vitro* en

células tumorales cultivadas, y se examinaron sus efectos sobre la viabilidad y la proliferación de las células tumorales *in vivo* en un modelo de tumor animal.

En la presente memoria, se usó el análisis de viabilidad de células luminiscentes CellTiter-Glo™ (Promega; Madison, WI), que fue diseñado para medir el número de células viables en cultivo (Sussman *et al.*, *Drug Disc. Dev.* 5: 71-71 (2002), para determinar la viabilidad y la proliferación celular. Los niveles de adenosina trifosfato (ATP) celulares indican la viabilidad celular; los niveles de ATP caen rápidamente cuando la célula pierde viabilidad. El análisis usa una forma estable de luciferasa de luciérnaga para medir el ATP como un indicador de las células metabólicamente activas, i.e., viables. La luciferasa convierte la luciferina de escarabajo en óxido de luciferina en presencia de ATP, magnesio y oxígeno. La señal luminiscente resultante es proporcional al número de células viables presentes en el cultivo y se puede detectar con un luminómetro o cámara CCD. Como la señal es proporcional al número de células, mide tanto la viabilidad como la proliferación. En las condiciones de los medios y el suero indicadas, el análisis es lineal durante un amplio intervalo de números celulares.

La invención proporciona procedimientos de uso de las proteínas de fusión de FGFR de la invención para inhibir la viabilidad y/o la proliferación de múltiples tipos de células proliferativas, bien células displásicas, células premalignas o células tumorales malignas; procedimientos para inhibir la viabilidad y/o la proliferación de otros tipos de células, tales como células endoteliales; y procedimientos para inhibir la angiogénesis, *in vitro*, *ex vivo* o *in vivo*. Según lo descrito más detalladamente más adelante, las proteínas de fusión de FGFR de la invención se pueden usar para inhibir una amplia variedad de tipos de células cancerosas, incluyendo células de cáncer de pulmón, riñón, cerebro, mama, hígado, ovario, próstata y/o colorrectal, por ejemplo. Las proteínas de fusión de FGFR de la invención tienen diferentes especificidades hacia diferentes tipos de células cancerosas, según lo mostrado más detalladamente a continuación, y se pueden usar para tratar diferentes tipos de tumores en función de tales especificidades.

Por ejemplo, las proteínas de fusión de FGFR de la invención, tales como las proteínas de fusión FGFR1-IIIc-Fc, pueden ser usadas para inhibir la viabilidad y/o la proliferación de células de gliomas malignos humanos (por ejemplo, células U251); células de cáncer de cerebro maligno humano (por ejemplo, células SF268); células de cáncer de pulmón humano (por ejemplo, células A549); células carcinoma no escamoso de pulmón maligno (por ejemplo, células NCI-H522 y NCI-H226); células de glioblastoma maligno (por ejemplo, células U118 y WT111); y células de riñón maligno (por ejemplo, células Caki-1).

Se revelan procedimientos de uso de las proteínas de fusión de FGFR de la invención para inhibir la proliferación de células tumorales y de otras células proliferativas, tales como células endoteliales, *in vivo*. Esta actividad *in vivo* se puede demostrar mediante la administración de proteína de fusión de FGFR de la invención para inhibir la formación *in vivo* de tumores en modelos de xenoinjertos en animales. Según lo mostrado en la presente memoria, FGFR1-IIIc-Fc inhibió eficazmente el crecimiento tumoral en este modelo. Por consiguiente, se describe un procedimiento para inhibir el crecimiento de tumores y la proliferación de células tumorales en un sujeto proporcionando una composición que comprende una proteína de fusión de FGFR de la invención y administrando la composición al sujeto.

La invención proporciona procedimientos para inhibir la viabilidad y/o la proliferación de células proliferativas, tales como células endoteliales, en condiciones en las que la proliferación de tales células no es deseable. Por ejemplo, la degeneración macular y la angiogénesis de tumores son condiciones en las que no se desea un crecimiento excesivo de los vasos sanguíneos, por tanto, de las células endoteliales. Por consiguiente, la invención proporciona además procedimientos para inhibir la angiogénesis mediante la administración de las proteínas de fusión de FGFR de la invención a un sujeto en necesidad de tal tratamiento. Según lo descrito más detalladamente más adelante, los regímenes posológicos y las vías de dosificación son conocidas generalmente en la técnica; las últimas pueden incluir la administración intravenosa, subcutánea, intraperitoneal y oral.

Expresión de FGF y FGFR en cánceres humanos

La amplificación génica está entre los mecanismos de activación oncogénica que pueden conducir a tipos específicos de cánceres.

Se describe un análisis del perfil de expresión génica de tejidos de cáncer de mama que residen en la base de datos GeneLogic de marca registrada y el descubrimiento de que el gen FGFR1 fue amplificado en un 10-15% de los pacientes con cáncer de mama. Según lo descrito en la presente memoria, tal amplificación del gen tiene implicaciones para el crecimiento y/o la supervivencia de células tumorales, por lo que la interrupción de la señalización entre un FGFR y un ligando FGF es un enfoque útil para inhibir el crecimiento tumoral.

También se describe además el análisis de los perfiles de expresión de diferentes tipos de tumores que residen en la base de datos GeneLogic de marca registrada para la expresión de FGF y FGFR, y el descubrimiento de que ciertos tumores expresaron un nivel superior de FGFR1, FGFR3 y/o FGFR4. Además, se describe que ciertos tumores expresaron un nivel superior de ciertos ligandos FGF, lo que implica rutas de señalización de FGF/FGFR activas en el mantenimiento de la viabilidad y/o la capacidad proliferativa de las células cancerosas o de las células endoteliales de las que se alimentan las células cancerosas. En las tablas que figuran más adelante, se proporciona información relativa a los tipos de tumores que sobre-expresan un FGFR y/o un FGF.

La invención proporciona procedimientos y composiciones para las proteínas de fusión de FGFR que son adecuadas para su uso en el tratamiento de enfermedades proliferativas caracterizadas por la sobre-expresión de un FGFR, un FGF o ambos. El análisis realizado en la presente memoria y descrito más detalladamente en los ejemplos proporciona perfiles de expresión génica de FGFR y FGF de diversos tejidos hiperproliferativos. De este modo, la sobre-expresión de los FGFR y de sus ligandos está relacionada con determinados estados patológicos. Las proteínas de fusión de FGFR de la invención son eficaces en el tratamiento de las enfermedades en las que el componente de FGFR, o su ligando, está sobre-expresado.

Composiciones y formulaciones terapéuticas

Vías de administración y vehículos

Las moléculas de fusión de FGFR de la invención se pueden administrar *in vivo* por una variedad de vías, incluyendo la vía intravenosa, intra-arterial, subcutánea, parenteral, intranasal, intramuscular, intracardiaca, intraventricular, intratraqueal, bucal, rectal, intraperitoneal, intradérmica, tópica, transdérmica e intratecal o, de otro modo, mediante implantación o inhalación. Se pueden administrar en formulaciones según lo descrito más detalladamente a continuación. Se pueden administrar en forma de polvo intranasalmente o por inhalación. Se pueden administrar como supositorios, por ejemplo, formuladas mezclándolas con una variedad de bases, tales como bases emulsionantes, bases hidrosolubles, mantequilla de cacao, carboceras y polietilenglicoles; que se funden a la temperatura corporal, aún estando solidificadas a temperatura ambiente. La inyección comprimida se puede usar para una administración intramuscular o intradérmica (Furth *et al.*, *Anal. Biochem.* 205: 365-368 (1992)). Se puede usar ADN para revestir micropartículas de oro y administrarlas intradérmicamente con un dispositivo de bombardeo de partículas o una "pistola de genes" según lo descrito en la bibliografía (Tang *et al.*, *Nature* 356: 152-154 (1992)), en el que los microproyectiles de oro son revestidos de ADN, siendo entonces bombardeados en las células cutáneas. Estos procedimientos de administración *in vivo* son conocidos en la técnica.

En algunas realizaciones, las composiciones de moléculas de fusión se proporcionan en formulación con vehículos farmacéuticamente aceptables, una amplia variedad de los cuales es conocida en la técnica (Gennaro, "Remington: The Science and Practice of Pharmacy with Facts and Comparisons: Drugfacts Plus", XX ed. (2003); Ansel *et al.*, "Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems", VII ed., Lippencott Williams y Wilkins (2004); Kibbe *et al.*, "Handbook of Pharmaceutical Excipients", III ed., Pharmaceutical Press (2000)). Los vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como vehículos, adyuvantes, transportadores o diluyentes están a disposición del público. Además, las sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables, tales como los agentes ajustadores del pH o de tamponamiento, los agentes ajustadores de la tonicidad, los estabilizadores, los agentes humectantes y similares están a disposición del público.

Las moléculas de fusión de la invención se pueden emplear en combinación con un vehículo farmacéutico adecuado para comprender una composición farmacéutica para una administración parenteral. Por consiguiente, la invención proporciona una composición que comprende una molécula de fusión de FGFR de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Tales composiciones comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz del polipéptido, del agonista o del antagonista y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Tal vehículo incluye, pero no se limita a, solución salina, solución salina tamponada, dextrosa, agua, glicerol, etanol y combinaciones de los mismos. La formulación debería adaptarse al modo de administración.

En la dosificación farmacéutica, las composiciones de moléculas de fusión de FGFR se pueden administrar en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, bien solas, o en asociación o combinación apropiada con otros compuestos farmacéuticamente activos. Las composiciones de moléculas de fusión de FGFR se formulan según el modo de administración. De este modo, las presentes composiciones se pueden formular en preparaciones en forma sólida, semi-sólida, líquida o gaseosa, tales como comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, pomadas, soluciones, supositorios, enemas, inyecciones, inhalantes y aerosoles. Los procedimientos y los excipientes citados en la presente memoria son simplemente ejemplares y, de ningún modo, restrictivos.

Los agentes, los polinucleótidos y los polipéptidos se pueden formular en preparaciones para inyección mediante su disolución, suspensión o emulsión en un disolvente acuoso o no acuoso, tal como aceites vegetales u otros aceites similares, glicéridos de ácidos alifáticos sintéticos, ésteres de ácidos alifáticos superiores o propilenglicol; y si se desea, con aditivos convencionales, tales como solubilizadores, agentes isotónicos, agentes de suspensión, agentes emulsionantes, estabilizadores y conservantes. Se pueden formular en preparaciones para su administración mediante inhalación, por ejemplo, formuladas en propelentes presurizados aceptables, tales como diclorodifluorometano, propano, nitrógeno y similares. Las proteínas de fusión de FGFR de la invención se pueden formular en microcápsulas de liberación sostenida, tales como con polímeros biodegradables o no biodegradables, usando técnicas conocidas en la materia. Un ejemplo de una formulación biodegradable adecuada para su uso en la presente memoria incluye un polímero de ácido poli-láctico-ácido glicólico. Un ejemplo de una formulación no biodegradable adecuada para su uso en la presente memoria incluye un éster de ácido graso de poliglicerina. Por ejemplo, en el documento EP 1 125 584 A1, se describe un procedimiento para fabricar estas formulaciones. Se pueden usar otras formulaciones para una administración parenteral, según lo convencional en la técnica.

Las composiciones de moléculas de fusión de FGFR serán formuladas y dosificadas de una manera acorde con la buena práctica médica, teniendo en cuanto el estado clínico del sujeto en particular, la zona de administración de la

composición de moléculas de fusión, el procedimiento de administración, el plan de administración y otros factores conocidos por los profesionales. La cantidad eficaz de molécula de fusión de FGFR a los efectos de la presente memoria está determinada, por tanto, por tales consideraciones.

5 La invención también proporciona un envase o un equipo farmacéutico que comprende uno o más recipientes rellenos de una o más dosis eficaces de las composiciones farmacéuticas de proteínas de fusión de FGFR de la invención. Junto con tal o tales recipientes puede haber un aviso en la forma prescrita por un organismo gubernamental que regule la fabricación, el uso o la venta de productos farmacéuticos o biológicos. Tal aviso refleja la aprobación del organismo para la fabricación, el uso o la venta de su administración a seres humanos. Además, las moléculas de fusión de FGFR
10 de la invención se pueden emplear en combinación con otros agentes terapéuticos.

Se pueden proporcionar formas de dosificación unitarias en las que cada unidad de dosificación contenga una cantidad predeterminada de la composición que contiene uno o más agentes. En una realización, se suministra una composición de moléculas de fusión de FGFR en jeringas precargadas de un solo uso para inyección. La composición
15 puede comprender solución salina, sacarosa o similares; un tampón, tal como fosfato o similares; y estar formulada en un intervalo de pH estable y eficaz. En una realización, se proporciona una composición de moléculas de fusión de FGFR en forma de polvo liofilizado en un vial de múltiples usos que puede ser reconstituido tras la adición de un líquido apropiado, por ejemplo, agua bacteriostática estéril. En una realización, una composición de moléculas de fusión de FGFR comprende una o más sustancias que inhiben la agregación de proteínas, incluyendo, pero no
20 limitándose a, sacarosa o arginina. En una realización, una composición de la invención comprende heparina y/o un proteoglicano.

Estas composiciones farmacéuticas se administran en una cantidad eficaz para el tratamiento y/o la profilaxis de la indicación específica. La cantidad eficaz depende comúnmente del peso del sujeto que esté siendo tratado, de su estado físico o de salud, de la amplitud de la afección por ser tratada y/o de la edad del sujeto que esté siendo
25 tratado. En general, las proteínas de fusión de FGFR de la invención son para ser administradas en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 5 $\mu\text{g/kg}$ de peso corporal a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por dosis. Opcionalmente, las proteínas de fusión de FGFR de la invención pueden ser administradas en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 10 $\mu\text{g/kg}$ de peso corporal a aproximadamente 9 mg/kg de peso corporal por dosis. Además opcionalmente, las proteínas de fusión de FGFR de la invención pueden ser administradas en una cantidad en
30 el intervalo de aproximadamente 100 $\mu\text{g/kg}$ de peso corporal a aproximadamente 8 mg/kg de peso corporal por dosis. Incluso, opcionalmente, las proteínas de fusión de FGFR de la invención pueden ser administradas en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 7 mg/kg de peso corporal por dosis.

Las composiciones de proteínas de fusión de FGFR se pueden administrar según las necesidades de los sujetos en necesidad de la inhibición de la ruta de señalización de ligandos FGF/FGFR. La determinación de la frecuencia de administración puede ser realizada por personas expertas en la técnica, tales como un médico según las consideraciones de la afección que esté siendo tratada, la edad del sujeto que esté siendo tratado, la gravedad de la afección que esté
35 siendo tratada, el estado general de salud del sujeto que esté siendo tratado y similar. En una realización, se administra una dosis eficaz de la proteína de fusión de FGFR a un sujeto una o más veces. En una realización, la proteína de fusión de FGFR de la invención se administra al sujeto, al menos, dos veces a la semana durante, al menos, una semana. En otra realización, la proteína de fusión de FGFR se administra, al menos, tres veces a la semana durante, al menos, una semana. En otra realización más, la proteína de fusión de FGFR se administra al sujeto durante, al menos, dos
40 semanas. En otra realización más, la proteína de fusión de FGFR de la invención se administra al sujeto durante, al menos, tres semanas. La administración de la proteína de fusión de FGFR puede ser continua durante, al menos, dos o tres semanas o puede ser discontinua, tal como tomándose un descanso de una o dos semanas del tratamiento y reanudando el tratamiento tras tal descanso.

Terapia de combinación

50 Las moléculas de fusión de FGFR de la invención se pueden administrar solas o con otros modos de tratamiento. Se pueden proporcionar antes, sustancialmente al mismo tiempo o después de otros modos de tratamiento, por ejemplo, cirugía, quimioterapia, terapia de radiación o la administración de un anticuerpo biológico, tal como un anticuerpo terapéutico. Por consiguiente, la invención proporciona un procedimiento para combinar un tratamiento que bloquea
55 las rutas de señalización utilizadas por los factores de crecimiento fibroblástico y los receptores con un tratamiento que bloquea las rutas de señalización utilizadas por otros factores de crecimiento, del que cabe esperar que sea más eficaz en pacientes con tumores que expresen FGF y/o FGFR, así como otros factores de crecimiento y/o sus receptores. Este enfoque terapéutico se puede aplicar a tumores de rápido crecimiento y tumores muy vascularizados, por ejemplo, a glioblastomas. Las moléculas de fusión de FGFR de la invención se pueden usar en combinación con moléculas de
60 fusión de receptores de otros factores de crecimiento. Por ejemplo, la proteína de fusión de FGFR de la invención se puede combinar con un VEGFR soluble para inhibir el crecimiento de tumores y/o inhibir la angiogénesis de tumores.

Además, la invención proporciona una terapia de combinación que bloquea la ruta de señalización de los FGF y otras rutas de señalización, tales como las de PDGF, VEGF y/o EGF. Las moléculas de fusión de FGFR de la invención se pueden usar en tal terapia de combinación. Se pueden combinar uno o más de los agentes que inhiben a los receptores PDGFR-alfa, PDGFR-beta, VEGFR y/o de los EGF con proteínas de fusión de FGFR de la invención para un uso terapéutico. Las composiciones que bloquean las rutas de señalización de los FGF se pueden proporcionar
65 simultáneamente o se pueden proporcionar consecutivamente en cualquier orden con composiciones que bloquean las

rutas de señalización de los PDGF, VEGF y/o EGF. La terapia de combinación puede incluir el uso de proteínas de fusión que comprende los dominios extracelulares de PDGFR-alfa, PDGFR-beta, VEGFR, EGFR y las proteínas de fusión de FGFR de la invención.

5 *Usos de las moléculas de fusión de FGFR*

Las moléculas de fusión de FGFR, y los fragmentos y las variantes de las mismas, se pueden usar para diagnosticar, proporcionar un pronóstico, evitar, tratar y desarrollar tratamientos para trastornos mediados, bien directa o indirectamente, por un ligando FGF o FGFR hiperactivo o en exceso. Las moléculas de fusión de FGFR, y los fragmentos y las variantes de las mismas, se pueden administrar a un paciente en riesgo de padecer o que padezca tal trastorno.

Se describe un procedimiento para diagnosticar una enfermedad caracterizada por la sobre-expresión de uno o más FGF y/o FGFR, o un fragmento o una variante de los mismos, midiendo la unión entre ligando y receptor en tiempo real de uno o más FGF con uno o más FGFR. El procedimiento se puede realizar, por ejemplo, proporcionando una muestra biológica de un sujeto y midiendo la unión de un ligando FGF o FGFR en la muestra con uno o más ligandos FGF o FGFR afines. Los resultados de las mediciones de la unión se pueden usar para diagnosticar la presencia o la ausencia de una enfermedad caracterizada por la sobre-expresión del o de los FGF, o del o de los FGFR.

La invención también proporciona un procedimiento para tratar una afección en un sujeto que comprende proporcionar una composición que comprende una molécula de fusión de FGFR de la invención y administrar la composición al sujeto, afección que comprende una enfermedad proliferativa, incluyendo cánceres y trastornos de angiogénesis. Las moléculas de fusión de FGFR de la invención son útiles para inhibir la proliferación y/o la viabilidad de células cancerosas. Las moléculas de fusión de FGFR de la invención se pueden usar, por consiguiente, en una variedad de escenarios para el tratamiento de cánceres en animales, incluyendo cánceres en seres humanos.

Las moléculas de fusión de FGFR de la invención se pueden usar para tratar, modular o evitar los tumores malignos, pre-malignos y benignos. Por ejemplo, pueden tratar tumores malignos metastásicos o no metastásicos que, comúnmente, están en un estadio avanzado de desarrollo tumoral y pueden causar la muerte. También se pueden usar para tratar tumores pre-malignos, que están, comúnmente, en un estadio más avanzado de desarrollo tumoral que los tumores benignos, pero que no han progresado hasta la malignidad. Se pueden usar además para tratar tumores benignos, que presentan, comúnmente, algunas características celulares anormales y se encuentran en un estadio temprano de desarrollo tumoral. El tumor benigno puede progresar o no progresar a un tumor pre-maligno o maligno. Las moléculas de fusión de FGFR de la invención se pueden usar para tratar tumores sólidos formados por un grupo de células localizadas, comúnmente, en un tejido o un órgano, por ejemplo, sarcomas y carcinomas, tales como, pero que no se limitan a, fibrosarcomas, mixosarcomas, liposarcomas, condrosarcomas, sarcomas osteogénicos, cordomas, angiosarcomas, endoteliosarcomas, linfangiosarcomas, linfangioendoteliosarcomas, sinoviomias, mesoteliomas, tumores de Ewing, leiomiomas, rabdomiosarcomas, carcinomas de colon, cánceres colorrectales, cánceres gástricos, cánceres pancreáticos, cánceres de mama, cánceres de ovario, cánceres de próstata, carcinomas de células escamosas, carcinomas de células basales, adenocarcinomas, carcinomas de glándulas sudoríparas, carcinomas de glándulas sebáceas, carcinomas papilares, adenocarcinomas papilares, cistadenocarcinomas, carcinomas medulares, carcinomas broncogénicos, carcinomas de células renales, hepatomas, metástasis de hígado, carcinomas de conductos biliares, coriocarcinomas, seminomas, carcinomas embrionarios, carcinomas tiroideos, tales como cánceres de tiroides anaplásicos, tumores de Wilms, cánceres cervicales, tumores testiculares, carcinomas pulmonares, tales como carcinomas pulmonares de células pequeñas, carcinomas pulmonares de células no pequeñas, carcinomas de vejiga, carcinomas epiteliales, gliomas, astrocitomas, meduloblastomas, craneofaringiomas, ependimomas, pinealomas, hemangioblastomas, neuromas acústicos, oligodendrogliomas, meningiomas, melanomas, neuroblastomas y retinoblastomas. También se encuentran entre los cánceres del ámbito de la invención los tumores hematológicos malignos, el cáncer de mama, tal como el carcinoma ductal infiltrante y el adenocarcinoma; el cáncer de pulmón, tal como el carcinoma de células escamosas, el cáncer de pulmón de células no pequeñas y el adenocarcinoma pulmonar; el cáncer de próstata; el cáncer de vejiga; el cáncer pancreático; el cáncer de ovario, el cáncer salival; el cáncer pituitario; el carcinoma de las células renales; el melanoma; el glioblastoma; el retinoblastoma; y/o las metástasis de cáncer en hueso, incluyendo las metástasis de hueso del cáncer de próstata.

Los tumores que comprenden cambios disproliferativos, tales como las hiperplasias, metaplasias y displasias, se pueden tratar, modular o evitar con la presente invención, así como aquéllos encontrados en tejidos epiteliales, incluyendo, por ejemplo, el cuello del útero, el esófago y el pulmón. La hiperplasia es una forma de proliferación celular controlada que implica un aumento en el número de células de un tejido o un órgano, sin la modificación relevante de la estructura ni de la función. A modo de ejemplo, la hiperplasia endometrial a menudo precede al cáncer endometrial. La metaplasia es una forma de crecimiento celular controlado en el que un tipo de célula adulta o completamente diferenciada sustituye a otro tipo de célula adulta. La metaplasia puede tener lugar en células epiteliales o de tejido conjuntivo. Una metaplasia común implica un epitelio metaplásico alto desordenado. La displasia es con frecuencia un precursor del cáncer, y se encuentra principalmente en los epitelios; es una forma desordenada de crecimiento celular no neoplásico, que implica pérdidas de la uniformidad celular individual y de la orientación arquitectónica de las células. La displasia tiene lugar característicamente cuando existe irritación o inflamación crónica, y se encuentra a menudo en el cuello uterino, las vías respiratorias, la cavidad oral y la vesícula biliar. Otros ejemplos de tumores benignos que pueden ser tratados, modulados o prevenidos según la presente invención incluyen malformaciones arteriovenosas (AV), particularmente, en zonas intracraneales y mioleomas.

Las moléculas de fusión de FGFR de la invención se pueden usar para tratar pacientes con cáncer sensibles a los efectos de la señalización de los FGFR. Son útiles en un subconjunto de pacientes que sobre-expresan FGFR1 y/o FGF-2, por ejemplo, subconjuntos de pacientes con cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de riñón, cáncer de próstata y glioblastoma. La eficacia del tratamiento se puede evaluar, por ejemplo, midiendo el nivel de un biomarcador en el paciente, por ejemplo, de FGF-2, pFGFR, DSP y/o pFRS2 (Guddo *et al.*, *Hum. Pathol.* 30: 788-794 (1999)), según lo descrito anteriormente.

La invención también proporciona composiciones y procedimientos para tratar el glioblastoma, un tumor que crece muy rápido y está muy vascularizado. El factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) es expresado a niveles elevados en muchos glioblastomas humanos. Es más, además de su papel en la promoción del crecimiento y de la supervivencia de las células tumorales, los FGF son potentes factores angiogénicos de los que se puede esperar que promuevan el crecimiento de tumores muy vasculares, tales como los glioblastomas. El bloqueo de los efectos del PDGF sobre el crecimiento o la supervivencia celular, junto con el bloqueo de la ruta de señalización del FGF con la proteína de fusión de FGFR de la invención puede, por tanto, retardar la progresión del desarrollo de glioblastomas.

El FGF-2 y el FGFR1 son expresados en las células tumorales y las células y los vasos estromales asociados a tumores de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas. Se pueden administrar las proteínas de fusión de FGFR de la invención, tales como, por ejemplo, FGFR1-IIIc-Fc o R1Mut4, a tales pacientes para bloquear la estimulación del crecimiento mediante la unión de FGF-2 con FGFR1 e inhibir el crecimiento tumoral.

Las interacciones estroma-epitelio son importantes determinantes del crecimiento prostático maligno frente al benigno (Conte *et al.*, *Int. J. Cancer* 107: 1-10 (2003)). El cáncer de próstata y, también, el cáncer de mama, el cáncer de riñón y el mieloma múltiple tienden a hacer metástasis en el hueso. Mientras que las metástasis de hueso del cáncer de mama tienden a formar lesiones óseas líticas, las metástasis de cáncer de próstata tienden a formar lesiones blásticas caracterizadas por un exceso de hueso anormalmente denso. La interacción posterior de las metástasis del cáncer de próstata con el medio óseo local puede entonces alterar la homeostasis ósea normal, cambiándola hacia un fenotipo osteoblástico. Las metástasis de riñón pueden presentar lesiones óseas tanto líticas como blásticas.

Como los FGF contribuyen a la formación ósea anormal y son expresados localmente en el medio estromal óseo, pueden desempeñar un papel en la siembra, el crecimiento y la supervivencia de las metástasis óseas de los cánceres de próstata. Los FGF han estado implicados en la formación ósea, afectando a la replicación de las células osteoprogenitoras, a la diferenciación osteoblástica y a la apoptosis. De este modo, se pueden usar agentes que bloquean las interacciones entre FGF/FGFR, incluyendo las moléculas de fusión de FGFR de la invención, o las variantes o los fragmentos de las mismas, para tratar la metástasis ósea en el cáncer de próstata. Tales agentes no sólo inhibirán las conversiones osteoblásticas locales, sino que también inhibirán la siembra inicial, el crecimiento y la supervivencia de las metástasis óseas de los cánceres de próstata.

La invención también proporciona procedimientos para usar las proteínas de fusión de FGFR de la invención para inhibir la angiogénesis, por ejemplo, en la tumorigénesis y degeneración macular. A modo de ejemplo, las proteínas de fusión que comprenden FGFR1-IIIc y/o FGFR4 se pueden usar para unir las a FGF proangiogénicos no deseables y disminuir la angiogénesis. Las composiciones útiles incluyen aquellas que comprenden las moléculas de fusión que comprenden las proteínas de fusión de la invención según lo descrito en la presente memoria, incluyendo aquellas con parejas de fusión de Fc.

La invención proporciona procedimientos para tratar los cánceres resistentes a otros agentes terapéuticos del cáncer. Por ejemplo, las proteínas de fusión de FGFR de la invención se pueden usar para tratar cánceres resistentes a inhibidores del oncogén ErbB, tales como Herceptin®. También son útiles en el tratamiento de cánceres resistentes a inhibidores del VEGF, tales como Avastin®.

Las proteínas de fusión de FGFR y las moléculas de polinucleótidos que las codifican son útiles en el tratamiento de enfermedades proliferativas y enfermedades que implican una angiogénesis, incluyendo el cáncer. Se pueden usar para diagnosticar, prevenir y tratar estas enfermedades.

Con respecto a los intervalos de valores, la invención engloba todos los valores intermedios situados entre los límites superior e inferior del intervalo hasta, al menos, una décima parte de la unidad del límite inferior, a no ser que el contexto indique claramente lo contrario. Además, la invención engloba cualquier otro valor intermedio establecido. Además, la invención también engloba los intervalos que incluyen cualquiera de los o ambos límites superior e inferior del intervalo, a no ser que se excluyan específicamente del intervalo establecido.

A no ser que se defina lo contrario, los significados de todos los términos técnicos y científicos usados en la presente memoria son aquellos comúnmente entendidos por cualquier experto en la técnica a la que pertenece esta invención. El experto en la técnica también entenderá que se puede usar cualquier procedimiento y material similar o equivalente a aquellos descritos en la presente memoria para poner en práctica o probar la invención.

Debe señalarse que, como se usan en la presente memoria y en las reivindicaciones anexas, las formas singulares “un”, “uno”, “una”, “el” y “la” incluyen los referentes en plural, a no ser que el contexto dicte claramente lo contrario. Por lo tanto, por ejemplo, la referencia a “un polipéptido determinado” incluye una pluralidad de tales polipéptidos y

la referencia “al agente” incluye la referencia a uno o más agentes y equivalentes conocidos del mismo por los expertos en la técnica, etcétera.

Además, todos los números que expresan cantidades de ingredientes, condiciones de reacción, % de pureza, longitudes de polipéptidos y polinucleótidos, etcétera, usados en la memoria y en las reivindicaciones son modificados por el término “aproximadamente”, a no ser que se indique lo contrario. Por consiguiente, los parámetros numéricos expuestos en la memoria y en las reivindicaciones son aproximaciones que pueden variar en función de las propiedades deseadas de la presente invención. Como mínimo, y sin intentar limitar la solicitud de la doctrina de los equivalentes al ámbito de las reivindicaciones, todos los parámetros numéricos deberían ser construidos, al menos, a la luz del número de dígitos relevantes publicados, aplicando las técnicas de redondeo habituales. No obstante, los valores numéricos expuestos en los ejemplos de la memoria se presentan con la mayor exactitud posible. Sin embargo, todos los valores numéricos contienen inherentemente ciertos errores procedentes de la desviación estándar de su medición experimental.

La memoria se comprende en mayor profundidad a la luz de las referencias citadas en la presente memoria. Cada una de estas referencias está incorporada por referencia en su totalidad.

Modos ejemplares de llevar a cabo la invención

Los ejemplos, que pretenden ser puramente ejemplares de la invención y no deberían ser, por tanto, considerados de ningún modo como restrictivos de la misma, también describen y detallan aspectos y realizaciones de la invención tratados anteriormente. Los ejemplos no pretenden representar que los experimentos que se presentan a continuación sean todos ni los únicos experimentos realizados. Se han hecho esfuerzos por garantizar la exactitud de los números usados (por ejemplo, las cantidades, la temperatura, etc.), pero se debería dar cuenta de algunos errores y desviaciones experimentales. A no ser que se indique lo contrario, las partes son partes en peso, el peso molecular es el peso molecular medio en peso, la temperatura está en grados centígrados y la presión es o es casi la atmosférica. La invención se describe en las reivindicaciones. Cualquier aspecto descrito en los ejemplos, pero que no está cubierto por las reivindicaciones no forma parte de la invención, y se proporciona únicamente a modo de ejemplo.

Ejemplo 1

Alineamiento de secuencias de los dominios IgIII parciales y las regiones de los FGFR y las variantes de los FGFR situadas en posición proximal a la membrana

La Fig. 1A muestra un alineamiento de las secuencias de aminoácidos de una parte del dominio IgIII de cada uno de los siete miembros de la familia de los FGFR: FGFR1-IIIb, FGFR1-IIIc, FGFR2-IIIb, FGFR2-IIIc, FGFR3-IIIb, FGFR3-IIIc y FGFR4, usando el programa Clustal W, versión 1.8, del sitio de investigación bioinformática del Laboratorio Europeo de Biología Molecular (EMBL).

La Fig. 1A también ilustra la organización de la proteína de fusión FGFR1-IIIc-Fc parental (SEC ID N.º 4 de nucleótidos; SEC ID N.º 95 proteica) y los correspondientes mutantes. El dominio IgIII está seguido por la porción C-terminal del ECD, que está seguido por la porción Fc de un anticuerpo. El alineamiento marca las ubicaciones de los truncamientos de las variantes de FGFR1-IIIc R1Mut1 (SEC ID N.º 6 de nucleótidos; SEC ID N.º 97 proteica), R1Mut2 (SEC ID N.º 7 de nucleótidos; SEC ID N.º 98 proteica), R1Mut3 (SEC ID N.º 8 de nucleótidos; SEC ID N.º 99 proteica), R1Mut4 (SEC ID N.º 9 de nucleótidos; SEC ID N.º 100 proteica) y R1Mut5 (SEC ID N.º 10 de nucleótidos; SEC ID N.º 101 proteica) y la posición de una porción Fc de un anticuerpo IgG. R1Mut1, R1Mut2, R1Mut3, R1Mut4 y R1Mut5 también tenían los aminoácidos codificantes del ligador “GS” eliminados de entre los dominios de FGFR1-IIIc y Fc.

La Fig. 1B ilustra otras variantes de la FGFR1-IIIc-Fc parental. Todas las variantes mostradas en la Fig. 1B tenían el ligador GS eliminado. La variante R1Mut6 (SEC ID N.º 5 de nucleótidos; SEC ID N.º 96 proteica) sólo tenía el ligador GS eliminado. Otra variante, R1Mut7 (SEC ID N.º 11 de nucleótidos; SEC ID N.º 102 proteica) tenía una eliminación de los residuos de aminoácido PA. La variante R1Mut8 (SEC ID N.º 12 de nucleótidos; SEC ID N.º 103 proteica) tenía una sustitución de aminoácidos P364M, en la que el residuo de prolina estaba sustituido por metionina. La variante R1Mut9 (SEC ID N.º 13 de nucleótidos; SEC ID N.º 104 proteica) tenía una sustitución de aminoácidos M367N, en la que el residuo de metionina estaba sustituido por asparagina. La variante R1Mut10 (SEC ID N.º 44 de nucleótidos; SEC ID N.º 135 proteica) tenía una sustitución de aminoácidos P364G, en la que el residuo de prolina estaba sustituido por glicina.

La Fig. 2 muestra un alineamiento de las secuencias de aminoácidos de una parte del dominio IgIII de cada uno de los siete miembros de la familia de los FGFR, usando el programa Clustal W, versión 1.8, del sitio de investigación bioinformática del EMBL (Laboratorio Europeo de Biología Molecular). La Fig. 2 ilustra la organización de la proteína de fusión FGFR1-IIIc-Fc (SEC ID N.º 65 de nucleótidos; SEC ID N.º 156 proteica) y los correspondientes mutantes. El alineamiento marca las ubicaciones de los truncamientos de las variantes de FGFR4 R4Mut1 (SEC ID N.º 71 de nucleótidos, SEC ID N.º 162 proteica), R4Mut2 (SEC ID N.º 72 de nucleótidos, SEC ID N.º 163 proteica), R4Mut3 (SEC ID N.º 73 de nucleótidos, SEC ID N.º 164 proteica), R4Mut4 (SEC ID N.º 74 de nucleótidos, SEC ID N.º 165 proteica), R4Mut5 (SEC ID N.º 75 de nucleótidos, SEC ID N.º 166 proteica) y R4Mut6 (SEC ID N.º 66 de nucleótidos, SEC ID N.º 157 proteica). La Fig. 2 también indica la posición de una porción Fc de un anticuerpo IgG.

R4Mut1, R4Mut2, R4Mut3, R4Mut4, R4Mut5 y R4Mut6 también tenían los aminoácidos codificantes del ligador “GS” eliminados de entre los dominios de FGFR4 y Fc.

5 Ejemplo 2

Expresión de las proteínas de fusión de FGFR

Se expresaron las proteínas de fusión en células huésped 293-6B usando el vector pTT5 (Biotechnology Research Institute; Montreal, Canadá) transfectado en células 293-6E (Biotechnology Research Institute; Montreal, Canadá), que luego fueron cultivadas para producir las proteínas de fusión. Se construyó un vector de expresión que comprendía el ADNc de FGFR1-IIIc-Fc (SEC ID N.º 4) codificante del dominio extracelular de la FGFR1-IIIc humana (SEC ID N.º 1) de un banco de ADNc de marco de lectura abierto preparado internamente. Se ligó este ADNc por su terminal C mediante el ligador que codificaba los aminoácidos GS con el ADNc que codificaba un fragmento Fc de la cadena pesada de la IgG1 humana (SEC ID N.º 80) para producir un constructo de fusión denominado de aquí en adelante “ADNc de FGFR1-IIIc-Fc” y el producto de la expresión del mismo “proteína FGFR1-IIIc-Fc”. El fragmento Fc también fue obtenido de un banco de ADNc de marco de lectura abierto preparado internamente. Se insertó este constructo de fusión de ADNc en un vector pTT5 mediante técnicas convencionales para producir el vector de expresión FGFR1-IIIc-Fc/pTT5.

Los constructos de expresión para expresar las proteínas de fusión FGFR3-IIIc-Fc (SEC ID N.º 85 de nucleótidos, SEC ID N.º 176 proteica) y FGFR4-Fc en las células huésped 293-6E usando el vector pTT5 se fabricaron de una manera similar a la descrita anteriormente usando los ADNc preparados internamente y las técnicas convencionales. Se fabricaron constructos de expresión similares para expresar variantes de FGFR, tales como R1Mut1, R1Mut2, R1Mut3, R1Mut4, R1Mut5, R1Mut6 (eliminación de GS), R1Mut7 (eliminación de PA), R1Mut8 (P364M), R1Mut9 (M367N), R4Mut1, R4Mut2, R4Mut3, R4Mut4, R4Mut5 y R4Mut6 (eliminación de GS) usando el vector pTT5 a partir de ADNc de FGFR1-IIIc-Fc usando técnicas de PCR y técnicas de mutagénesis convencionales.

Todas las variantes R1Mut1, R1Mut2, R1Mut3, R1Mut4 y R1Mut5, producidas de esta manera, contenían la misma secuencia de aminoácidos que la proteína de fusión FGFR1-IIIc-Fc precursora (SEC ID N.º 95 proteica), a excepción de la eliminación de los aminoácidos GS del ligador y también de ciertos residuos de aminoácido del terminal C del dominio extracelular de FGFR1-IIIc de tipo natural, según lo descrito en el ejemplo 1. R1Mut1 comprendía una secuencia de aminoácidos que acababa con los residuos de aminoácido MTSP inmediatamente anteriores al fragmento Fc. R1Mut2 comprendía una secuencia de aminoácidos que acababa con los residuos de aminoácido RPAV inmediatamente anteriores al fragmento Fc. R1Mut3 comprendía una secuencia de aminoácidos que acababa con los residuos de aminoácido ERPA inmediatamente anteriores al fragmento Fc. R1Mut4 comprendía una secuencia de aminoácidos que acababa con los residuos de aminoácido LEAL inmediatamente anteriores al fragmento Fc. R1Mut5 comprendía una secuencia de aminoácidos que acababa con los residuos de aminoácido AWLT inmediatamente anteriores al fragmento Fc. Todas las variantes R1Mut6, R1Mut7, R1Mut8 y R1Mut9, también producidas de esta manera, contenían la misma secuencia de aminoácidos que la proteína de fusión FGFR1-IIIc-Fc precursora, a excepción de la eliminación del ligador GS.

Las variantes R4Mut1, R4Mut2, R4Mut3, R4Mut4, R4Mut5 y R4Mut6, que fueron descritas en el ejemplo 1, también fueron producidas a partir de células huésped 293-6E usando el vector pTT5 de la manera descrita para FGFR1-IIIc-Fc y las mutantes R1. R4Mut1 comprendía una secuencia de aminoácidos que acababa con los residuos de aminoácido AAPE inmediatamente anteriores al fragmento Fc. R4Mut2 comprendía una secuencia de aminoácidos que acababa con los residuos de aminoácido PTWT inmediatamente anteriores al fragmento Fc. R4Mut3 comprendía una secuencia de aminoácidos que acababa con los residuos de aminoácido LPEE inmediatamente anteriores al fragmento Fc. R4Mut4 comprendía una secuencia de aminoácidos que acababa con los residuos de aminoácido TVLP inmediatamente anteriores al fragmento Fc. R4Mut5 comprendía una secuencia de aminoácidos que acababa con los residuos de aminoácido LTVL inmediatamente anteriores al fragmento Fc. R4Mut6 comprendía una secuencia de aminoácidos que acababa con los residuos de aminoácido RYTD inmediatamente anteriores al fragmento Fc.

La línea celular huésped CHO-S puede, en ciertas realizaciones, producir proteínas recombinantes con rendimientos mayores y/o diferentes patrones de glicosilación que la línea celular huésped 293-6E. Las proteínas de fusión de la invención fueron expresadas en células huésped CHOS con el vector pcDNA3.1 (Invitrogen; Carlsbad, CA). Se transfectaron los vectores de expresión a células huésped CHO-S (Invitrogen; Carlsbad, CA), que se cultivaron para producir las proteínas de fusión. Se subclonó el ADNc de FGFR1-IIIc-Fc en el vector pcDNA3.1 con técnicas de PCR y técnicas de subclonación convencionales. Los constructos de expresión para expresar las proteínas de fusión FGFR3-IIIc-Fc y FGFR4-Fc en las células huésped CHO-S usando el vector pcDNA3.1 se fabricaron de una manera similar a la descrita anteriormente usando técnicas de PCR y técnicas de subclonación convencionales.

Se construyeron constructos de expresión similares para expresar las variantes de FGFR4-Fc R4Mut1, R4Mut2, R4Mut3, R4Mut4, R4Mut5 y R4Mut6 en las células huésped CHO-S usando el vector pcDNA3.1 a partir del ADNc de FGFR4-Fc usando técnicas de PCR y técnicas de subclonación convencionales. También se pueden fabricar vectores de expresión para otras proteínas de fusión FGFR-Fc y variantes de una manera similar, y expresar las proteínas de fusión según lo tratado en la presente memoria usando procedimientos conocidos en la técnica.

La DG44 es una línea celular derivada de la línea celular CHO-S y, en algunas realizaciones, puede producir mayores rendimientos de proteínas recombinante que las células CHO-S. Las proteínas de fusión de la invención se expresaron en células huésped DG44 (Invitrogen; Carlsbad, CA) usando el vector pDEF38 (ICOS Corporation; Bothell, WA) transfectado en células DG44 como las células huésped, que luego fueron cultivadas para producir las proteínas de fusión. Por ejemplo, se subclonó el ADNc de FGFR1-IIIc-Fc en el vector pDEF38 con técnicas de PCR y técnicas de subclonación convencionales.

Se construyó un constructo de expresión similar para expresar la variante de FGFR1-IIIc-Fc R1Mut4 en células huésped DG44, usando el vector pDEF38 con técnicas de PCR y técnicas de subclonación convencionales. También se pueden fabricar vectores de expresión para otras proteínas de fusión FGFR-Fc y variantes, por ejemplo, para FGFR3-IIIc-Fc y FGFR4-Fc, de una manera similar, y expresar las proteínas de fusión según lo tratado en la presente memoria.

Se realizó una expresión a largo plazo de las proteínas de fusión en ratones usando un vector minicircular con los constructos de fusión, según lo descrito en Chen *et al.*, *Hum. Gene Ther.* 16: 126-131 (2005); Rui, E. *et al.*, *Hum. Gene Ther.* 16: 558-570 (2005); y el documento WO 04/020605, usando un vector precursor suministrado por el Dr. Mark Kay de Stanford University (Stanford, CA). Este vector precursor contenía un promotor alfa-antitripsina, un potenciador apoE, un intrón del factor humano IX y una secuencia poli(A) bovina. Se modificó el vector precursor insertando los ADNc de FGFR1-IIIc-Fc, FGFR4-Fc o R1Mut4 como el gen de interés, colocando tal ADNc inmediatamente después del intrón del factor IX humano del vector precursor con técnicas de PCR y de subclonación convencionales. También se pueden fabricar vectores de expresión similares para otras proteínas de fusión FGFR-Fc, incluyendo la FGFR3-IIIc-Fc y las variantes descritas en la presente memoria, y expresar las proteínas de fusión según lo tratado en la presente memoria usando procedimientos conocidos en la técnica.

Ejemplo 3

Expresión transitoria de proteínas de fusión en células 293-6E y en células huésped CHO-S

Se diseñó el vector de expresión FGFR1-IIIc-Fc/pTT5 para proporcionar la expresión transitoria en células huésped 293-6E. Se adaptaron previamente las células 293-6E al cultivo en suspensión libre de suero a medio Free-Style (Invitrogen; Carlsbad, CA). Se transfectaron las células con el vector de expresión mientras estaban en la fase de crecimiento logarítmico (crecimiento en fase log) a una densidad celular de entre 9×10^5 /ml y $1,2 \times 10^6$ /ml.

Para transfectar 500 ml de suspensión celular, primero se elaboró una mezcla de transfección mezclando 500 microgramos (ug) del ADN del vector de expresión en 25 mililitros (ml) de solución salina tamponada con fosfato estéril (PBS) con 1 miligramo (mg) de polietilenimina (a una concentración de aproximadamente 1 mg/ml de solución en agua estéril) en 25 ml de PBS estéril. Se incubó esta mezcla de transfección durante 15 min a temperatura ambiente. Tras la incubación, se añadió la mezcla de transfección a las células 293-6E en crecimiento en fase log para transfectar las células. Después se incubaron las células y la mezcla de transfección a 37°C CO₂ al 5%. Tras 24 h de incubación, se añadió Triptona-NI (Organotechnie S.A.; La Courneuve, Francia; solución al 20% de medio FreeStyle estéril) hasta una concentración final del 0,5% (v/v). Se mantuvo la mezcla a 37°C y CO₂ al 5% durante aproximadamente 6-8 días hasta que las células alcanzaron una densidad de aproximadamente $3-4 \times 10^6$ células/ml y demostraron una viabilidad de más del aproximadamente 80%. Para cosechar la proteína de fusión del medio de cultivo celular, se sedimentaron las células a 400 xg durante 15 min a 4°C y se decantó el sobrenadante, luego se aclararon los sedimentos celulares por centrifugación a 3.315 xg durante 15 min a 4°C. Entonces se purificó el sobrenadante aclarado que contenía la proteína de fusión, según lo descrito más detalladamente a continuación.

Las proteínas de fusión de FGFR FGFR3-IIIc-Fc, FGFR4-Fc y las variantes de fusión de FGFR R1Mut1, R1Mut2, R1Mut3, R1Mut4, R1Mut5, R1Mut6, R1Mut7, R1Mut8 y R1Mut9 se produjeron de manera similar mediante expresión transitoria en células 293-6E en vectores pTT5 construidos según lo descrito en el ejemplo 2. También se pueden generar otras proteínas de fusión FGFR-Fc y variantes de una manera similar y expresarlas en células huésped 293-6E usando los procedimientos tratados en la presente memoria.

Se produjeron rápidamente lotes pequeños (aproximadamente 1-2 mg) de proteína R1Mut4, por ejemplo, para su uso en estudios *in vivo*, a partir de las células CHO-S desarrolladas en suspensión y transfectadas transitoriamente con el constructo de plásmido R1Mut4/pcDNA3.1. En síntesis, se cultivaron células CHO-S en suspensión (Invitrogen; Carlsbad, CA) en medio libre de suero de CD-CHO complementado con L-glutamina y 1 x hipoxantina/timidina (HT) (Invitrogen; Carlsbad, CA). El día anterior a la transfección, se sembraron células CHO-S en un matraz con agitador a una densidad de aproximadamente 5×10^5 /ml y se alcanzó una densidad de aproximadamente 1×10^6 /ml el día de la transfección. Se cosecharon las células y se sedimentaron aproximadamente 1×10^7 células por reacción de transfección mediante centrifugación. Se volvieron a suspender todos los sedimentos celulares en 0,1 ml de solución Nucleofector V y se transfirieron a una cubeta Nucleofector de Amaxa (Amxax; Colonia, Alemania). Se añadieron aproximadamente 5 ug de ADN del plásmido R1Mut4/pcDNA3.1 y se mezclaron con las células CHO-S suspendidas en la cubeta. Entonces se sometieron las células a una electroporación con un Nucleofector de Amaxa en el programa U-024.

También se pueden producir lotes mayores. Por ejemplo, para producir 200 ml, se llevaron a cabo 12 reacciones de transfección y se cultivaron las células electroporadas en medio de CD-CHO (complementado con L-glutamina, 1 x

hipoxantina/timidina (HT) a una densidad de $0,5 \times 10^6$ /ml. Tras seis días, la densidad celular alcanzó aproximadamente $6-7 \times 10^6$ /ml con una viabilidad del aproximadamente 95%. Se cosechó el sobrenadante del cultivo mediante centrifugación y resultó ser adecuado para la purificación. Con este procedimiento, se puede producir un mg de proteína R1Mut4 en aproximadamente una semana a partir de 200 ml de células cultivadas transfectadas transitoriamente.

Las proteínas de fusión de FGFR FGFR1-IIIc-Fc, FGFR3-IIIc-Fc y FGFR4-Fc y las variantes R4Mut1, R4Mut2, R4Mut3, R4Mut4, R4Mut5 y R4Mut6 se produjeron de manera similar mediante la expresión transitoria en células CHO-S en vectores pcDNA3.1 contruidos según lo descrito en el ejemplo 2. También se pueden elaborar otras proteínas de fusión FGFR-Fc y variantes, y expresarlas en células huésped CHO-S usando los procedimientos tratados en la presente memoria.

Ejemplo 4

Desarrollo de líneas celulares para la producción estable de proteínas de fusión en células huésped CHO-S

Se diseñó el vector de expresión FGFR1-IIIc-Fc/pcDNA3.1 para proporcionar la expresión estable en células de mamífero apropiadas, tales como CHO-S. Se transfectó el vector en células CHO-S que contenían el gen dihidrofolato reductasa (DHFR), que fue derivado de células CHO-K1 adherentes mediante la adaptación a cultivo en suspensión libre de suero en medio de CD-CHO (Invitrogen; Carlsbad, CA).

Se llevó a cabo una transfección usando un Nucleofector II de Amaxa (Amaxa; Colonia; Alemania) según las recomendaciones del fabricante. En este procedimiento, se volvieron a suspender 1×10^6 células CHO-S en 300 μ l de solución V de Amaxa (Amaxa; Colonia, Alemania) y se transfectaron a una cubeta de electroporación. Se añadieron aproximadamente 5 μ g de ADN plasmídico que contenía el vector de expresión FGFR1-IIIc-Fc/pcDNA3.1 a las células en la cubeta y se inició la transferencia del ADN usando un programa U-024 de Amaxa en el dispositivo II del Nucleofector de Amaxa. Tras la transferencia del ADN a las células CHO-S, se transfirió la suspensión celular inmediatamente a 1 ml de medio de CD-CHO calentado previamente y luego se incubó a 37°C durante 10 min. Se transfirió entonces la suspensión celular a 10 ml de medio de CD-CHO previamente calentado y se cultivó durante 48 h en un matraz T-75 a 37°C y CO₂ al 5%. El vector pcDNA3.1 portaba el gen de selección de G418 (Invitrogen; Carlsbad, CA). Aproximadamente 48 h después de la transferencia del ADN con FGFR1-IIIc-Fc/pcDNA3.1, se añadió el reactivo de selección G418 (Invitrogen; Carlsbad, CA) hasta una concentración final de 400 μ g/ml. Aproximadamente 2-3 semanas después de introducir la presión selectiva y cuando las células hubieron alcanzado la confluencia, se expandieron en matraces T-225 con medio de selección recién preparado. Entonces se criopreservaron las células hasta su uso.

El medio de crio-conservación contenía medio de CD-CHO al 46,25%, medio de CD-CHO acondicionado al 46,25% (habitualmente sobrenadante del cultivo que estaba siendo crio-conservado) y dimetil-sulfóxido al 7,5% (DM-SO). Se volvieron a suspender aproximadamente $5-10 \times 10^6$ células/vial en 1 ml de medio de crio-conservación y se congelaron lentamente (aproximadamente 1°C/min) a aproximadamente -80°C. Al día siguiente, se transfirieron las células congeladas a N₂ líquido (aproximadamente -190°C). Tras su uso, se descongelaron rápidamente las células, transfiriendo el crio-vial a un baño de agua a 37°C y volviendo a suspender la suspensión de células descongelada en al menos 10 ml de medio de CD-CHO recién preparado. Habitualmente, se recuperaría aproximadamente el 60% de las células y comenzaría la proliferación aproximadamente 24-48 h después de la descongelación.

Tras la crio-conservación y la recuperación, se colocaron las células en placas de 96 pocillos a una densidad de 2 células/pocillo/200 μ l y se cultivaron en medio de CD-CHO a 37°C y CO₂ al 5% durante tres semanas. Se añadió la presión selectiva de G418 (400 μ g/ml) tras reanudarse la proliferación celular. Para identificar los clones de las células transfectadas que expresaban la proteína de fusión FGFR1-IIIc-Fc, se rastreó el sobrenadante del cultivo celular de todos los pocillos mediante transferencia Western. Se detectó FGFR1-IIIc-Fc usando un anticuerpo policlonal específico de Fc gamma de cabra frente a la IgG humana (Jackson Immuno Research; West Grove, PA) conjugado con peroxidasa de rábano picante (HRP).

La FGFR1-IIIc-Fc producida a partir de las células CHO-S transfectadas tenía un mayor peso molecular que la producida a partir de las células 293-6E transfectadas, lo que indica un aumento de la glicosilación en el producto celular de CHO-S. Se transfirieron treinta y un clones celulares de los pocillos que produjeron una banda inmunorreactiva a Fc distinta en la transferencia Western a matraces T-75 con 10 ml de medio de CD-CHO con 400 μ g/ml de G418. Tras dos semanas, se analizaron los sobrenadantes de cada uno de estos cultivos mediante electroforesis en gel de poliacrilamida-SDS y sólo se siguieron analizando aquéllos clones celulares transfectados que produjeron una banda potentemente visible. Se analizaron los 14 clones más de mayor expresión en cuanto a la productividad específica de las células y se clasificaron según los resultados. Se adaptaron los dos clones más productores al cultivo en suspensión durante un período de un mes. Se analizó un total de diez medios de cultivo diferentes respecto a la productividad volumétrica de las proteínas y a la integridad de las proteínas.

También se crearon líneas celulares huésped CHO-S estables que produjeron la proteína de fusión FGFR4-Fc desde al vector de expresión pcDNA3.1 de una manera similar a la descrita anteriormente para FGFR1-IIIc-Fc. También se pueden crear líneas celulares huésped CHO-S estables que produzcan otras proteínas de fusión FGFR-Fc y sus variantes de una manera similar a la descrita en la presente memoria, usando el vector de expresión pcDNA3.1 descrito en el ejemplo 2.

Ejemplo 5

Desarrollo de líneas celulares para la producción estable de proteínas de fusión en células DG44

Se usó el vector de expresión que comprendía R1Mut4/pDEF38 descrito en el ejemplo 2 para transfectar las células DG44 para la producción estable de la proteína de fusión R1Mut4. En este procedimiento, se cultivó la línea celular CHO negativa en DHFR sin transfectar, DG44, en medio libre de suero de CHO-CD (Irvine Scientific; Irvine, CA) complementado con L-glutamina 8 mM, 1 x hipoxantina/timidina (HT; Invitrogen; Carlsbad, CA) y 18 ml/l de Pluronic-68 (Invitrogen; Carlsbad, CA). Se linealizaron primero aproximadamente 50 ug del ADN plasmídico que contenía R1Mut4/pDEF38 mediante la digestión con la enzima de restricción PvuI, luego se precipitaron mediante la adición de etanol, se secaron brevemente al aire y, posteriormente, se volvieron a suspender en 400 ul de agua destilada estéril. Se sembraron células DG44 cultivadas, como células huésped, en un matraz con agitador a una densidad de aproximadamente 4×10^5 /ml el día anterior a la transfección, alcanzándose una densidad de aproximadamente $0,8 \times 10^6$ /ml el día de la transfección. Se cosecharon las células y se sedimentaron aproximadamente 1×10^7 células por unidad de transfección mediante centrifugación.

Se transfectaron las células volviendo a suspender todos los sedimentos celulares en 0,1 ml de solución V Nucleofector y se transfirió la suspensión a una cubeta Nucleofector de Amaxa (Amaxa; Colonia, Alemania). Se añadieron aproximadamente 5 ug del ADN del plásmido linealizado vuelto a suspender y se mezclaron con las células DG44 suspendidas en la cubeta. Entonces se sometieron las células a una electroporación con un dispositivo II del Nucleofector de Amaxa usando el programa U-024. Se cultivaron las células electroporadas en medio de CHO-CD durante dos días y luego se transfirieron a un medio selectivo que comprendía medio libre de suero de CHO-CD complementado con L-glutamina 8 mM, 18 ml/l de Pluronic-68 y suero fetal bovino al 10% sometido a diálisis (SFB; Carlsbad, CA; sin HT). Se cambió este medio selectivo una vez a la semana. Tras aproximadamente 12 días, se añadió 1 ug/ml de factor de crecimiento Long-IGF-I R3 (Sigma; St. Louis, MO) al medio y se continuó el cultivo durante otros cuatro días hasta la confluencia. Se analizaron los sobrenadantes de las mezclas de líneas celulares transfectadas establemente mediante ELISA de tipo sándwich de FGFR1-IIIc-Fc para determinar el título del producto (para más información de este ELISA de tipo sándwich, véase el ejemplo 15). Este procedimiento de transfección generó un nivel de expresión de aproximadamente 21 ug/ml para R1Mut4 de las mezclas de células transfectadas establemente.

También se crearon líneas celulares huésped DG44 estables que produjeron la proteína de fusión FGFR1-IIIc-Fc desde al vector de expresión pDEF38 de una manera similar a la descrita en la presente memoria para R1Mut4. También se pueden crear líneas celulares huésped DG44 estables que produzcan otras proteínas de fusión FGFR-Fc y sus variantes de una manera similar a la descrita en la presente memoria, usando el vector de expresión pDEF38 descrito en el ejemplo 2.

Ejemplo 6

*Análisis de escisión *in vitro* de FGFR1-IIIc-Fc, R1Mut4 y otras variantes de FGFR1-IIIc-Fc durante la producción de cultivos celulares*

Se comparó la resistencia de FGFR1-IIIc-Fc a la escisión *in vitro* durante la expresión transitoria de la proteína con las variantes de FGFR1-IIIc-Fc R1Mut1, R1Mut2, R1Mut3, R1Mut4, R1Mut5, R1Mut6, R1Mut7, R1Mut8 y R1Mut9. Se expresaron todas las proteínas de fusión en células 293-6E mediante la transfección transitoria usando el vector de expresión pTT5 descrito en el ejemplo 2. Se recogieron los sobrenadantes de cada transfectante el día cuatro posterior a la transfección y se separaron aproximadamente 5 ul de cada uno con electroforesis en gel de poliacrilamida-SDS en un gel de acrilamida al 4-12% en condiciones reductoras. Los sobrenadantes procedían de cultivos equiparables en cuanto al número de células, la viabilidad y las condiciones de transfección. Entonces se sondaron las proteínas separadas con anticuerpo frente a Fc humano conjugado con peroxidasa de rábano picante (HRP frente a Fc humano; Jackson ImmunoResearch Laboratories, Inc.; West Grove, PA). Los resultados se muestran en la Fig. 3A, que muestra el fragmento Fc escindido de la FGFR1-IIIc-Fc parental que migró entre aproximadamente 28 y 39 kD. Se aclaró mucho menos producto de Fc cuando al fabricar la proteína de fusión con las variantes de truncamiento R1Mut1, R1Mut2, R1Mut3, R1Mut4 y R1Mut5. Experimentos similares demostraron que las variantes de FGFR1-IIIc-Fc R1Mut6 y R1Mut7 también tuvieron menos escisión *in vitro* durante la expresión transitoria de las proteínas que la proteína de fusión FGFR1-IIIc-Fc parental.

Para comparar la escisión *in vitro* de FGFR1-IIIc-Fc y R1Mut4 producidas a partir de células huésped DG44 transfectadas establemente, se mezclaron los sobrenadantes de cultivos de células productoras de FGFR1-IIIc-Fc y R1Mut4 que tenían una viabilidad celular similar (82,9% para FGFR1-IIIc-Fc y 79,2% para R1Mut4), el mismo período de cultivo (cuatro días), y que tenían densidades celulares similares ($0,95 \times 10^6$ /ml para FGFR1-IIIc-Fc y $0,65 \times 10^6$ /ml para R1Mut4). Se separaron las proteínas recombinantes expresadas sobre gel de electroforesis sobre gel de poliacrilamida Bis-Tris al 4-12% (Bio-Rd; Hercules, CA) y, posteriormente, se transfirieron a una membrana de nitrocelulosa. La molécula intacta, así como el producto del fragmento Fc humano libre escindido, fueron visualizados mediante transferencia Western usando anticuerpo de cabra frente a Fc humano (Jackson ImmunoResearch Laboratories, Inc.; West Grove, PA). En la Fig. 3B, se muestran los resultados. El grupo de la izquierda de la transferencia Western muestra 50 ng, 100 ng y 300 ng de proteína FGFR1-IIIc-Fc purificada producida a partir de células CHO-S. El grupo de

la derecha muestra una comparación de los sobrenadantes de FGFR1-IIIc-Fc y R1Mut4 producidos a partir de células DG44, que revela la presencia de un producto de escisión de Fc de FGFR1-IIIc-Fc, pero poco o nada de producto de escisión de Fc de R1Mut4. Estos resultados indican que R1Mut4 fue más resistente a la proteólisis y que tuvo menos producto escindido durante la producción que su molécula precursora FGFR1-IIIc-Fc.

Se comparó la resistencia de FGFR4-Fc parental a la escisión *in vitro* durante la expresión transitoria de las proteínas con las variantes de FGFR4-Fc R4Mut1, R4Mut2, R4Mut3, R4Mut4, R4Mut5 y R4Mut6 (GS eliminado). Se expresaron todas las proteínas de fusión en células 293-6E mediante la transfección transitoria usando el vector de expresión pTT5 y las técnicas descritos en el ejemplo 2. Se recogieron los sobrenadantes de cada transfectante los días siete y ocho posteriores a la transfección y se separaron aproximadamente 5 ul de cada uno mediante electroforesis en gel de poliacrilamida-SDS en un gel de acrilamida al 4-12% en condiciones reductoras. Los sobrenadantes se obtuvieron de cultivos equiparables en cuanto al número de células, la viabilidad y las condiciones de transfección. Entonces se sondaron las proteínas separadas con anticuerpo frente a Fc humano conjugado con peroxidasa de rábano picante (HRP frente a Fc humano; Jackson ImmunoResearch Laboratories, Inc.; West Grove, PA). En la Fig. 4, se muestran los resultados. El fragmento Fc fue escindido de la FGFR4-Fc parental y migró entre aproximadamente 30 y 43 kD. Se generó mucho menos producto de Fc escindido cuando al fabricar la proteína de fusión con las variantes de truncamiento R4Mut1, R4Mut3 y R4Mut4 en comparación con el constructo parental, R4Mut2, R4Mut5 y R4Mut6.

Ejemplo 7

Purificación de FGFR1-IIIc-Fc

Se purificó la FGFR1-IIIc-Fc expresada a partir de células huésped recombinantes del sobrenadante del cultivo celular usando una combinación de cromatografía de afinidad por la proteína A y una cromatografía de interacción hidrófoba con butilo. Se separaron los componentes de los medios, primero sobre una columna de sefarosa y proteína A, luego sobre una columna de sefarosa y butilo usando el purificador Akta 100 de GE Healthcare (GE Healthcare Bio-Sciences; Piscataway, NJ). Se usó la proteína A-sefarosa 4 Fast Flow (GE Healthcare Bio-Sciences; Piscataway, NJ) como una matriz de afinidad para unirse a la región Fc de la molécula de fusión. Se equilibró la columna con 10 volúmenes de la columna de un tampón estéril de fosfato de potasio 10 mM, NaCl 500 mM, pH 7,0; luego se aplicó el fluido de sobrenadante del cultivo a la columna. Se lavó la columna con ocho volúmenes de la columna de fosfato de potasio 10 mM estéril, tampón de NaCl 500 mM, pH 7,0; luego se eluyó el material unido, incluyendo FGFR1-IIIc-Fc, a una velocidad de 10 ml/min con un gradiente por etapas del tampón de elución (glicina 100 mM, NaCl 500 mM, pH 2,7) usando etapas consecutivas de dos volúmenes de la columna de tampón de elución al 15%, 30%, 45%, 60%, 75% y 90%, seguidos por cinco volúmenes de la columna de tampón de elución al 100%. Se recogieron fracciones de diez ml en tubos que contenían un ml de Tris 1M, pH 7,0 (Ambion; Austin, TX) para neutralizar los eluidos. Se identificaron las fracciones que comprendían FGFR1-IIIc-Fc mediante electroforesis sobre gel y se mezclaron. Se eluyó FGFR1-IIIc-Fc en tampón de elución de resistencia a un gradiente del 30-45%.

Entonces se sometieron los eluidos de la columna de proteína A mezclados que comprendían una carga de FGFR1-IIIc-Fc a una mayor purificación mediante cromatografía de interacción hidrófoba con butilo-sefarosa. Tras la adición de un volumen igual de sulfato de amonio 2,4M al eluido de la columna de proteína A, se aplicó el eluido a una columna de butilo-sefarosa 4 Fast Flow (GE Healthcare Bio-Sciences; Piscataway, NJ) que había sido equilibrada con cinco volúmenes de columna de fosfato de potasio 10 mM estéril, sulfato 1,2M, pH 7,0. Se lavó la columna con cuatro volúmenes de la columna del tampón de equilibrio y se eluyó el material unido a una velocidad de cinco ml/min con un gradiente lineal que comenzó con tampón de equilibrio al 100% y finalizó con tampón de elución al 100% (fosfato de potasio 10 mM, NaCl 30 mM, pH 7,0) en un volumen total de 13 volúmenes de la columna seguidos por cinco volúmenes de la columna más de tampón de elución al 100%. Se recogieron las fracciones (14 ml), se identificaron las que contenían una carga de FGFR1-IIIc-Fc mediante electroforesis sobre gel y se mezclaron. Se eluyó FGFR1-IIIc-Fc con tampón de elución al aproximadamente 20-50%.

Tras la purificación, se comprobaron los niveles de endotoxina mediante el ensayo del lisado de amebocitos de Limulus (LAL) (Cambrex; Walkersville, MD). Cuando los valores resultaron ser mayores de 1 unidad de endotoxina (UE)/mg de proteína FGFR1-IIIc-Fc, se realizó otra purificación mediante cromatografía ETClean Cellufine™ (Chisso Corporation; Tokyo, Japón) siguiendo las instrucciones del fabricante. Se sometió a diálisis FGFR1-IIIc-Fc con PBS y se aplicó a una columna ET Clean Cellufine™ (10 x 0,9 cm (D.I.); 9,6 ml) equilibrada previamente con PBS, y se recogió la proteína flujo a través a un caudal de 0,5 ml/min. Entonces se volvió a analizar la solución final de FGFR1-IIIc-Fc (en PBS sin Ca^{2+} / Mg^{2+}) para confirmar un valor menor o igual a 1 UE/mg de proteína medido mediante el ensayo LAL.

Se usaron estos protocolos de purificación para purificar otras proteínas de fusión FGFR-Fc y sus variantes, tales como FGFR3-IIIc-Fc y R1Mut4. Estos protocolos de purificación también se pueden usar para purificar otras proteínas de fusión FGFR-Fc y sus variantes, y se pueden ajustar usando procedimientos conocidos en la técnica para purificar sustancialmente proteínas de fusión FGFR-Fc, por ejemplo, otras variantes de la proteína de fusión FGFR1-Fc, las proteínas de fusión FGFR2-Fc y sus variantes, las variantes de las proteínas de fusión FGFR3-IIIc-Fc y las proteínas FGFR4-Fc y sus variantes. Por ejemplo, se pueden separar los componentes de los medios sobrenadantes de cultivo celular mediante cromatografía hidrófoba bien antes o después de la etapa de la proteína A. Tanto la cromatografía con

proteína A como la cromatografía hidrófoba pueden tener lugar en una columna, una suspensión u otras realizaciones similares. El tamaño de la columna puede depender de la cantidad de FGFR-Fc que se estima que está presente en el sobrenadante del cultivo celular, por ejemplo, 25 litros de medios sobrenadantes de células CHO con FGFR1-IIIc-Fc produjeron aproximadamente 8 mg/l o 200 mg de FGFR1-IIIc-Fc sustancialmente pura, usando el protocolo anteriormente descrito.

Ejemplo 8

10 *Especificidad y afinidad de la unión de los ligandos con FGFR1-IIIc-Fc, R1Mut4, FGFR3-IIIc-Fc y FGFR4 medidas mediante análisis Biacore*

Se midió la especificidad de la unión de los ligandos FGF con FGFR1-IIIc-Fc, R1Mut4, FGFR3-IIIc-Fc y FGFR4-Fc usando una tecnología de resonancia de plasmones superficiales (SPR) T100 de Biacore® (Biacore; Piscataway, NJ). Las proteínas de fusión FGFR1-IIIc-Fc, R1Mut4 y FGFR4-Fc fueron producidas a partir de células huésped CHO-S según lo descrito en los ejemplos 2, 4 y 5. La proteína de fusión FGFR3-IIIc-Fc fue producida a partir de células huésped 293-6E según lo descrito en los ejemplos 2 y 3. Se ligó covalentemente la proteína A a un chip CM5 según las instrucciones del fabricante y luego se unió la proteína de fusión de FGFR al chip mediante la interacción del dominio Fc con la proteína A. Se colocaron los ligandos FGF en contacto con la proteína de fusión de FGFR, también según las instrucciones del fabricante, en presencia de tampón de HBS-P (Biacore; Piscataway, NJ) complementado con 50 ug/ml de heparina (Sigma; St. Louis, MO).

Todos los ligandos FGF recombinantes fueron obtenidos en R&D Systems (Mineápolis, MN), a excepción de FGF-18, que fue obtenido en Wako Chemicals (Richmond, VA). Se analizaron todos los ligandos FGF a de seis a ocho concentraciones que variaron de 4,5 ng/ml a 10 ug/ml. Los ligandos FGF eran recombinantes y de origen humano, a excepción de FGF8b y FGF-18, que procedían de ratones recombinantes.

Se midió la unión de FGFR1-IIIc-Fc, R1Mut4, FGFR3-IIIc-Fc y FGFR4-Fc con diversos ligandos FGF en tiempo real. La Fig. 29 muestra varias señales de uniones representativas procedentes de los experimentos con FGFR1-IIIc-Fc y R1Mut4, y la tabla 3 que se presenta a continuación muestra las constantes de asociación (k_a), las constantes de disociación (k_d) y las constantes de disociación en equilibrio (K_D) resultantes que fueron determinadas a partir de estos estudios.

Como se resume en la tabla 8-1, la clasificación relativa de la afinidad de unión de los FGF con FGFR1-IIIc-Fc fue de FGF-1 > FGF-18 > FGF-2, FGF-4 > FGF-9, FGF-20 > FGF-5 > FGF-19. La clasificación relativa de la afinidad de unión de los FGF con R1Mut4 fue de FGF-1 > FGF-4, FGF-18 > FGF-2 > FGF20 > FGF-9 > FGF-5 > FGF-19. La clasificación relativa de la afinidad de unión de los FGF con FGFR3-IIIc-Fc fue de FGF-18 > FGF-1 > FGF-9 > FGF-2, FGF-4 > FGF-20 > FGF-5 > FGF-7 > FGF-19. La clasificación relativa de la afinidad de unión de los FGF con FGFR4-Fc fue de FGF-1 > FGF-2.

En otro estudio de unión entre FGFR4-Fc y los diversos FGF, realizado de una manera similar a la descrita anteriormente, las constantes de disociación en equilibrio resultantes y la clasificación relativa de la afinidad de unión de los FGF con FGFR4-Fc fueron: FGF-18 (K_D de $0,4 \times 10^{-9}$ M) > FGF-17 (K_D de $1,0 \times 10^{-9}$ M) = FGF-20 (K_D de $1,2 \times 10^{-9}$ M) > FGF-8 (K_D de $3,9 \times 10^{-9}$ M) = FGF-4 (K_D de $4,6 \times 10^{-9}$ M) > FGF-9 (K_D de $9,8 \times 10^{-9}$ M) = FGF-16 (K_D de $9,7 \times 10^{-9}$ M) > FGF-19 (K_D de $12,3 \times 10^{-9}$ M) > FGF-1 (K_D de $16,3 \times 10^{-9}$ M) > FGF-6 (K_D de $26,2 \times 10^{-9}$ M) > FGF-2 (K_D de $44,2 \times 10^{-9}$ M) > FGF-3 (K_D de $51,8 \times 10^{-9}$ M). FGF-5 no mostró unión en este experimento.

La afinidad de R1Mut4 por todos los ligandos analizados a excepción de FGF-19 fue mayor de la de la molécula de FGFR1-IIIc-Fc precursora. Además, las clasificaciones relativas de las afinidades de los ligandos también fueron diferentes entre R1Mut4 y la molécula de FGFR1-IIIc-Fc parental.

(Tabla pasa a página siguiente)

TABLA 3

Unión de los ligandos con los FGFR en tiempo real

5	FGFR1-IIIc-Fc				R1Mut4		
	Ligando	k _a	k _d	K _D	k _a	k _d	K _D
10	FGF-1	2,00 x 10 ⁶ M	1,99 x 10 ⁻⁴ M	9,95 x 10 ⁻¹¹ M	3,46 x 10 ⁶ M*	1,61 x 10 ⁻⁴ M*	5,07 x 10 ⁻¹¹ M*
	FGF-2	3,75 x 10 ⁵ M	2,31 x 10 ⁻⁴ M	6,17 x 10 ⁻¹⁰ M	4,12 x 10 ⁵ M	1,80 x 10 ⁻⁴ M	4,38 x 10 ⁻¹⁰ M
	FGF-4	7,15 x 10 ⁵ M	4,77 x 10 ⁻⁴ M	6,67 x 10 ⁻¹⁰ M	1,06 x 10 ⁶ M	2,26 x 10 ⁻⁴ M	2,14 x 10 ⁻¹⁰ M
	FGF-5	1,71 x 10 ⁵ M	7,85 x 10 ⁻⁴ M	4,58 x 10 ⁻⁹ M	3,71 x 10 ⁵ M	9,65 x 10 ⁻⁴ M	2,95 x 10 ⁻⁹ M
15	FGF-7	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d
	FGF-9	4,74 x 10 ⁵ M	5,29 x 10 ⁻⁴ M	1,12 x 10 ⁻⁹ M	5,66 x 10 ⁵ M	5,20 x 10 ⁻⁴ M	9,19 x 10 ⁻¹⁰ M
	FGF-18	1,11 x 10 ⁶ M*	4,41 x 10 ⁻⁴ M*	4,18 x 10 ⁻¹⁰ M*	1,06 x 10 ⁶ M*	2,77 x 10 ⁻⁴ M*	2,75 x 10 ⁻¹⁰ M*
	FGF-19	5,63 x 10 ⁴ M	4,43 x 10 ⁻¹ M	7,87 x 10 ⁻⁶ M	n.m.	n.m.	n.m.
20	FGF-20	1,62 x 10 ⁵ M	2,55 x 10 ⁻⁴ M	1,57 x 10 ⁻⁹ M	2,42 x 10 ⁵ M	1,90 x 10 ⁻⁴ M	7,85 x 10 ⁻¹⁰ M
	FGFR3-IIIc-Fc				FGFR4-Fc		
	Ligando	k _a	k _d	K _D	k _a	k _d	K _D
25	FGF-1	2,83 x 10 ⁶ M*	3,31 x 10 ⁻⁴ M*	1,26 x 10 ⁻¹⁰ M*	1,68 x 10 ⁵ M	5,78 x 10 ⁻⁴ M	3,45 x 10 ⁻⁹ M
	FGF-2	3,36 x 10 ⁵ M	1,37 x 10 ⁻³ M	1,06 x 10 ⁻⁹ M	4,16 x 10 ⁵ M	6,73 x 10 ⁻⁴ M	1,62 x 10 ⁻⁸ M
	FGF-4	8,08 x 10 ⁵ M	1,55 x 10 ⁻³ M	1,91 x 10 ⁻⁹ M	n.m.	n.m.	n.m.
30	FGF-5	2,31 x 10 ⁵ M	1,69 x 10 ⁻³ M	9,70 x 10 ⁻⁹ M	n.d.	n.d.	n.d.
	FGF-7	3,19 x 10 ³ M	4,71 x 10 ⁻² M	1,48 x 10 ⁻⁷ M	n.d	n.d	n.d
	FGF-9	4,76 x 10 ⁵ M	4,17 x 10 ⁻⁴ M	5,37 x 10 ⁻¹⁰ M	n.d	n.d	n.d
	FGF-18	5,16 x 10 ⁶ M*	1,80 x 10 ⁻⁴ M*	3,50 x 10 ⁻¹¹ M*	n.d	n.d	n.d
35	FGF-19	5,63 x 10 ⁴ M	4,43 x 10 ⁻¹ M	7,87 x 10 ⁻⁶ M	n.d	n.d	n.d
	FGF-20	1,85 x 10 ⁵ M	4,04 x 10 ⁻⁴ M	2,17 x 10 ⁻⁹ M	n.d	n.d	n.d

* = media de dos medidas independientes

n.d. = no determinado

n.m. = no medible

Ejemplo 9

Especificidad y afinidad de la unión de los ligandos con FGFR4-Fc y mutantes por eliminación de FGFR4-Fc medidas mediante ELISA de competición

Se analizaron la proteína de fusión FGFR4-Fc y sus variantes por eliminación, formadas según lo descrito en los ejemplos 1, 2 y 3, en cuanto a su capacidad para secuestrar los ligandos FGF solubles FGF-1, FGF-2 y FGF-8b, y para inhibir la unión de ligandos con la proteína de fusión FGFR4-Fc con la que se reviste una placa.

En síntesis, se revistieron mitades de pocillos HI BIND con FGFR4-Fc de origen CHO-S a una concentración de 5 $\mu g/ml$ en PBS en un volumen de 25 μl por pocillo durante 1 h a temperatura ambiente. Se bloquearon los pocillos añadiendo 150 μl de BLOTTO por pocillo e incubando durante 2 h a temperatura ambiente. Entonces se lavaron las placas con mitades de los pocillos seis veces con PBS y Tween-20 al 0,05% para eliminar la FGFR1-IIIc-Fc sin unir y el BLOTTO.

Primero se pre-incubaron cantidades variables de la proteína de fusión FGFR4-Fc y las variantes por eliminación, producidas a partir de células CHO-S, o 10 $\mu g/ml$ de la IgG humana de control negativo (Caltag; Burlingame, CA) en placas con fondo en U de 96 pocillos con 60 ng/ml de FGF-1 humano recombinante (de R&D Systems; Mineápolis, MN) en 50 μl durante 30 min a 37°C en un agitador en presencia de 20 $\mu g/ml$ de heparina en 0,1 x BLOTTO en PBS. Entonces se añadieron aproximadamente 40 μl de las proteínas de fusión anteriores preincubadas con FGF-1 a las placas con mitades de pocillos lavadas revestidas con FGFR4-Fc y se incubaron durante 30 min a 37°C con agitación.

Tras la incubación, se lavaron las placas seis veces como antes con PBS y Tween-20 al 0,05% para eliminar cualquier FGF-1 sin unir. Tras el lavado, se añadieron aproximadamente 2 ug/ml de anticuerpo biotinilado policlonal frente al FGF-1 humano (R&D Systems; Mineápolis, MN) en 1 x BLOTTO a cada pocillo de la placa, que luego fue incubada durante 30 min a 37°C con agitación, siguiendo con el lavado como antes para eliminar cualquier anticuerpo frente al FGF-1 sin unir. Se detectó el anticuerpo frente al FGF-1 unido usando ligador de estreptavidina-HRP proporcionado en el equipo ABC (Vector Laboratories; Burlingame, CA) según el protocolo del fabricante. Tras lavar como antes, se añadió solución reconstituida (OPD) (Sigma; St. Louis, MO). Se dejó que continuara la reacción de detección durante 10 a 20 min a temperatura ambiente y se siguió con una lectura de la absorbancia a 450 nm. En la Fig. 5A, se muestran las curvas de unión del ELISA de competición y los valores de CE₅₀ resultantes.

La Fig. 5A mostró que las variantes por eliminación de FGFR4 R4Mut1, R4Mut2, R4Mut3, R4Mut4, R4Mut5 y R4Mut6 tenían afinidades más elevadas por FGF-1 que la FGFR4-Fc parental. Las variantes por eliminación de FGFR4-Fc resultaron tener valores de CE₅₀ de aproximadamente 0,033 ug/ml a aproximadamente 0,057 ug/ml. Por el contrario, la FGFR4-Fc parental resultó tener un valor de CE₅₀ de aproximadamente 0,123 ug/ml. El control negativo de IgG1 humana no inhibió la unión de FGF-1 con la FGFR4-Fc con la que se revistió la placa.

Se realizaron experimentos ELISA de competición similares comparando la capacidad de la proteína de fusión FGFR4-Fc y las variantes por eliminación de FGFR4-Fc, producidas en células huésped CHO-S, para inhibir la unión de FGF-2 humano recombinante (usado a 200 ng/ml) y FGF-8b de ratón recombinante (usado a 200 ng/ml) (todas de R&D Systems; Mineápolis, MN) con FGFR4-Fc derivada de células CHO-S e inmovilizada sobre una placa de análisis.

La Fig. 5B mostró que las variantes por eliminación de FGFR4 R4Mut1, R4Mut2, R4Mut3, R4Mut4 y R4Mut5 tenían afinidades más elevadas por FGF-2 que la FGFR4-Fc parental. Las variantes por eliminación de FGFR4-Fc R4Mut1, R4Mut2, R4Mut3, R4Mut4 y R4Mut5 resultaron tener valores de CE₅₀ de aproximadamente 0,091 ug/ml a aproximadamente 0,457 ug/ml, teniendo R4Mut3 la afinidad más elevada por FGF-2; la CE₅₀ fue de aproximadamente 0,091 ug/ml. Por el contrario, la FGFR4-Fc parental resultó tener un valor de CE₅₀ de más de 10 ug/ml al igual que la variante por eliminación R4Mut6. El control negativo de IgG1 humana no inhibió la unión de FGF-1 con la FGFR4-Fc inmovilizada sobre una placa.

La Fig. 5C mostró que las variantes por eliminación de FGFR4 R4Mut1, R4Mut2, R4Mut3, R4Mut4, R4Mut5 y R4Mut6 resultaron tener afinidades más elevadas por FGF-8b que la FGFR4-Fc parental. Las variantes por eliminación de FGFR4-Fc resultaron tener valores de CE₅₀ de aproximadamente 0,137 ug/ml a aproximadamente 0,209 ug/ml. Por el contrario, la FGFR4-Fc parental resultó tener un valor de CE₅₀ de aproximadamente 0,631 ug/ml. El control negativo de IgG1 humana no inhibió la unión de FGF-1 con la FGFR4-Fc que revestía la placa.

Estos experimentos demostraron que las mutantes por eliminación de FGFR4 R4Mut1, R4Mut2, R4Mut3, R4Mut4 y R4Mut5 resultaron tener una afinidad mayor que la FGFR4-Fc parental en su capacidad por inhibir la unión de FGF-1 (según lo mostrado en la Fig. 5A), FGF-2 (según lo mostrado en la Fig. 5B) y FGF-8b (según lo mostrado en la Fig. 5C) con la FGFR4-Fc inmovilizada sobre la placa.

Ejemplo 10

Afinidad de la unión de los ligandos con mutantes por eliminación de FGFR1-IIIc-Fc medida mediante ELISA directo

Se compararon las proteínas de fusión R1Mut1, R1Mut2, R1Mut3, R1Mut4 y R1Mut5 con la proteína de fusión FGFR1-IIIc-Fc (todas producidas a partir de células huésped 293-6E según lo descrito en el ejemplo 3) en cuanto a su capacidad para unirse con FGF-2 mediante un ensayo ELISA directo de unión a FGF-2. En síntesis, se usó FGF-2 (R&D Systems; Mineápolis, MN) para revestir las mitades de pocillos HI BIND (Becton Dickinson; Franklin Lakes, NJ) diluyendo FGF-2 en PBS a una concentración de 5 ug/ml en un volumen de 25 ul por pocillo e incubando durante 1 h a temperatura ambiente con agitación. Luego se bloquearon los pocillos añadiendo 150 ul de BLOTTO (Pierce Biotechnology; Rockford, IL) a cada pocillo e incubando durante 1 h a temperatura ambiente. Entonces se lavaron las placas seis veces con PBS que comprendía Tween-20 al 0,05% para eliminar el FGF-2 y el BLOTTO, y luego se incubaron los pocillos durante una noche a 4°C con concentraciones variables de FGFR1-IIIc-Fc, R1Mut1, R1Mut2, R1Mut3, R1Mut4, R1Mut5 o IgG humana (como control negativo), en presencia de 10 ug/ml de heparina diluida en 0,1 x BLOTTO en PBS. Se lavaron las placas como antes y luego se incubaron con 25 ul de anticuerpo frente a Fc humano conjugado con HRP a 2,5 ug/ml en BLOTTO durante 1 h a temperatura ambiente en un agitador de placas. Se eliminó entonces el BLOTTO y se volvieron a lavar las placas como antes. Tras el lavado, se incubaron los pocillos con solución reconstituida de OPD (Sigma; San Luis, MO) durante 10 a 20 min a temperatura ambiente y se midió la absorbancia a 450 nm.

Según lo mostrado en la Fig. 6, R1Mut1, R1Mut2, R1Mut3 y R1Mut4, pero no R1Mut5, fueron capaces de unirse a FGF-2, igual o mejor que la FGFR1-IIIc-Fc parental, teniendo R1Mut4 la mayor afinidad aparente de todas las proteínas de fusión analizadas en este experimento. Las mutantes con sitio de escisión por MMP-2 R1Mut7, R1Mut8 y R1Mut9 (todas producidas en células huésped 293-6E usando el vector de expresión pTT5 según lo descrito en el ejemplo 2) también se unieron a FGF-2 con una afinidad similar a la de la FGFR1-IIIc-Fc parental.

Ejemplo 11

Las proteínas de fusión de FGFR inhiben la unión a ligandos de FGFR1-IIIc-Fc

5 Se analizaron las proteínas de fusión FGFR1-IIIc-Fc producidas según lo descrito en los ejemplos 1, 2 y 3, en un análisis ELISA de competición en cuanto a su capacidad para secuestrar los ligandos FGF solubles FGF-1, FGF-2 y FGF-8b, y para inhibir la unión de ligandos con la proteína de fusión FGFR1-IIIc-Fc que revestía una placa.

10 En síntesis, se revistieron mitades de pocillos HI BIND con FGFR1-IIIc-Fc de origen 293-6E a una concentración de 5 ug/ml en PBS en un volumen de 25 ul por pocillo durante 1 h a temperatura ambiente. Se bloquearon los pocillos añadiendo 150 ul de BLOTTO por pocillo e incubando durante 2 h a temperatura ambiente. Entonces se lavaron las placas con las mitades de los pocillos seis veces con PBS y Tween-20 al 0,05% para eliminar la FGFR1-Mc-Fe y el BLOTTO.

15 Primero se pre-incubaron cantidades variables de las proteínas de fusión FGFR1-IIIc-Fc producidas a partir de células 293-6E o células CHO, o 10 ug/ml de la IgG humana de control negativo (Caltag; Burlingame, CA) en placas con fondo en U de 96 pocillos con 200 ng/ml de FGF-2 humano recombinante (de R&D Systems) en 50 ul durante 30 min a 37°C en un agitador en presencia de 20 ug/ml de heparina en 0,1 x BLOTTO en PBS. Entonces se añadieron aproximadamente 40 ul de las proteínas de fusión anteriores preincubadas con FGF-2 a las placas con las mitades de los pocillos lavadas revestidas con FGFR1-IIIc-Fc y se incubaron durante 30 min a 37°C con agitación. Tras la incubación, se lavaron las placas seis veces como antes con PBS y Tween-20 al 0,05% para eliminar cualquier FGF-2 sin unir. Tras el lavado, se añadieron aproximadamente 2 ug/ml de anticuerpo biotinilado policlonal frente al FGF-2 humano (R&D Systems) en 1 x BLOTTO a cada pocillo de la placa, que luego fue incubada durante 30 min a 37°C con agitación, siguiendo con el lavado como antes para eliminar cualquier anticuerpo frente al FGF-2 sin unir. Se detectó el anticuerpo frente al FGF-2 unido usando el ligador de estreptavidina-HRP proporcionado en el equipo ABC (Vector Laboratories; Burlingame, CA) según el protocolo del fabricante. Tras lavar como antes, se añadió solución reconstituida de OPD (Sigma; St. Luis, MO). Se dejó que continuara la reacción de detección durante 10 a 20 min a temperatura ambiente y se siguió con una lectura de la absorbancia a 450 nm.

30 Se realizaron experimentos ELISA de competición similares comparando la capacidad de la proteína de fusión FGFR1-IIIc-Fc y la proteína de fusión R1Mut4, ambas producidas en células huésped DG44, para inhibir la unión del FGF-1 humano recombinante (a una concentración de 60 ng/ml), FGF-2 humano recombinante (a una concentración de 200 ng/ml) y FGF-8b de ratón recombinante (a una concentración de 200 ng/ml) (todos de R&D Systems; Mineápolis, MN) con FGFR1-IIIc-Fc derivada de células 293 e inmovilizadas sobre una placa de análisis. Todos estos experimentos demostraron la equivalencia de las proteínas de fusión R1Mut4 y FGFR1-IIIc-Fc en cuanto a su capacidad para inhibir la unión de FGF-1 (según lo mostrado en la Fig. 7A), FGF-2 (según lo mostrado en la Fig. 7B) y FGF-8b (según lo mostrado en la Fig. 8) con FGFR1-IIIc-Fc inmovilizada en la placa.

40 La FGFR1-IIIc-Fc producida en células huésped DG44 y la FGFR3-IIIc-Fc y FGFR4-Fc producidas en las células huésped 293-6E también inhibieron la unión de los ligandos a la FGFR1-IIIc-Fc producida en las células 293 e inmovilizada sobre una placa de análisis. Un ensayo ELISA de competición realizado según lo descrito anteriormente usó FGF-1 humano recombinante, FGF-2 humano recombinante y FGF-8b de ratón recombinante (todos de R&D Systems; Mineápolis, MN). Se usó IgG humana como control negativo. Los resultados se muestran en las Fig. 9, 10 y 11, que demuestran tanto la eficacia de las proteínas de fusión señuelo en el bloqueo de la unión ligando-receptor como la especificidad de las proteínas de fusión por sus respectivos ligandos.

50 La Fig. 9 mostró que FGFR1-IIIc-Fc, FGFR3-IIIc-Fc y FGFR4-Fc inhibieron la unión de FGF-1 a la FGFR1-IIIc-Fc inmovilizada sobre una placa de análisis. La Fig. 10 mostró que FGFR3-IIIc-Fc y FGFR4-Fc fueron mucho menos eficaces que FGFR1-IIIc-Fc en la inhibición de la unión de FGF-2 con la FGFR1-IIIc-Fc inmovilizada sobre una placa de análisis. La Fig. 11 mostró que FGFR1-IIIc-Fc, FGFR3-IIIc-Fc y FGFR4-Fc fueron similarmente eficaces en la inhibición de la unión de FGF8 con la FGFR1-IIIc-Fc inmovilizada sobre una placa de análisis.

Ejemplo 12

55 *FGFR1-IIIc-Fc inhibió la señalización de fosfo-Erk realizada por FGF-2*

Las proteínas de fusión FGFR1-IIIc-Fc derivadas de células 293-6E o de células CHO fueron aproximadamente igualmente potentes en la inhibición de la señalización biológica realizada por FGF-2. Se sometieron a una tripsinización células L6 transfectedas con FGFR1-IIIc (ETH; Zúrich, Suiza) desarrolladas en un matraz T-175, se lavaron y se sembraron a una concentración de 10.000 células/pocillo en un volumen de 100 ul en medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) complementado con SFB al 0,5% y albúmina de suero bovino al 0,1% (ASB) en placas de fondo plano de 96 pocillos durante 16 h. Se preparó medio de activación que contenía las proteínas de fusión FGFR1-IIIc-Fc o IgG1 humana, a concentraciones de 0,005 a 10 ug/ml, (en DMEM con ASB al 0,1% que contenía 100 ng/ml de FGF-2, 10 ug/ml de heparina) y se incubó durante 30 min a 37°C sobre un agitador de placas. Entonces se expusieron las células L6 a 25 ul del medio de activación/pocillo durante 5 min a 37°C. Luego se lavaron las células una vez con 200 ul de PBS enfriado en hielo y se lisaron con 100 ul de 1 x tampón de lisis enfriado en hielo durante 30 min sobre hielo siguiendo las recomendaciones del fabricante para el equipo de ELISA de tipo sándwich Phospho-p44/42 MAPK

de Pathscan (T202/Y204) (Cell Signaling; Danvers, MA). Al finalizar el período de lisis, se pipetearon los lisados en sentido ascendente y descendente aproximadamente cinco veces mientras se minimizaba la formación de espuma. Se añadieron aproximadamente 80 ul de diluyente de muestra (del equipo de ELISA de tipo sándwich de Pathscan) a cada pocillo de la placa de ELISA con fosfo-ERK, luego se cubrieron con 80 ul del lisado celular y se mezclaron. Se cerró herméticamente la placa con adhesivo plástico, se incubó durante 2 h a 37°C y se lavó seis veces con PBS que contenía Tween-20 al 0,05%. Luego se añadieron 100 ul anticuerpo de detección de fosfo-ERK (del equipo de ELISA de tipo sándwich de Pathscan) a cada pocillo. Se cerró herméticamente la placa con una tapa adhesiva, se incubó durante 1 h a 37°C, se lavó como antes y se añadieron 100 ul anticuerpo secundario ligado a HRP (del equipo de ELISA de tipo sándwich de Pathscan) a cada pocillo. Se volvió a cerrar herméticamente la placa, se incubó durante 30 min a 37°C y luego se lavó como antes. Se añadieron aproximadamente 100 ul de sustrato de TMB (3,3',5,5'-tetrametilbenzidina, del equipo de ELISA de tipo sándwich de Pathscan) a cada pocillo y se incubó la placa durante 30 min a 25°C. Se completó el desarrollo del color añadiendo 100 ul de solución STOP (del equipo de ELISA de tipo sándwich de Pathscan) a cada pocillo y mezclando. Se registró la absorbancia a 450 nm, y se representó según lo mostrado en la Fig. 13.

La fosforilación de Erk, según lo determinado mediante ELISA, fue inhibida de manera similar por la FGFR1-IIIc-Fc producida a partir bien de células 293-6E o CHO. A las dosis más bajas, FGFR1-IIIc-Fc suavizó la activación de Erk y a las dosis más elevadas, evitó la activación realizada por FGF-2. En presencia de 100 ng/ml de FGF-2, los valores de CE_{50} de la FGFR1-IIIc-Fc derivada de las células 293 y de las células CHO fueron de 0,23 ug/ml y 0,29 ug/ml, respectivamente. La IgG1 humana no inhibió la fosforilación de Erk activada con el FGF-2.

Las proteínas de fusión FGFR1-IIIc-Fc y R1Mut4 producidas por células 293-6E inhibieron la fosforilación de Erk con aproximadamente la misma potencia, al contrario de R1Mut5, que no inhibió la fosforilación de Erk. En presencia de 0,10 ug/ml de FGF-2, la CE_{50} de FGFR1-IIIc-Fc fue de 0,18 ug/ml y la CE_{50} de R1Mut4 fue de 0,29 ug/ml. A las dosis más bajas, FGFR1-IIIc-Fc y R1Mut4 suavizaron la activación de Erk y a las dosis más elevadas, ambas evitaron la activación. En la Fig. 12, se muestran los resultados.

Ejemplo 13

FGFR1-IIIc-Fc disminuyó la viabilidad y la proliferación de células cancerosas

Las proteínas de fusión FGFR-Fc de la invención disminuyeron la viabilidad y/o la proliferación de células cancerosas en cultivo, medida con un ensayo luminiscente de viabilidad celular CellTiter-Glo™ según las instrucciones del fabricante (Promega; Madison, WI). En este ensayo, la luminiscencia está relacionada cuantitativamente con el número de células viables.

En las Fig. 13-15, se muestran los efectos de FGFR1-IIIc-Fc sobre las células de cáncer de cerebro de glioblastoma maligno U251 obtenidas en la Colección Americana de Cultivos Tipo (ATCC) (Manassas, VA). El efecto de FGFR1-IIIc-Fc sobre la viabilidad y la proliferación celular dependió de la concentración de FGFR1-IIIc-Fc y de las condiciones de crecimiento de las células. La IgG humana de control negativo (20 ug/ml) no tuvo efecto. El control positivo, TRAIL, disminuyó la viabilidad y la proliferación. El FGF-2 (100 ug/ml) simuló la proliferación y la diferenciación. A las concentraciones celulares más bajas analizadas, el FGF-2 no suavizó la inhibición inducida por 20 ug/ml de FGFR1-IIIc-Fc.

Se desarrollaron células U251 en DMEM con L-glutamina 4 mM ajustada para que contuviera 1,5 gramos por litro (g/l) de bicarbonato de sodio y 4,5 g/l de glucosa, SFB desactivada con calor al 10% con 100 unidades/ml de penicilina y 100 ug/ml de estreptomina (pen-strep, Invitrogen; Carlsbad, CA) en matraces T-150 hasta que alcanzaron una confluencia del 70% al 90%. Se trataron las células con 10 ml por matraz de solución de tripsina al 0,25% en solución salina equilibrada de Hank (Invitrogen; Carlsbad, CA) a temperatura ambiente durante 3 min a 37°C y se mezcló la suspensión de células y tripsina con 40 ml de SFB al 0,1% enfriado con hielo en DMEM. Se sedimentaron las células a 900 xg durante 5 min a temperatura ambiente. Se repitió esta etapa de lavado con 50 ml de SFB al 0,1% enfriado con hielo en DMEM y se volvieron a suspender células en 5 ml de SFB al 0,1% enfriado con hielo en DMEM.

Se colocaron en placas las células U251 resuspendidas en un volumen de 150 ul por pocillo en placas de plástico para cultivo de tejidos de fondo plano de 96 pocillos (Nunc; Rochester, NY) en presencia de 20 ug/ml de heparina de mucosa intestinal porcina (Sigma; St. Luis, MO). Se colocaron las células en placas a tres condiciones de cultivo: (1) una concentración de 1.000 células por pocillo en presencia de SFB al 10% en DMEM con pen-strep; (2) una concentración de 5.000 células por pocillo en presencia de SFB al 1,0% en DMEM con pen-strep; (3) una concentración de 10.000 células por pocillo en presencia de SFB al 0,1% en DMEM con pen-strep. Se trataron las células con proteína FGFR1-IIIc-Fc o una proteína control en cuatro pocillos por duplicado por proteína y se incubaron durante cinco días en una incubadora humidificada a 37°C con CO₂ al 5%. La proteína FGFR1-IIIc-Fc fue producida a partir de células 293-6E y sustancialmente purificada según lo descrito en los ejemplos 2 y 7. Se trataron las células con FGFR1-IIIc-Fc a una concentración de 20 ug/ml, 4 ug/ml o 0,8 ug/ml. Las proteínas control incluían 20 ug/ml de IgG humana purificada sometida a diálisis frente a PBS para eliminar el conservante y luego esterilizada mediante filtración (Caltag; Burlingame, CA) como control negativo, 100 ng/ml de FGF-2 (R&D Systems; Mineápolis, MN), usados bien solos o en combinación con 20 ug/ml de FGFR1-IIIc-Fc como control positivo; y 10 ng/ml de TRAIL (ligando APO2/ligando inductor de la apoptosis relacionado con el factor de necrosis tumoral) (R&D Systems; Mineápolis, MN) usado como control positivo.

Entonces se determinó la viabilidad celular usando el equipo de ensayo luminiscente de viabilidad celular CellTiter-Glo™ (Promega; Madison WI), según las instrucciones del fabricante. En síntesis, se añadieron 100 ul/pocillo de reactivo CellTiter-Glo™ reconstituido a las células y se incubaron durante 10 min en la oscuridad. Se mezclaron los contenidos de los pocillos pipeteando y se transfirieron 100 ul de cada pocillo a placas de 96 pocillos blancas opacas (Corning; Acton, MA). Se leyó el resultado luminiscente de cada pocillo usando un tiempo de registro de 0,6 segundos por pocillo, y se representaron las unidades de luminiscencia relativas medias (ULR) de los cuatro duplicados junto con sus desviaciones estándar.

Como se muestra en la Fig. 13, la FGFR1-IIIc-Fc a cada una de las tres concentraciones analizadas redujo la viabilidad y la proliferación de las células de glioblastoma maligno U251 cultivadas a una concentración de 1.000 células por pocillo en SFB al 10%. Las células sin tratar mostraron una ULR de aproximadamente 480. Las células tratadas con 20 ug/ml, 4 ug/ml y 0,8 ug/ml de FGFR1-IIIc-Fc mostraron una URL de aproximadamente 380, 400 y 400, respectivamente. La IgG humana no inhibió la viabilidad ni la proliferación, mostrando una ULR de aproximadamente 500. FGF-2 solo aumentó la viabilidad y la proliferación, mostrando una ULR de aproximadamente 600. La combinación de FGF-2 con 20 ug/ml de FGFR1-IIIc-Fc redujo la viabilidad y la proliferación celular, mostrando una ULR de aproximadamente 400. El tratamiento con TRAIL resultó en una inhibición casi completa con una ULR de aproximadamente 10.

Como se muestra en la Fig. 14, la FGFR1-IIIc-Fc a cada una de las tres concentraciones analizadas redujo la viabilidad y la proliferación de las células de glioblastoma maligno U251 cultivadas a una concentración de 5.000 células por pocillo en SFB al 1,0%. Las células sin tratar mostraron una ULR de aproximadamente 360. Las células tratadas con 20 ug/ml, 4 ug/ml y 0,8 ug/ml de FGFR1-IIIc-Fc mostraron una URL de aproximadamente 60, 140 y 200, respectivamente. La IgG humana no inhibió la viabilidad ni la proliferación, mostrando una ULR de aproximadamente 400. FGF-2 solo mostró una ULR de aproximadamente 320. La combinación de FGF-2 con 20 ug/ml de FGFR1-IIIc-Fc redujo la viabilidad y la proliferación celular, mostrando una ULR de aproximadamente 90. El tratamiento con TRAIL resultó en una inhibición casi completa.

Como se muestra en la Fig. 15, la FGFR1-IIIc-Fc redujo la viabilidad y la proliferación de las células de glioblastoma maligno U251 cultivadas colocadas en placas a una concentración de 10.000 células por pocillo en SFB al 0,1%. Estas condiciones de crecimiento generaron más variabilidad entre los pocillos, pero la Fig. 15 demuestra que FGFR1-IIIc-Fc inhibió la viabilidad y la proliferación de las células U251 de una manera similar a la descrita en la Fig. 13 y la Fig. 14.

Se analizó el efecto de FGFR1-IIIc-Fc sobre la viabilidad y la proliferación de las células cancerosas procedentes de líneas celulares cancerosas correspondientes de diversos tipos de tumores sólidos obtenidas en la ATCC (Manassas, VA) o en el NCI (Bethesda, MD) usando el análisis luminiscente de viabilidad de celular CellTiter-Glo™. Las células se desarrollaron hasta una confluencia del aproximadamente 70% al 90% en matraces T-150 usando los medios de crecimiento recomendados para cada línea celular. Las células se cosecharon y se trataron de una manera similar a la descrita anteriormente para las células U251. Se colocaron las células en las placas a una densidad de 1.000 células por pocillo en presencia de SFB al 10% en DMEM, 5.000 células por pocillo en presencia de SFB al 1,0% en DMEM o 10.000 células por pocillo en presencia de SFB al 0,1% en DMEM; con 20 ug/ml de FGFR1-IIIc-Fc como agente de prueba o 20 ug/ml de IgG humana como control negativo.

Las líneas celulares cancerosas analizadas incluyeron MDA-MB-435 (mama), MCF7 (mama), MDA-MB-231 (mama), T47D (mama), A549 (pulmón), NCI-H522 (pulmón), NCI-H460 (pulmón), NCI-H23 (pulmón), NCI-H226 (pulmón), U118 (cerebro), U87114 (cerebro), U251 (cerebro), SF268 (cerebro), WT11 (cerebro), DU145 (próstata), PC-3 (próstata), COLO 205 (colon) Caki-1 (riñón), SKMEL-2 (piel) y SK-OV-3 (ovario). En la Fig. 18, se muestran los resultados. De las 20 líneas celulares cancerosas analizadas, ocho fueron susceptibles a la inhibición por FGFR1-IIIc-Fc en una o más de las condiciones de crecimiento analizadas. Las ocho líneas celulares susceptibles fueron A549 (pulmón), NCI-H522 (pulmón), NCI-H226 (pulmón), U118 (cerebro), U251 (cerebro), SF268 (cerebro), WT11 (cerebro) y Caki-1 (riñón).

Tanto FGFR1-IIIc-Fc como FGFR4-Fc inhibieron la viabilidad y la proliferación de células de carcinoma pulmonar A549, medido mediante análisis luminiscente de viabilidad celular CellTiter-Glo™. Las proteínas FGFR1-IIIc-Fc y FGFR4-Fc analizadas fueron producidas en células 293-6E mediante transfección transitoria, y purificadas según lo descrito en los ejemplos 2 y 7. Se analizó el efecto de FGFR1-IIIc-Fc y FGFR4-Fc en células A549 usando un protocolo similar al descrito anteriormente para las células U251. Se sembraron las células A549 en cuatro pocillos por duplicado a una densidad de 25.000 células por pocillo en un volumen de 150 ul en placas de 96 pocillos de fondo plano en presencia de 24 ug/ml de heparina de mucosa intestinal porcina (Sigma; San Luis, MO)) en DMEM con SFB al 0,1% con pen-strep. Se cultivaron las células A549 en presencia de concentraciones de proteína FGFR1-IIIc-Fc o proteína FGFR4-Fc que variaron de aproximadamente 0,0000095 ug/ml a aproximadamente 10 ug/ml en diluciones en serie por cuatro durante cinco días a 37°C en CO₂ al 5%. Se usó IgG humana (10 ug/ml) como control negativo. Como se muestra en la Fig. 17, la viabilidad y la proliferación celular fueron expresadas como un porcentaje de la inhibición (ULR media sin tratamiento-ULR media de muestra)/(ULR media sin tratamiento) x 100. Las barras de error muestran un % de error (desviación estándar de la muestra/ULR media de la muestra) x 100.

A las concentraciones más altas analizadas, FGFR1-IIIc-Fc inhibió la viabilidad y la proliferación de células A549 hasta aproximadamente el 40%, en comparación con el control de IgG. La CI₅₀ de FGFR1-IIIc-Fc fue de aproxima-

damente 9,4 ng/ml, equivalente a 0,11 nanomolar (nM). A las concentraciones más altas analizadas, FGFR4-IIIc-Fc también inhibió la viabilidad y la proliferación de células A549 hasta aproximadamente el 40%, en comparación con el control de IgG. La CI_{50} de FGFR4-Fc fue de aproximadamente 100 ng/ml, equivalente a 1,2 nM; esto es superior a la observada para FGFR1-IIIc-Fc, lo que refleja una mayor potencia de FGFR1-IIIc-Fc en comparación con FGFR4-Fc en la inhibición de la viabilidad y la proliferación de células A549.

Ejemplo 14

10 *Las proteínas de fusión de FGFR-Fc disminuyeron la viabilidad y la proliferación de células cancerosas*

Se analizaron FGFR1-IIIb-Fc, FGFR1-IIIc-Fc, FGFR2-IIIb-Fc, FGFR2-IIIc-Fc, FGFR3-IIIb-Fc, FGFR3-IIIc-Fc y FGFR4-Fc en cuanto a la capacidad para inhibir la viabilidad y/o la proliferación de seis líneas celulares cancerosas diferentes. Las siete proteínas de fusión analizadas en este análisis fueron adquiridas comercialmente (R&D Systems). Las líneas celulares cancerosas incluían A549 (pulmón), U118 (cerebro), U251 (cerebro), SF268 (cerebro), T47D (mama) y Caki-1 (riñón).

Los resultados obtenidos en los análisis descritos en el ejemplo 13 proporcionaron la base para determinar el número de células cancerosas colocadas en la placa por pocillo y la concentración del SFB en sus medios. Por ejemplo, las células de carcinoma pulmonar A549 fueron colocadas en placas a 25.000 células por pocillo en 150 μ l de DMEM con SFB al 0,1% y pen-strep en un formato de 96 pocillos. Se trataron con diluciones en serie por duplicado de FGFR1-IIIc-Fc, FGFR2-IIIc-Fc, FGFR3-IIIc-Fc o FGFR4-Fc que variaban de aproximadamente 0,078125 μ g/ml a aproximadamente 5,0 μ g/ml. Se usó IgG humana como control negativo, según lo descrito en el ejemplo 11. El tratamiento de cada proteína de fusión se realizó en pocillos por triplicado y cada punto de datos representa una media de tres pocillos. Tras cinco días de tratamiento, se analizó la viabilidad celular de las células A549 con el análisis luminiscente de viabilidad celular CellTiter-Glo™ según lo descrito anteriormente. Los resultados se muestran en la Fig. 18 e indican que la inhibición de las células A549 por parte de la proteína de fusión FGFR-Fc dependió de la dosis, alcanzando hasta aproximadamente el 42% a las concentraciones más elevadas analizadas (5 μ g/ml). Las potencias de las proteínas de fusión fueron clasificadas como FGFR1-IIIc-Fc = FGFR2-IIIc-Fc > FGFR3-IIIc-Fc = FGFR1-IIIb-Fc > FGFR2-IIIb-Fc = FGFR4-Fc > FGFR3-IIIb-Fc > IgG humana.

Se realizaron experimentos similares para analizar los efectos de las proteínas de fusión FGFR-Fc sobre la viabilidad y la proliferación con las líneas celulares cancerosas U118 (Fig. 8B), U251 (Fig. 18C), SF268 (Fig. 18D), T47D (Fig. 18E) y Caki-1 (Fig. 18F). Los protocolos fueron similares a aquéllos descritos anteriormente, incluyendo el uso de IgG humana como control negativo. Todas las líneas celulares cancerosas analizadas fueron inhibidas por una o más de las siete proteínas de fusión FGFR-Fc. Los resultados se resumen en la Fig. 19.

La mutante de FGFR1-IIIc-Fc R1Mut4, pero no R1Mut5, inhibió la viabilidad y la proliferación de las líneas celulares cancerosas A549 y U251 (Fig. 18G). El protocolo de análisis fue similar al descrito anteriormente. Se trataron las células con diluciones en serie por triplicado de FGFR1-IIIc-Fc, R1Mut4, R1Mut5 o IgG humana a concentraciones que variaron de aproximadamente 0,00457 μ g/ml a aproximadamente 10 μ g/ml. FGFR1-IIIc-Fc, R1Mut4 y R1Mut5 fueron expresadas en células 293-6E usando el vector pTT5 según lo descrito en el ejemplo 2, y purificadas según lo descrito en el ejemplo 7. El tratamiento de cada proteína de fusión se realizó en pocillos por triplicado. Tras cinco días de tratamiento, se analizó la viabilidad de las células A549 y las células U251 con el análisis luminiscente de viabilidad celular CellTiter-Glo™. Cada punto de datos representa una media de tres pocillos. En la Fig. 18G, se muestran los resultados. Las células A549 fueron inhibidas hasta un grado similar (de aproximadamente 40 ULR a 20 ULR) tanto por FGFR1-IIIc-Fc como por R1Mut4 a todas las dosis analizadas. Las células U251 también fueron inhibidas hasta un grado similar por FGFR1-IIIc-Fc y por R1Mut4. Mostraron una dependencia de la dosis a las concentraciones analizadas, sin que se observara inhibición a la dosis más baja y observándose la inhibición máxima (de aproximadamente 100 ULR a 30 ULR) a la dosis más elevada.

Ejemplo 15

55 *Expresión sostenida de FGFR1-IIIc-Fc en ratones in vivo*

Se analizó el efecto de la expresión sostenida de la proteína de fusión FGFR1-IIIc-Fc humana en modelos animales, por ejemplo, en modelos de tumores de animales, usando el procedimiento de la inyección hidrodinámica en la vena de la cola para expresar FGFR1-IIIc-Fc en ratones. Se inyectó ADN de vector “minicircular” desnudo codificante de la proteína de fusión FGFR1-IIIc-Fc en ratones hembra C57/B16 de tres meses de edad (Charles River Laboratory; Hollister, CA). Este vector “minicircular” contenía ADNc de FGFR1-IIIc-Fc y fue generado según lo descrito en el ejemplo 2. La inyección a los animales se realizó en las venas de las colas usando el procedimiento de la inyección hidrodinámica en la vena de la cola, según lo publicado en Lin, F. *et al.*, *Gene Therapy* 6: 1258-1266 (1999) y la patente estadounidense n.º 6.627.616, a una concentración de ADN de aproximadamente 15 μ g/ml en solución salina. Se inyectaron aproximadamente 2 ml de la composición de ADN en 5-8 segundos en cada ratón. Se inyectó a tres ratones ADN minicircular que contenía el ADNc de FGFR1-IIIc-Fc y a otros tres ratones se inyectó solución salina como control. Se obtuvieron muestras de suero con un volumen de aproximadamente 50 μ l de cortes realizados en la vena de la cola los días 2, 9, 16, 24, 30, 37 y 44 posteriores a la inyección. Se analizó la concentración de la proteína FGFR1-IIIc-Fc en las muestras de suero mediante ELISA directo, y se analizó la actividad de unión a los ligandos de

FGFR1-IIIc-Fc en los sueros de ratón mediante ELISA de competición por FGF-2. Ambos procedimientos ELISA se describen más detalladamente a continuación.

Se desarrolló un ELISA directo de tipo sándwich para detectar la FGFR1-IIIc-Fc, y se usó para detectar la FGFR1-IIIc-Fc en el suero de los ratones inyectados. En síntesis, se revistieron mitades de pocillos de placas HI-BIND (Corning; Acton, MA) con anticuerpo frente a FGFR1 humano (QED Bioscience, San Diego, CA) diluido en PBS a una concentración de 3 ug/ml durante 1 h a temperatura ambiente o durante una noche a 4°C; entonces se bloquearon los pocillos con tampón de bloqueo (BLOTTO diluido hasta un 3% en PBS) durante 2-5 h a temperatura ambiente. Se lavaron las placas con PBS que contenía Tween-20 al 0,05% y se añadieron 50 ul de suero de ratón de cada uno de los animales de prueba diluido en 0,6 x BLOTTO, respectivamente a cada pocillo y se incubaron durante 2 h a temperatura ambiente. Luego se lavaron las placas como antes y se incubaron con 50 ul/pocillo de anticuerpo de cabra frente a Fc humano AffiPure conjugado con peroxidasa (Jackson Immune-Research Laboratories; West Grove, PA) diluido a 1:3000 en tampón de bloqueo durante 60 min a temperatura ambiente. Se lavaron las placas como antes y se incubaron los pocillos durante 10 a 20 min con solución reconstituida de OPD (Sigma; San Luis, MO) a temperatura ambiente y se determinó la absorbancia a 450 nm.

En la Fig. 20, se muestran los resultados, y demuestran la cantidad de proteína de fusión FGFR1-IIIc-Fc de los sueros de cada uno de los tres ratones inyectados en los días posteriores a la inyección del ADNc codificante de la proteína de fusión. Los ratones que recibieron una inyección de solución salina mostraron niveles no detectables de la proteína de fusión. La expresión de FGFR1-IIIc-Fc en el suero permaneció elevada durante al menos 44 días después de la transfección en el ratón más expresador. Se detectó FGFR1-IIIc-Fc a aproximadamente 10 ug/ml el día 2, aproximadamente 100 ug/ml el día 9, aproximadamente 80 ug/ml el día 16, aproximadamente 50 ug/ml el día 24 y aproximadamente 35 ug/ml los días 30 a 44 en este ratón. Los otros dos ratones que recibieron ADNc de FGFR1-IIIc-Fc mostraron niveles inferiores, aunque detectables, de la proteína de fusión. Este estudio demostró la posibilidad de conseguir la expresión elevada y sostenida de una proteína de fusión FGFR1-IIIc-Fc humana en ratones tras la inyección hidrodinámica en la vena de la cola del ADNc y la posibilidad de usar estos animales para controlar el tratamiento con esta proteína de fusión.

Un ELISA de competición por FGF-2 demostró que las proteínas de fusión FGFR1-IIIc-Fc expresadas en estos animales eran funcionales. La FGFR1-IIIc-Fc de los sueros de los animales que recibieron la inyección del ADNc anteriormente descrito fue capaz de unirse y secuestrar a un ligando conocido (por ejemplo, a FGF-2). En síntesis, se pretrató suero de ratones inyectados con ADNc de FGFR1-IIIc-Fc con FGF-2, y la cantidad de del FGF-2 libre que quedó en el suero pretratado sirvió para mediar la capacidad de la proteína de fusión FGFR1-IIIc-Fc expresada para unirse a su ligando. La cantidad de FGF-2 libre se midió mediante la capacidad del suero pretratado para unirse a FGFR1-IIIc inmovilizada sobre una placa de análisis.

Se pretrató el suero de los ratones inyectados con FGF-2. En síntesis, se diluyó el suero a 1/500, 1/100 y 1/20 con 0,1 x BLOTTO (diluido a 1:10 en PBS) y se añadió a placas con fondo en U de 96 pocillos (Nunc; Rochester, NY) con 200 ng/ml de FGF-2 humano recombinante (R&D Systems; Mineápolis, MN) en un volumen de 50 ul durante 30 min a 37°C en un agitador en presencia de 20 ug/ml de heparina. El pretratamiento del suero con FGF-2 secuestró el FGF-2 hasta el grado de que el FGFR1-IIIc-Fc en el suero fue capaz de unirse a su ligando FGF-2.

Entonces se incubó el suero pretratado con placas de análisis revestidas con FGFR1-IIIc-Fc y se midió la unión del FGF-2 libre en el suero. Un nivel elevado de unión de FGF-2 libre indica que la FGFR1-IIIc-Fc en circulación no fue capaz de unirse a su ligando FGF-2, y un nivel bajo de unión de FGF-2 libre indica que la FGFR1-IIIc-Fc expresada en el suero de los ratones inyectados pudo unirse a su ligando FGF-2.

Se revistieron mitades de pocillos HI-BIND (Corning; Acton, MA) con FGFR1-IIIc-Fc procedente de células huésped 293-6E a una concentración de 5 ug/ml en PBS en un volumen de 25 ul por pocillo durante 1 h a temperatura ambiente. Se bloquearon los pocillos añadiendo 150 ul de BLOTTO por pocillo durante 2 h a temperatura ambiente. Entonces se lavaron las placas con las mitades de los pocillos revestidas con PBS que contenía Tween-20 al 0,05%. Luego se incubaron las placas con las mitades de los pocillos revestidas y lavadas con 40 ul del suero pretratado durante 30 min a 37°C con agitación. Se lavaron las placas como antes con PBS que contenía Tween-20 al 0,05%. Se añadieron 2 ug/ml de anticuerpo policlonal frente al FGF-2 biotinilado (R&D Systems; Mineápolis, MN) en BLOTTO a cada pocillo y se incubaron durante 30 min a 37°C con agitación. Se volvieron a lavar las placas como antes y se detectó el anticuerpo unido con el equipo ABC según el protocolo del fabricante. Tras el último lavado con PBS que contenía Tween-20 al 0,05%, se añadió solución reconstituida de OPD (Sigma; San Luis, MO) a cada pocillo y se incubaron durante 10-20 min a temperatura ambiente, para determinar la absorbancia de los pocillos a 450 nm.

En la Fig. 21, se muestran los resultados de dos ratones control inyectados con solución salina y dos ratones experimentales inyectados con ADNc de FGFR1-IIIc-Fc. Los sueros pretratados del ratón 1 control y del ratón 2 control mostraron una inhibición escasa o nula de la unión de FGF-2 a las placas revestidas con FGFR1-Fc. Los sueros pretratados del ratón 3 y el ratón 4, que expresaron FGFR1-IIIc-Fc, secuestraron a FGF-2 de un modo dependiente de la dosis, observándose el nivel más elevado de inhibición con los sueros más concentrados (dilución a 1/20). La Fig. 21 también muestra la curva estándar de la FGFR1-IIIc-Fc purificada usada para calcular la cantidad de FGFR1-IIIc-Fc en circulación en los ratones inyectados. El suero del ratón experimental 4 resultó tener el equivalente funcional de 64 ug/ml de la FGFR1-IIIc-Fc y el suero del ratón experimental 3 resultó tener el equivalente funcional de 45 ug/ml de FGFR1-IIIc-Fc en suero.

Ejemplo 16

Expresión in vivo de R1Mut4 por transfección hidrodinámica

5 Se realizó un experimento similar al descrito en el ejemplo 15 mediante la transfección hidrodinámica de ADNc de R1Mut4 en ratones usando el vector minicircular descrito en el ejemplo 2. Se inyectó ADNc de vector “minicircular” desnudo codificante de R1Mut4 en ratones CB17 SCID de cuatro meses de edad (Charles River Laboratory; Hollister, CA). Se inyectaron aproximadamente 2 ml del ADN a una concentración de 20 µg/ml en 5 a 8 segundos a cada uno de los cuatro ratones control y de los cuatro ratones experimentales tratados con R1Mut4. Se recogieron muestras de suero el día 2 y el día 7. Se analizó la concentración de R1Mut4 en las muestras de suero mediante ELISA directo (véase el ejemplo 15), ELISA de competición por FGF-2 (véase el ejemplo 15) y sondado mediante transferencia Western.

15 En la Fig. 22, se muestran los resultados del análisis ELISA directo. M1-M4 representan los sueros de cuatro ratones experimentales inyectados con R1Mut4. El ratón 1 expresó aproximadamente 14.000 ug/ml de R1Mut4 el día 2 y aproximadamente 22.000 ug/ml de R1Mut4 el día 7; el ratón 2 expresó aproximadamente 23.000 ug/ml de R1Mut4 el día 2 y aproximadamente 17.000 ug/ml de R1Mut4 el día 7; el ratón 3 expresó aproximadamente 14.000 ug/ml de R1Mut4 el día 2 y aproximadamente 15.000 ug/ml de R1Mut4 el día 7; y el ratón 4 expresó aproximadamente 5.000 ug/ml de R1Mut4 el día 2 y aproximadamente 5.000 ug/ml de R1Mut4 el día 7. De este modo, la concentración de la proteína de fusión R1Mut4 en los sueros de los ratones varió de aproximadamente 5 mg/ml a aproximadamente 22,5 mg/ml, medida mediante ELISA directo. Se encontraron resultados similares usando el ELISA de competición por FGF-2 y las técnicas de sondado por transferencia Western. Estos resultados demostraron una expresión sistémica elevada y sostenida de R1Mut4 realizada por animales inyectados usando el procedimiento hidrodinámico similar al observado con FGFR1-IIIc-Fc.

Ejemplo 17

Comparación in vivo de la proteína de fusión FGFR1-IIIc-Fc producida por células huésped 293-6E y CHO-S

30 Como se muestra en el ejemplo 5, la FGFR1-IIIc-Fc expresada por células huésped CHO-S mostró una estabilidad *in vitro* superior en comparación con la FGFR1-IIIc-Fc expresada por las células huésped 293-6E. Para determinar si la FGFR1-IIIc-Fc expresada por células huésped CHO-S también mostró un perfil de estabilidad *in vivo* superior en comparación con la FGFR1-IIIc-Fc expresada por las células huésped 293-6E, se inyectó proteína FGFR1-IIIc-Fc de ambas fuentes a los ratones y se realizó la comparación en el transcurso de 72 horas mediante transferencia Western.

40 Se inyectó a ratones C57BL6 en la vena de la cola una dosis de 3 mg/kilogramo (kg) de proteína FGFR1-III-Fc purificada de células huésped bien CHO-S o 293-6E, según lo descrito en los ejemplos 7 y 15. Se obtuvo sangre retro-orbitalmente a los 5 min, 30 min, 24 h, 48 h y 72 h después de la inyección y se heparinizó. Se separó el suero (100 µl) de cada ratón inyectado y de un ratón control sin inyectar sobre geles reductores de poliacrilamida al 4-12% mediante electroforesis en gel de poliacrilamida-SDS, se transfirieron sobre membranas de nitrocelulosa y se sondaron con anticuerpo frente a Fc humano conjugado con HRP (HRP frente a Fc humano) (Jackson ImmunoResearch Laboratories, Inc.; West Grove, PA).

45 La FGFR1-IIIc-Fc purificada de las células 293-6E e inyectada en los ratones fue degradada rápidamente *in vivo* y no se pudo detectar mediante transferencia Western a las 24 h después de la inyección. La FGFR1-IIIc-Fc expresada de las células CHO-S fue más estable *in vivo*, siendo fácilmente detectable en el suero incluso a las 72 h de realizar la inyección. Este estudio demostró que la FGFR1-IIIc-Fc derivada de células huésped CHO-S tuvo una vida media en suero mayor que el material derivado de la célula huésped 293-6E.

50 La FGFR1-IIIc-Fc también demostró diferentes propiedades electroforéticas al ser expresada por células 293-6E en comparación con células CHO-S. La FGFR1-IIIc-Fc producida por células CHO-S tuvo un peso molecular aparente de aproximadamente 90 kDa sobre los geles reductores de electroforesis en gel de poliacrilamida-SDS y migró hasta una posición 3-4 kDa superior que la FGFR1-IIIc-Fc producida mediante células 293-6B. Además, el aspecto de la FGFR1-IIIc-Fc derivada de CHO-S fue más compacto que la banda de gel más difusa de la FGFR1-IIIc-Fc derivada de las células huésped 293-6E.

Ejemplo 18

Inhibición in vivo del crecimiento tumoral por FGFR1-IIIc-Fc y R1Mut4

60 Se pueden usar modelos de xenoinjertos del crecimiento tumoral para medir las propiedades inhibitoras *in vivo* de agentes terapéuticos contra el cáncer. Las células tumorales de riñón humano Caki-1 (ATCC; Manassas, VA) forman tumores cuando son inyectadas en ratones scid/scid CB17 (CB17SCID) con una inmunodeficiencia combinada grave. El tratamiento con FGFR1-IIIc-Fc o con R1Mut4 tras la inyección de las células tumorales disminuyó el tamaño de los tumores que se formaron en los ratones.

El tratamiento de los ratones con FGFR1-IIIc-Fc mediante una transfección hidrodinámica en la vena de la cola tras la inyección de las células tumorales Caki-1 redujo el volumen de los tumores que se formaron en los ratones, en comparación con los animales a los que se transfirió solución salina. Se implantaron subcutáneamente $1,5 \times 10^7$ células Caki-1 en un volumen de $200 \mu\text{l}$ a ratones CB17SCID hembra de nueve semanas de edad (Charles River Laboratory).

El día 5 después de la implantación, se administró ADNc de FGFR1-IIIc-Fc “minicircular” a una concentración de $7,5 \mu\text{g}/\text{ml}$ mediante una transfección hidrodinámica en la vena de la cola a 13 animales, según lo descrito en el ejemplo 15. Se inyectaron dos ml de la composición de ADNc de FGFR1-IIIc-Fc que comprendía $15 \mu\text{g}$ de ADNc de FGFR1-IIIc-Fc en la vena de la cola a los 5-8 segundos. Se inyectó solución salina a 13 ratones control. Se midieron los tumores resultantes con un calibrador los días 20, 25, 29, 36, 46, 57 y 64. Se calculó el volumen tumoral (mm^3) mediante la fórmula $(\pi/6) \cdot L^2 \cdot W$, en la que L (mm) indicaba la longitud y W (mm) indicaba la anchura del tumor. Los resultados mostrados en la Fig. 25 demostraron que la expresión de FGFR1-IIIc-Fc inhibió el crecimiento de tumores de Caki-1 en aproximadamente del 25% al 50% en los puntos temporales medidos en comparación con los controles tratados con solución salina.

La FGFR1-IIIc-Fc recombinante también redujo el volumen de los tumores de Caki-1 en ratones. Se expresó FGFR1-IIIc-Fc mediante células huésped CHO-S y se purificó según lo descrito en el ejemplo 7. Se inyectaron a cuarenta y ocho ratones CB17SGID subcutáneamente en el costado $1,5 \times 10^7$ células Caki-1 tumorales humanas en un vehículo de PBS con un volumen de inyección de $200 \mu\text{l}$ y se asignaron a uno de cuatro grupos de tratamiento. El grupo 1 (n = 12) recibió sólo solución salina; el grupo 2 (n = 11) recibió 1 mg/kg de FGFR1-IIIc-Fc; el grupo 3 (n = 12) recibió 5 mg/kg de FGFR1-IIIc-Fc; y el grupo 4 (n = 13) recibió 15 mg/kg de FGFR1-IIIc-Fc. El tratamiento con solución salina o con FGFR1-IIIc-Fc comenzó el día uno después de la inyección de los tumores y fue administrado dos veces a la semana mediante inyección de la dosis apropiada de FGFR1-IIIc-Fc en la vena de la cola en un volumen de $200 \mu\text{l}$ con vehículo de solución salina. Los ratones del grupo 1 control recibieron sólo inyecciones de vehículo de PBS.

Se midió la longitud y la anchura de cada tumor resultante de la inyección de las células Caki-1 con un calibrador y se calculó el volumen tumoral usando la ecuación $\text{volumen} = (\pi/6) \cdot L^2 \cdot W$, según lo descrito anteriormente. Las mediciones se realizaron en siete puntos temporales entre el día 14 y el día 57 posteriores a la inyección de células Caki-1. En la Fig. 26A, se muestran los resultados. FGFR1-IIIc-Fc inhibió el crecimiento de los tumores inducidos por células Caki-1 en aproximadamente el 50% el día 57. Las tres dosis de FGFR1-IIIc-Fc inhibieron el crecimiento hasta aproximadamente el mismo grado.

También se repitió el experimento anterior usando un intervalo de dosis inferior diferente de FGFR1-IIIc-Fc y una sola dosis de R1Mut4. La proteína FGFR1-IIIc-Fc fue producida en células huésped CHO-S y la proteína R1Mut4 fue producida en células huésped DG44, y las proteínas fueron purificadas según lo descrito en el ejemplo 7.

Se inyectaron a noventa ratones CB17SCID subcutáneamente en el costado $1,5 \times 10^7$ células Caki-1 tumorales humanas en un vehículo de PBS con un volumen de inyección de $200 \mu\text{l}$ y se asignaron a uno de seis grupos de tratamiento. El grupo 1 (n = 15) recibió sólo solución salina; el grupo 2 (n = 15) recibió 5 mg/kg de FGFR1-IIIc-Fc; el grupo 3 (n = 14) recibió 1 mg/kg de FGFR1-IIIc-Fc; el grupo 4 (n = 14) recibió $0,3 \text{ mg/kg}$ de FGFR1-IIIc-Fc; el grupo 5 (n = 15) recibió $0,1 \text{ mg/kg}$ de FGFR1-IIIc-Fc y el grupo 6 (n = 17) recibió 5 mg/kg de R1Mut4. El tratamiento con solución salina, con FGFR1-IIIc-Fc o con R1Mut4 comenzó el día uno después de la inyección de los tumores y fue administrado dos veces a la semana mediante inyección de la dosis apropiada de FGFR1-IIIc-Fc en la vena de la cola en un volumen de $200 \mu\text{l}$ con vehículo de solución salina. Los ratones del grupo 1 control recibieron sólo inyecciones de vehículo de PBS.

Se midió la longitud y la anchura de cada tumor resultante de la inyección de las células Caki-1 con un calibrador y se calculó el volumen tumoral usando la ecuación $\text{volumen} = (\pi/6) \cdot L^2 \cdot W$, según lo descrito anteriormente. Las mediciones se realizaron en tres puntos temporales entre el día 14 y el día 27 posteriores a la inyección de células Caki-1. En la Fig. 30B, se muestran los resultados. Las dosis administradas dos veces a la semana de 5 mg/ml de FGFR1-IIIc-Fc o R1Mut4 inhibieron el crecimiento de los tumores inducidos por células Caki-1 en aproximadamente el 50% el día 27. Esto demostró que la proteína de fusión R1Mut4 fue similarmente potente en evitar el crecimiento de las células tumorales *in vivo* que la molécula de FGFR1-IIIc-Fc parental. Este experimento también demostró que las dosis de FGFR1-IIIc-Fc tan bajas como de $0,3 \text{ mg/ml}$, pero no de $0,1 \text{ mg/ml}$, inhibieron el crecimiento de las células tumorales en un modelo animal de xenoinjerto.

Ejemplo 19

Sialilación y glicosilación de FGFR1-IIIc-Fc mediante células 293-6E y CHO-S

Para investigar los factores responsables de las diferencias en la estabilidad de la FGFR1-IIIc-Fc expresada por células 293-6E y por células CHO-S, se comparó el contenido de ácido siálico de las dos proteínas de fusión. La FGFR1-IIIc-Fc producida por células 293-6E resultó tener un patrón de sialilación diferente al de la FGFR1-IIIc-Fc producida por las células CHO-S.

Se analizaron la FGFR1-IIIc-Fc expresada por células huésped 293-6E, la FGFR1-IIIc-Fc expresada por células huésped CHO-S y la R1Mut4 expresada por células huésped CHO-S en cuanto a su contenido de ácido siálico me-

diante cromatografía de intercambio aniónico a pH elevado con detección amperométrica pulsada (HPAEC-PAD) en la Universidad de California de San Diego. En síntesis, se trató la proteína con HOAc 2M a 80°C durante 3 h. Se recogieron los ácidos siálicos de las muestras mediante ultra-filtración a través de una membrana NMWCO 3.000 y se eluyeron de una columna HPAEC-PAD PA-1 CarboPac de Dionex (Dionex; Sunnyvale, CA) con un gradiente de acetato de sodio separando las dos formas comunes de ácidos siálicos de mamífero, el ácido N-acetilneuramínico (Neu5Ac) y el ácido N-glicolilneuramínico (Neu5Gc).

Como se muestra en la tabla 4 que figura a continuación, la FGFR1-IIIc-Fc producida a partir de células huésped 293-6E, y la FGFR1-IIIc-Fc y R1Mut4 producidas a partir de células huésped CHO-S son sialinizadas de manera diferente con niveles más elevados de ambos tipos de ácido siálico, Neu5Ac y Neu5Gc, presentes en las proteínas derivadas de células CHO-S. El mayor contenido de ácido siálico de la FGFR1-IIIc-Fc derivada de CHO-S puede ser el responsable, completamente o en parte, de las diferencias observadas en el peso molecular y en la estabilidad *in vivo*.

TABLA 4

Análisis del ácido siálico de FGFR1-IIIc-Fc y R1Mut4

Muestra	nMoles/mg de proteína		Moles/mol
	NEU5Gc	Neu5Ac	
1111			
FGFR1-IIIc-Fc (de 293)	0,05	66,8	4,37
FGFR1-IIIc-Fc (de CHO)	0,73	190,82	12,47
R1Mut4 (de CHO)	2,52	117,96	7,71

La FGFR1-IIIc-Fc expresada a partir de células 293-6E expresó predominantemente glicanos neutrales (asialo-glicanos). Por el contrario, la FGFR1-IIIc-Fc expresada a partir de células CHO expresó predominantemente glicanos sialilados cargados negativamente (aproximadamente el 86% de sus carbohidratos). Los glicanos cargados negativamente de la FGFR1-IIIc-Fc expresada a partir de células huésped 293-6E fueron principalmente monosialilados, mientras que los glicanos cargados negativamente de la FGFR1-IIIc-Fc expresada por células huésped CHO-S comprendían glicanos mono-, di-, tri- y tetra-sialilados, comprendiendo los glicanos tetra-sialilados el componente principal. Estos resultados sugieren que las diferencias en los niveles de sialilación entre la FGFR1-IIIc-Fc procedente de células 293 y la procedente de células CHO-S podrían ser las responsables de las diferencias en la estabilidad *in vivo* entre las dos proteínas, como se muestra en el ejemplo 18.

Ejemplo 20

Estudios farmacodinámicos de FGFR1-IIIc-Fc en ratones

Los estudios farmacodinámicos de FGFR1-IIIc-Fc en ratones C57B16 muestran que la proteína de fusión está presente en el suero durante aproximadamente 25 días después de la inyección y que conserva su actividad de unión a FGF-2 durante aproximadamente 14 días. Los estudios fueron realizados mediante la inyección a los ratones con una dosis fija de FGFR1-IIIc-Fc recombinante expresada mediante células CHO-S. Se inyectaron 200 µl de solución de proteína FGFR1-IIIc-Fc a una dosis final de 15 mg/kg a ratones C57/B16 hembra de nueve semanas de edad (Charles River Laboratory). Se recogieron muestras de suero (100 µl) retro-orbitalmente a los 30 min, 5 h y los días 2, 3, 4, 5, 7, 14 y 25 de la inyección; se examinaron cuatro ratones en cada punto temporal. Se analizó la concentración de FGFR1-IIIc-Fc en las muestras de suero tanto mediante ELISA directo como mediante ELISA de competición por FGF-2, según lo descrito en el ejemplo 15.

En la Fig. 28, se muestran los resultados del ELISA directo de FGFR1-IIIc-Fc. La concentración de FGFR1-IIIc-Fc fue de aproximadamente 62 µg/ml a los 30 min, de 27 µg/ml a las 5 h, de 21 µg/ml el día 1, de 19 µg/ml el día 2, de 18 µg/ml el día 3, de 17 µg/ml el día 4, de 18 µg/ml el día 5, de 18 µg/ml el día 7, de 10 µg/ml el día 14 y de aproximadamente 2 µg/ml el día 25. Este resultado mostró que la proteína FGFR1-IIIc-Fc recombinante era estable en ratones y que fue detectable al menos hasta el día 25 después de la inyección.

En la Fig. 25, se muestran los resultados del ELISA de competición por FGF-2, que mide la capacidad de unión a FGF-2 de la FGFR1-IIIc-Fc del suero. Se diluyeron los sueros en serie y se midió la cantidad de unión de la FGFR1-IIIc-Fc en el suero con FGF-2 (0,2 µg/ml). Como se muestra en la Fig. 25, la unión a FGF-2 de la FGFR1-IIIc-Fc del suero de los ratones inyectados disminuyó con el tiempo, como se puede observar por el desplazamiento hacia

la derecha de las curvas de unión. La capacidad de unión a FGF-2 fue aproximadamente paralela a las cantidades de FGFR1-IIIc-Fc medidas mediante ELISA directo. La actividad de unión a FGF-2 permaneció detectable por la FGFR1-IIIc-Fc en los sueros de ratón el día 14, pero para el día 25, el ELISA de competición no pudo detectar la actividad de unión a FGF-2 en las cantidades de suero de ratón que fueron analizadas.

Ejemplo 21

Estudios farmacodinámicos de R1Mut4 en ratones

Los estudios farmacodinámicos de R1Mut4 en ratones C57 muestran que R1Mut4 tiene aproximadamente la misma estabilidad *in vivo* que FGFR1-IIIc-Fc. Se inyectó subcutáneamente una dosis de 10 mg/kg de FGFR1-IIIc-Fc o de R1Mut4 en 200 μ l de vehículo de solución salina a ratones C57 (Charles River Laboratory) a los 2-3 meses de edad. Ambas FGFR1-IIIc-Fc y R1Mut4 fueron preparadas mediante la expresión en un vector pcDNA3.1 en células CHO-S, según lo descrito en el ejemplo 2. Se obtuvieron muestras de suero (200 μ l) a las 4 h, los 3 días y los 7 días después de la inyección. Se analizaron las concentraciones de las proteínas FGFR1-IIIc-Fc y R1Mut4 en las muestras de suero mediante transferencia Western, según lo descrito en el ejemplo 5, y los resultados se muestran en la Fig. 31. Cuatro horas después de la inyección, los ratones tratados con FGFR1-IIIc-Fc y R1Mut4 mostraron aproximadamente la misma cantidad de reactividad con el anticuerpo frente a Fc, de aproximadamente 6,3 ng o más, determinada mediante la comparación con los patrones de las cantidades conocidas de la FGFR1-IIIc-Fc preparada a partir de células CHO-S y mostrados en el grupo de la derecha. El día 3, la cantidad de proteína presente en el suero de todos los animales había descendido hasta aproximadamente 3,1 ng o más, según lo determinado mediante la comparación con los patrones. El día 7, la cantidad de proteína presente en el suero de todos los animales había descendido hasta aproximadamente 1,6 ng o más. Estos resultados demostraron que las proteínas FGFR1-IIIc-Fc y R1Mut4 recombinantes tuvieron una estabilidad similar *in vivo*.

Ejemplo 22

Sobre-expresión de FGFR1, FGFR3 y FGFR4 en tejidos cancerosos en comparación con tejidos normales

El análisis y la clasificación de los datos de expresión que residen en la base de datos oncológica de marca registrada de GeneLogic (Gaithersburg, MD) de la presente memoria identificaron cánceres que sobre-expresaron FGFR1, FGFR3 y FGFR4 en comparación con los correspondientes tejidos normales. Estos cánceres son dianas terapéuticas para las proteínas de fusión de FGFR de la invención. La base de datos de GeneLogic fue generada mediante la hibridación de los chips de microalineamiento U133 de Affymetrix (Santa Clara, CA) con los ARNc derivados de más de 3.000 muestras de tejidos malignos y con los ARNc derivados de más de 4.500 muestras de tejidos normales. El chip de microalineamiento U133 de Affymetrix contiene sondas correspondientes a FGFR1, sondas correspondientes a FGFR3 y sondas correspondientes a FGFR4.

Los datos derivados de todas las muestras de tejidos malignos y de todas las muestras de tejidos normales fueron separados en conjuntos de datos correspondientes a cada tipo de cáncer y a sus correspondientes tejidos normales. En la base de datos, se representan más de 75 tipos de cáncer distintos. Se consideró que los tipos de cáncer con los conjuntos de datos que contienen muestras que expresan más del valor de expresión medio de FGFR1 en el conjunto de datos de los correspondientes tejidos normales, más del valor medio de expresión de FGFR3 en el conjunto de datos de los correspondientes tejidos normales y más del valor medio de expresión de FGFR4 en el conjunto de datos de los correspondientes tejidos normales sobre-expresan FGFR1, sobre-expresan FGFR3 o sobre-expresan FGFR4, respectivamente. Se calculó la proporción de muestras del conjunto de datos para cualquier tipo de cáncer dado que sobre-expresó FGF-1, FGFR3 o FGFR4 como un porcentaje del número total de muestras de ese conjunto de datos, y se muestra en la tabla 5.

TABLA 5

Sobre-expresión de FGFR1, FGFR2 y FGFR4 en tejidos malignos

Tipo de cáncer	Porcentaje de muestras de tejido maligno que sobre-expresan FGFR1, FGFR3 o FGFR4		
	FGFR1	FGFR3	FGFR4
<i>Leucemia</i>			
Leucemia linfoblástica aguda de células B	100		
Leucemia mielomonocítica crónica	100		

ES 2 336 832 T3

TABLA 5 (continuación)

Tipo de cáncer	Porcentaje de muestras de tejido maligno que sobre-expresan FGFR1, FGFR3 o FGFR4		
	FGFR1	FGFR3	FGFR1
Leucemia linfocítica crónica	100		
Leucemia mieloide crónica	75		
<i>Linfoma</i>			
Tumor de Burkitt de zona extranodal		7	
Enfermedad de Hodgkin de nódulos linfáticos	6		
Linfoma maligno de zona extranodal	12		
Linfoma maligno, de tipo no Hodgkin	16		1
<i>Mieloma</i>			
Plasmacitoma	50		
<i>Sarcoma</i>			
Neoplasma maligno de hueso	83	35	3
Neoplasma maligno de corazón			100
Neoplasma maligno de tejidos blandos	37	15	7
<i>Neurológico</i>			
Neoplasma maligno de cerebro	89	21	
<i>Mama</i>			
Neoplasma maligno de mama femenina	16	24	13
Neoplasma maligno de mama masculina		25	
<i>Tracto digestivo/ Gastrointestinal</i>			
Neoplasma maligno de ampolla de Vater	50	25	
Neoplasma maligno de apéndice	50		
Neoplasma maligno de colon	30	17	45

ES 2 336 832 T3

TABLA 5 (continuación)

Tipo de cáncer	Porcentaje de muestras de tejido maligno que sobre-expresan FGFR1, FGFR3 o FGFR4		
	FGFR1	FGFR3	FGFR1
Neoplasma maligno de duodeno	63	18	36
Neoplasma maligno de esófago	22	18	55
Neoplasma maligno de vesícula biliar		66	33
Neoplasma maligno de hígado	32	55	52
Neoplasma maligno de páncreas	11	28	14
Neoplasma maligno del peritoneo	35		
Neoplasma maligno de recto	26	14	59
Neoplasma maligno de intestino delgado	69	30	7
Neoplasma maligno de estómago	30	14	28
<i>Cánceres endocrinos</i>			
Neoplasma maligno de glándula suprarrenal	50		100
Neoplasma maligno de islotes de Langerhans	9	45	45
Neoplasma maligno de glándula tiroidea	43	3	
<i>Ojo</i>			
Neoplasma maligno de Ojo	50		
<i>Genitourinario</i>			
Neoplasma maligno de vejiga	8	56	
Neoplasma maligno de riñón	77	5	27
Neoplasma maligno de próstata	11	23	
Neoplasma maligno de testículos	80	100	38
Neoplasma maligno de uréter		100	

ES 2 336 832 T3

TABLA 5 (continuación)

Tipo de cáncer	Porcentaje de muestras de tejido maligno que sobre-expresan FGFR1, FGFR3 o FGFR4		
	FGFR1	FGFR3	FGFR1
<i>Ginecológico</i>			
Neoplasma maligno del cuello del útero	26	52	
Neoplasma maligno de miometrio	100		
Neoplasma maligno de ovario	16	13	6
Neoplasma maligno de útero	60	20	
Neoplasma maligno de endometrio	69	16	7
Neoplasma maligno de placenta	100		
Neoplasma maligno de vulva	5	5	
<i>Cabeza y cuello</i>			
Neoplasma maligno de laringe	36	26	
Neoplasma maligno de glándula salival principal	66		
Neoplasma maligno de cavidad nasal	100		
Neoplasma maligno de cavidad oral	20	60	
Neoplasma maligno de glándula parótida	27	18	9
Neoplasma maligno de lengua	71	14	
Neoplasma maligno de amígdala		100	
<i>Respiratorio/torácico</i>			
Neoplasma maligno de pulmón	28	35	4
Neoplasma maligno de timo	50		
Neoplasma maligno de tráquea	100		
<i>Piel</i>			
Neoplasma maligno de Piel	22	16	1

FGFR1 fue sobre-expresado en leucemia, incluyendo leucemia linfoblástica aguda de células B, leucemia mielomonocítica crónica, leucemia linfocítica crónica y leucemia mieloide crónica; en linfoma, incluyendo linfoma de Hodgkin, linfoma de no Hodgkin y linfoma extranodal; en mieloma, incluyendo plasmacitoma; en sarcoma, incluyendo neoplasmas malignos de hueso y tejidos blandos; en cáncer neurológico, incluyendo neoplasmas malignos del cerebro; en cáncer de mama, incluyendo neoplasmas malignos de mama femenina; en cáncer del tracto digestivo/gastrointestinal, incluyendo neoplasmas malignos de ampolla de Vater, apéndice, colon, duodeno, esófago, hígado, páncreas, peritoneo, recto, intestino delgado y estómago; en cáncer endocrino, incluyendo neoplasmas malignos de glándula suprarrenal, islotes de Langerhans y glándula tiroidea; en cáncer ocular, incluyendo neoplasmas malignos del ojo; en cáncer genitourinario, incluyendo neoplasmas malignos de vejiga, riñón, próstata y testículos; en cáncer ginecológico, incluyendo neoplasmas malignos de cuello uterino, miometrio, ovario, útero, endometrio, placenta y vulva; en cáncer de cabeza y cuello, incluyendo neoplasmas malignos de laringe, glándula salival, cavidad nasal, cavidad oral, glándula parótida y lengua; en cáncer respiratorio/torácico, incluyendo neoplasmas malignos de pulmón, timo y tráquea; y en cáncer de piel, incluyendo neoplasmas malignos de la piel (tabla 5).

FGFR3 fue sobre-expresado en linfoma, incluyendo linfoma de Burkitt; en sarcoma, incluyendo neoplasmas malignos de hueso y tejidos blandos; en cáncer neurológico, incluyendo neoplasmas malignos de cerebro; en cáncer de mama, incluyendo neoplasmas malignos de mama femenina y mama masculina; en cáncer del tracto digestivo/gastrointestinal, incluyendo neoplasmas malignos de ampolla de Vater, colon, duodeno, esófago, vesícula biliar, hígado, páncreas, recto, intestino delgado y estómago; en cáncer endocrino, incluyendo neoplasmas malignos de islotes de Langerhans y glándula tiroidea; en cáncer genitourinario, incluyendo neoplasmas malignos de vejiga, riñón, próstata, testículos y uréter; en cáncer ginecológico, incluyendo neoplasmas malignos de cuello uterino, ovario, útero, endometrio y vulva; en cáncer de cabeza y cuello, incluyendo neoplasmas malignos de laringe, cavidad oral, glándula parótida, lengua y amígdala; en cáncer respiratorio/torácico, incluyendo neoplasmas malignos de pulmón; y en cáncer de piel, incluyendo neoplasmas malignos de piel (tabla 5).

FGFR4 fue sobre-expresado en linfoma, incluyendo linfoma de no Hodgkin; en sarcoma, incluyendo neoplasmas malignos de hueso, corazón y tejidos blandos; en cáncer de mama, incluyendo neoplasmas malignos de mama femenina; en cáncer del tracto digestivo/gastrointestinal, incluyendo neoplasmas malignos de colon, duodeno, esófago, vesícula biliar, hígado, páncreas, recto, intestino delgado y estómago; en cáncer endocrino, incluyendo neoplasmas malignos de glándula suprarrenal e islotes de Langerhans; en cáncer genitourinario, incluyendo neoplasmas malignos de riñón y testículos; en cáncer ginecológico, incluyendo neoplasmas malignos de ovario y endometrio; en cáncer de cabeza y cuello, incluyendo neoplasmas malignos de glándula parótida; en cáncer respiratorio/torácico, incluyendo neoplasmas malignos de pulmón; y en cáncer de piel, incluyendo neoplasmas malignos de piel (tabla 5).

La tabla 4 identifica los tumores que sobre-expresaron más de un FGFR, por ejemplo, el linfoma maligno, el de tipo de no Hodgkin, sobre-expresó FGFR1 y FGFR4; el neoplasma maligno de hueso, tejidos blandos, mama femenina, colon, duodeno, esófago, hígado, recto, intestino delgado, estómago, islotes de Langerhans, riñón, testículos, ovario, endometrio, glándula parótida, pulmón y piel sobre-expresaron FGFR1, FGFR3 y FGFR4; el neoplasma maligno de cerebro, ampolla de Vater, glándula tiroidea, vejiga, próstata, cuello uterino, útero, vulva, laringe, cavidad oral y lengua sobre-expresaron FGFR1 y FGFR3; y el neoplasma maligno de vesícula biliar sobre-expresó FGFR3 y FGFR4.

Nuestro análisis indicó que FGFR1 y FGFR3 y/o FGFR4 fueron sobre-expresados a menudo en cáncer. Esta sobre-expresión implica rutas de señalización de FGF activas en el mantenimiento de la viabilidad y la capacidad proliferativa de los tumores afectados. Se llegó a la conclusión de que el bloqueo de estas rutas de señalización en los tumores afectados, tal como con receptores señuelo como las proteínas de fusión FGFR1-Fc, FGFR3-Fc y FGFR4-Fc, o sus variantes, reducirán la viabilidad y la capacidad proliferativa de estos tumores.

Ejemplo 23

Sobre-expresión de FGF-1, FGF-2, FGF-4 y FGF-5 en tejidos cancerosos en comparación con tejidos normales

Se realizó un análisis de la base de datos GeneLogic (Gaithersburg, MD) para la expresión de FGF-1, FGF-2, FGF-4 y FGF-5 en tipos de tejidos cancerosos y en los correspondientes tipos de tejidos normales, esencialmente según lo descrito en el ejemplo 22. El chip de microalineamiento U133 de Affymetrix contiene sondas correspondientes a FGF-1, FGF-2, FGF-4 y FGF-5. Se calculó la proporción de muestras del conjunto de datos de cualquier tipo de cáncer dado que sobre-expresó FGF-1, FGF-2, FGF-4 o FGF-5 como un porcentaje del número total de muestras de ese conjunto de datos, y se muestra en la tabla 6. Los cánceres que sobre-expresaron FGF-1, FGF-2, FGF-4 y FGF-5 en comparación con los correspondientes tejidos normales son dianas terapéuticas para las proteínas de fusión de FGFR de la invención.

ES 2 336 832 T3

TABLA 6

Sobre-expresión de FGF1, FGF2, FGF4 y FGF-5 en tejidos malignos

Tipo de cáncer	Porcentaje de muestras de tejido maligno que sobre-expresan FGF-1, FGF-2, FGF-4 o FGF-5			
	FGF-1	FGF-2	FGF-4	FGF-5
<i>Leucemia</i>				
Leucemia monocítica/monoblastica aguda	100			
Leucemia linfocítica crónica				
Leucemia prolinfocítica			100	
Leucemia mieloide crónica	25			
<i>Linfoma</i>				
Tumor de Burkitt de zona extranodal	100			
Enfermedad de Hodgkin de nódulos linfáticos	20	6		
Linfoma maligno de zona extranodal	12	3	3	
Linfoma maligno, tipo no Hodgkin	10	11	6	
<i>Mieloma</i>				
Plasmacitoma		50		
<i>Sarcoma</i>				
Neoplasma maligno de hueso	29	29	3	6
Neoplasma maligno de corazón		100	100	
Neoplasma maligno de tejidos blandos	25	42	4	18
<i>Neurológico</i>				
Neoplasma maligno de cerebro	3	53	3	
<i>Mama</i>				
Neoplasma maligno de mama femenina	19	5	7	
Neoplasma maligno de mama masculina	50			25
<i>Tracto digestivo /gastrointestinal</i>				

ES 2 336 832 T3

TABLA 6 (continuación)

5	Tipo de cáncer	Porcentaje de muestras de tejido maligno que sobre-expresan FGF-1, FGF-2, FGF-4 o FGF-5			
		FGF-1	FGF-2	FGF-4	FGF-5
10	Neoplasma maligno de ampolla de Vater		50	25	
	Neoplasma maligno de apéndice		50		
15	Neoplasma maligno de colon	11	12	7	
	Neoplasma maligno de duodeno		18		
20	Neoplasma maligno de esófago	7	22	3	
	Neoplasma maligno de vesícula biliar	33			
25	Neoplasma maligno de hígado	20	23	11	8
	Neoplasma maligno de páncreas	30	53	8	
30	Neoplasma maligno del peritoneo	7		7	7
	Neoplasma maligno de recto	5	8	3	
35	Neoplasma maligno de intestino delgado	30	53		
40	Neoplasma maligno de estómago	19	28	9	
	<i>Cánceres endocrinos</i>				
45	Neoplasma maligno de glándula suprarrenal		50		
	Neoplasma maligno de islotes de Langerhans	18	63	9	
50	Neoplasma maligno de glándula tiroidea	22	30	7	1
	<i>Ojo</i>				
55	Neoplasma maligno de Ojo				
	<i>Genitourinario</i>				
60	Neoplasma maligno de vejiga	8	8	4	

65

ES 2 336 832 T3

TABLA 6 (continuación)

5	Tipo de cáncer	Porcentaje de muestras de tejido maligno que sobre-expresan FGF-1, FGF-2, FGF-4 o FGF-5			
		FGF-1	FGF-2	FGF-4	FGF-5
10	Neoplasma maligno de riñón	2	48	6	
	Neoplasma maligno de próstata	8	5	4	
15	Neoplasma maligno de testículos	28	52	42	
	Neoplasma maligno de uréter	33			
20	<i>Ginecológico</i>				
	Neoplasma maligno de trompa de Falopio	33		33	
25	Neoplasma maligno del cuello del útero	17	8	13	
	Neoplasma maligno de miometrio	11	22	11	
30	Neoplasma maligno de ovario	12	9	6	1
	Neoplasma maligno de útero				
35	Neoplasma maligno de endometrio	19	12	23	2
	Neoplasma maligno de placenta		100		
40	Neoplasma maligno de vulva	40	25	5	
	<i>Cabeza y cuello</i>				
45	Neoplasma maligno de laringe	21	10	15	
	Neoplasma maligno de glándula salival principal	33	66		
50	Neoplasma maligno de glándula parótida	18	54		9
55	Neoplasma maligno de lengua	42	28	28	
60	Neoplasma maligno de amígdala				

65

TABLA 6 (continuación)

Tipo de cáncer	Porcentaje de muestras de tejido maligno que sobre-expresan FGF-1, FGF-2, FGF-4 o FGF-5			
	FGF-1	FGF-2	FGF-4	FGF-5
<i>Respiratorio/torácico</i>				
Neoplasma maligno de pulmón	20	13	8	1
Neoplasma maligno de timo		50		
Neoplasma maligno de tráquea		100		
<i>Piel</i>				
Neoplasma maligno de piel	27	19	3	6

FGF-1 fue sobre-expresado en leucemia, incluyendo leucemia monocítica/monoblástica aguda y leucemia mieloide crónica; en linfoma, incluyendo linfoma de Burkitt, linfoma de Hodgkin y linfoma de no Hodgkin, y linfoma extranodal; en sarcoma, incluyendo neoplasmas malignos de hueso y tejidos blandos; en cáncer neurológico, incluyendo neoplasmas malignos de cerebro; en cáncer de mama, incluyendo neoplasmas malignos de mama femenina y mama masculina; en cáncer del tracto digestivo/gastrointestinal, incluyendo neoplasmas malignos de colon, esófago, vesícula biliar, hígado, páncreas, peritoneo, recto, intestino delgado y estómago; en cáncer endocrino, incluyendo neoplasmas malignos de islotes de Langerhans y glándula tiroidea; en cáncer genitourinario, incluyendo neoplasmas malignos de vejiga, riñón, próstata, testículos y uréter; en cáncer ginecológico, incluyendo neoplasmas malignos de trompa de Falopio, cuello uterino, miometrio, ovario, endometrio y vulva; en cáncer de cabeza y cuello, incluyendo neoplasmas malignos de laringe, glándula salival, glándula parótida, y lengua; en cáncer respiratorio/torácico, incluyendo neoplasmas malignos de pulmón; y en cáncer de piel, incluyendo neoplasmas malignos de piel (tabla 6).

FGF-2 fue sobre-expresado en linfoma, incluyendo linfoma de Hodgkin, linfoma de no Hodgkin y linfoma extranodal; en mieloma, incluyendo plasmacitoma; sarcoma, incluyendo neoplasmas malignos de hueso, corazón y tejidos blandos; en cáncer neurológico, incluyendo neoplasmas malignos de cerebro; en cáncer de mama, incluyendo neoplasmas malignos de mama femenina; en cáncer del tracto digestivo/gastrointestinal, incluyendo neoplasmas malignos de la ampolla de Vater, apéndice, colon, duodeno, esófago, hígado, páncreas, recto, intestino delgado y estómago; en cáncer endocrino, incluyendo neoplasmas malignos de glándula suprarrenal, islotes de Langerhans y glándula tiroidea; en cáncer genitourinario, incluyendo neoplasmas malignos de vejiga, riñón, próstata y testículos; en cáncer ginecológico, incluyendo neoplasmas malignos de cuello uterino, miometrio, ovario, endometrio, placenta y vulva; en cáncer de cabeza y cuello, incluyendo neoplasmas malignos de laringe, glándula salival, glándula parótida, y lengua; en cáncer respiratorio/torácico, incluyendo neoplasmas malignos de pulmón, timo y tráquea; y en cáncer de piel, incluyendo neoplasmas malignos de piel (tabla 6).

FGF-4 fue sobre-expresado en leucemia, incluyendo leucemia pro-linfocítica; en linfoma, incluyendo linfoma de no Hodgkin y linfoma extranodal; en sarcoma, incluyendo neoplasmas malignos de hueso, corazón y tejidos blandos; en cáncer neurológico, incluyendo neoplasmas malignos de cerebro; en cáncer de mama, incluyendo neoplasmas malignos de mama femenina; en cáncer del tracto digestivo/gastrointestinal, incluyendo neoplasmas malignos de ampolla de Vater, colon, esófago, hígado, páncreas, peritoneo, recto y estómago; en cáncer endocrino, incluyendo neoplasmas malignos de islotes de Langerhans y glándula tiroidea; en cáncer genitourinario, incluyendo neoplasmas malignos de vejiga, riñón, próstata y testículos; en cáncer ginecológico, incluyendo neoplasmas malignos de trompa de Falopio, cuello uterino, miometrio, ovario, endometrio y vulva; en cáncer de cabeza y cuello, incluyendo neoplasmas malignos de laringe y lengua; en cáncer respiratorio/torácico, incluyendo neoplasmas malignos de pulmón; y en cáncer de piel, incluyendo neoplasmas malignos de piel (tabla 6).

FGF-5 fue sobre-expresado en sarcoma, incluyendo neoplasmas malignos de hueso y tejidos blandos; en cáncer de mama, incluyendo neoplasmas malignos de mama masculina; en cáncer del tracto digestivo/gastrointestinal, incluyendo neoplasmas malignos de hígado y peritoneo; en cáncer endocrino, incluyendo neoplasmas malignos de glándula tiroidea; en cáncer ginecológico, incluyendo neoplasmas malignos de ovario y endometrio; en cáncer de cabeza y cuello, incluyendo neoplasmas malignos de glándula parótida; en cáncer respiratorio/torácico, incluyendo neoplasmas malignos de pulmón; y en cáncer de piel, incluyendo neoplasmas malignos de piel (tabla 6).

ES 2 336 832 T3

La tabla 6 demuestra que FGF-1, FGF-2, FGF-4 y FGF-5 fueron sobre-expresados a menudo en cáncer. Esta sobre-expresión implica rutas de señalización de FGF activas en el mantenimiento de la viabilidad y la capacidad proliferativa de los tumores afectados. El bloqueo de estas rutas de señalización en los tumores afectados, tal como mediante el bloqueo de las interacciones entre FGF-1, FGF-2, FGF-4 y FGF-5 y sus respectivos receptores con receptores señuelo, tales como las proteínas de fusión FGFR-1, FGFR3, FGFR4-Fc, o sus variantes, reducirán la viabilidad y la capacidad proliferativa de estos tumores.

Ejemplo 24

Sobre-expresión de FGF-8, FGF-17, FGF-18, FGF-9 y FGF-20 en tejidos cancerosos en comparación con tejidos normales

Se realizó un análisis de la base de datos GeneLogic (Gaithersburg, MD) para la expresión de FGF-8, FGF-17, FGF-18, FGF-9 o FGF-20 en tipos de tejidos cancerosos y en los correspondientes tipos de tejidos normales, esencialmente según lo descrito en el ejemplo 22. El chip de microalineamiento U133 de Affymetrix contiene sondas correspondientes a FGF-8, FGF-17, FGF-18, FGF-9 y FGF-20. Se calculó la proporción de muestras del conjunto de datos de cualquier tipo de cáncer dado que sobre-expresó FGF-8, FGF-17, FGF-18, FGF-9 o FGF-20 como un porcentaje del número total de muestras de ese conjunto de datos, y se muestra en la tabla 6. Los cánceres que sobre-expresaron FGF-8, FGF-17, FGF-18, FGF-9 y FGF-20 en comparación con los correspondientes tejidos normales son dianas terapéuticas para las proteínas de fusión de FGFR de la invención.

TABLA 7

Sobre-expresión de FGF-8, FGF-17, FGF-18, FGF-9 y FGF-20 en tejidos malignos

Tipo de cáncer	Porcentaje de muestras de tejidos malignos que sobre-expresan FGF-8, FGF-17, FGF-18, FGF-9 o FGF-20				
	FGF-8	FGF-17	FGF-18	FGF-9	FGF-20
<i>Leucemia</i>					
Leucemia linfoblástica aguda de células B				100	
<i>Linfoma</i>					
Tumor de Burkitt de sitio extranodal				1	
Linfoma maligno de sitio extranodal			3		
Linfoma maligno, de tipo no Hodgkin			1	1	
<i>Sarcoma</i>					

ES 2 336 832 T3

TABLA 7 (continuación)

Tipo de cáncer	Porcentaje de muestras de tejidos malignos que sobre-expresan FGF-8, FGF-17, FGF-18, FGF-9 o FGF-20				
	FGF-8	FGF-17	FGF-18	FGF-9	FGF-20
Neoplasma maligno de hueso			6	32	
Neoplasma maligno de tejidos blandos		2	32	16	
<i>Neurológico</i>					
Neoplasma maligno de cerebro				32	
<i>Mama</i>					
Neoplasma maligno de mama femenina			9	2	
Neoplasma maligno de mama masculina			25		
<i>Tracto digestivo/ Gastrointestinal</i>					
Neoplasma maligno de ampolla de Vater			25		
Neoplasma maligno de apéndice			50	50	
Neoplasma maligno de colon			12	7	1
Neoplasma maligno de esófago			22	3	
Neoplasma maligno de vesícula biliar			66	33	
Neoplasma maligno de hígado			2		
Neoplasma maligno de páncreas			22	2	

ES 2 336 832 T3

TABLA 7 (continuación)

5	Tipo de cáncer	Porcentaje de muestras de tejidos malignos que sobre-expresan FGF-8, FGF-17, FGF-18, FGF-9 o FGF-20				
		FGF-8	FGF-17	FGF-18	FGF-9	FGF-20
10	Neoplasma maligno de peritoneo			85	35	
15	Neoplasma maligno de recto			21	5	
20	Neoplasma maligno de intestino delgado				23	
25	Neoplasma maligno de estómago			3	6	
30	<i>Canceres endocrinos</i>					
	Neoplasma maligno de glándula suprarrenal				50	
35	Neoplasma maligno de islotes de Langerhans	9			27	9
40	Neoplasma maligno de glándula tiroidea			9		3
	<i>Genitourinario</i>					
45	Neoplasma maligno de vejiga				8	
50	Neoplasma maligno de riñón			7	9	
55	Neoplasma maligno de testículos			28	9	
	<i>Ginecológico</i>					
60	Neoplasma maligno de trompa de Falopio			33		

65

TABLA 7 (continuación)

5	Tipo de cáncer	Porcentaje de muestras de tejidos malignos que sobre-expresan FGF-8, FGF-17, FGF-18, FGF-9 o FGF-20				
		FGF-8	FGF-17	FGF-18	FGF-9	FGF-20
10	Neoplasma maligno de cuello uterino		4	17	21	
15	Neoplasma maligno de miometrio				11	
20	Neoplasma maligno de ovario		1	66	30	3
25	Neoplasma maligno de útero			60	20	
25	Neoplasma maligno de endometrio			66	50	12
	<i>Cabeza y cuello</i>					
30	Neoplasma maligno de la glándula salival principal				33	
35	Neoplasma maligno de glándula parótida			50	27	
40	Neoplasma maligno de lengua				14	
45	<i>Respiratorio / Torácico</i>					
50	Neoplasma maligno de pulmón			6	9	
55	Neoplasma maligno de tráquea				50	
	<i>Piel</i>					
60	Neoplasma maligno de piel			4	4	

FGF-8 fue sobre-expresado en cáncer endocrino, incluyendo neoplasmas malignos de islotes de Langerhans (tabla 7).

FGF-17 fue sobre-expresado en sarcoma, incluyendo neoplasmas malignos de tejidos blandos; y en cáncer ginecológico, incluyendo neoplasmas malignos de cuello uterino y ovario (tabla 7).

FGF-18 fue sobre-expresado en linfoma, incluyendo linfoma de Hodgkin y linfoma extranodal; en sarcoma, incluyendo neoplasmas malignos de hueso y tejidos blandos; en cáncer de mama, incluyendo neoplasmas malignos de mama femenina y mama masculina; en cáncer del tracto digestivo/gastrointestinal, incluyendo neoplasmas malignos de ampolla de Vater, apéndice, colon, esófago, vesícula biliar, hígado, páncreas, peritoneo, recto y estómago; en cáncer endocrino, incluyendo neoplasmas malignos de glándula tiroidea; en cáncer genitourinario, incluyendo neoplasmas malignos de riñón y testículos; en cáncer ginecológico, incluyendo neoplasmas malignos de trompa de Falopio, cuello uterino, ovario, útero y endometrio; en cáncer de cabeza y cuello, incluyendo neoplasmas malignos de la glándula parótida; en cáncer respiratorio/torácico, incluyendo neoplasmas malignos de pulmón; y en cáncer de piel, incluyendo neoplasmas malignos de piel (tabla 7).

FGF-9 fue sobre-expresado en leucemia, incluyendo leucemia linfoblástica aguda de células B; en linfoma, incluyendo linfoma de Burkitt y linfoma de no Hodgkin; en sarcoma, incluyendo neoplasmas malignos de hueso y tejidos blandos; en cáncer neurológico, incluyendo neoplasmas malignos de cerebro; en cáncer de mama, incluyendo neoplasmas malignos de mama femenina; en cáncer del tracto digestivo/gastrointestinal, incluyendo neoplasmas malignos de apéndice, colon, esófago, vesícula biliar, páncreas, peritoneo, recto, intestino delgado y estómago; en cáncer endocrino, incluyendo neoplasmas malignos de glándula suprarrenal e islotes de Langerhans; en cáncer genitourinario, incluyendo neoplasmas malignos de vejiga, riñón y testículos; en cáncer ginecológico, incluyendo neoplasmas malignos de cuello uterino, miometrio, ovario, útero y endometrio; en cáncer de cabeza y cuello, incluyendo neoplasmas malignos de glándula salival, glándula parótida y lengua; en cáncer respiratorio/torácico, incluyendo neoplasmas malignos de pulmón y tráquea; y en cáncer de piel, incluyendo neoplasmas malignos de piel (tabla 7).

La tabla 6 demuestra que FGF-8, FGF-17, FGF-18, FGF-9 y FGF-20 fueron sobre-expresados a menudo en cáncer. Esta sobre-expresión implica rutas de señalización de FGF activas en el mantenimiento de la viabilidad o la capacidad proliferativa de los tumores afectados. El bloqueo de estas rutas de señalización en los tumores afectados, tal como mediante el bloqueo de las interacciones entre FGF-8, FGF-17, FGF-9 y FGF-20 y sus respectivos receptores, usando receptores señuelo, tales como las proteínas de fusión FGFR-1-Fc, FGFR3-Fc y FGFR4-Fc, o cualquiera de sus variantes, reducirán la viabilidad y la capacidad proliferativa de estos tumores.

El FGF-20 fue sobre-expresado en el cáncer del tracto digestivo/gastrointestinal, incluyendo los neoplasmas malignos de colon; en cáncer endocrino, incluyendo los neoplasmas malignos de islotes de Langerhans y glándula tiroidea; y en cáncer ginecológico, incluyendo los neoplasmas malignos de ovario y endometrio (tabla 7).

Ejemplo 25

Sobre-expresión de FGF-19, FGF-21 y FGF-23 en tejidos cancerosos en comparación con tejidos normales

Se realizó un análisis de la base de datos GeneLogic (Gaithersburg, MD) para la expresión de FGF-19, FGF-21 o FGF-23 en tipos de tejidos cancerosos y en los correspondientes tipos de tejidos normales, esencialmente según lo descrito en el ejemplo 22. El chip de microalineamiento U133 de Affymetrix contiene sondas correspondientes a FGF-19, FGF-21 y FGF-23. Se calculó la proporción de muestras del conjunto de datos de cualquier tipo de cáncer dado que sobre-expresó FGF-19, FGF-21 o FGF-23 como un porcentaje del número total de muestras de ese conjunto de datos, y se muestra en la tabla 9. Los cánceres que sobre-expresaron FGF-19, FGF-21 o FGF-23 en comparación con los correspondientes tejidos normales son dianas terapéuticas para las proteínas de fusión de FGFR de la invención.

TABLA 8

Sobre-expresión de FGF-19, FGF-21 y FGF-23 en tejidos malignos

Tipo de cáncer	Porcentaje de muestras de tejidos malignos que sobre-expresan FGF-19, FGF-21 o FGF-23		
	FGF-19	FGF-21	FGF-23
<i>Sarcoma</i>			
Neoplasma maligno de hueso	3		
Neoplasma maligno de tejidos blandos	1		1
<i>Neurológico</i>			
Neoplasma maligno de cerebro	3		
Tracto digestivo/gastrointestinal			
Neoplasma maligno de colon	5		

ES 2 336 832 T3

TABLA 8 (continuación)

Tipo de cáncer	Porcentaje de muestras de tejidos malignos que sobre-expresan FGF-19, FGF-21 o FGF-23		
	FGF-19	FGF-21	FGF-23
Neoplasma maligno de esófago			3
Neoplasma maligno de vesícula biliar	33		
Neoplasma maligno de hígado	11	32	
Neoplasma maligno de páncreas	22		
Neoplasma maligno de recto	7	1	
Neoplasma maligno de intestino delgado	7		
Neoplasma maligno de estómago	1		
<i>Cánceres endocrinos</i>			
Neoplasma maligno de glándula tiroidea	3		
<i>Genitourinario</i>			
Neoplasma maligno de testículos	19		
<i>Ginecológico</i>			
Neoplasma maligno de cuello uterino	8		
Neoplasma maligno de miometrio			11
Neoplasma maligno de ovario	5		
Neoplasma maligno de endometrio	12		
Neoplasma maligno de vulva	5		
<i>Cabeza y cuello</i>			

TABLA 8 (continuación)

Tipo de cáncer	Porcentaje de muestras de tejidos malignos que sobre-expresan FGF-19, FGF-21 o FGF-23		
	FGF-19	FGF-21	FGF-23
Neoplasma maligno de laringe	5		
<i>Respiratorio/Torácico</i>			
Neoplasma maligno de pulmón	5		
<i>Piel</i>			
Neoplasma maligno de piel	9		1

FGF-19 fue sobre-expresado en sarcoma, incluyendo neoplasmas malignos de hueso y tejidos blandos; en cáncer neurológico, incluyendo neoplasmas malignos de cerebro; en cáncer del tracto digestivo/gastrointestinal, incluyendo neoplasmas malignos de colon, vesícula biliar, hígado, páncreas, recto, intestino delgado y estómago; en cáncer endocrino, incluyendo neoplasmas malignos de glándula tiroidea; en cáncer genitourinario, incluyendo neoplasmas malignos de testículos; en cáncer ginecológico, incluyendo neoplasmas malignos de cuello uterino, ovario, endometrio y vulva; en cáncer de cabeza y cuello, incluyendo neoplasmas malignos de laringe; en cáncer respiratorio/torácico, incluyendo neoplasmas malignos de pulmón; y en cáncer de piel, incluyendo neoplasmas malignos de piel (tabla 8).

FGF-21 fue sobre-expresado en cáncer del tracto digestivo/gastrointestinal, incluyendo neoplasmas malignos de hígado y recto (tabla 8).

FGF-23 fue sobre-expresado en sarcoma, incluyendo neoplasmas malignos de tejidos blandos; en cáncer del tracto digestivo/gastrointestinal, incluyendo neoplasmas malignos de esófago; en cáncer ginecológico, incluyendo neoplasmas malignos de miometrio; y en cáncer de piel, incluyendo neoplasmas malignos de piel (tabla 8).

La tabla 8 demuestra que FGF-19, FGF-21 y FGF-23 fueron sobre-expresados a menudo en cáncer. Esta sobre-expresión implica rutas de señalización de FGF activas en el mantenimiento de la viabilidad y la capacidad proliferativa de los tumores afectados. El bloqueo de estas rutas de señalización en los tumores afectados, tal como mediante el bloqueo de las interacciones entre FGF-19, FGF-21 y FGF-23 y sus respectivos receptores, usando receptores señuelo, tales como las proteínas de fusión FGFR-1-Fc, FGFR3-Fc y FGFR4-Fc, o sus variantes, reducirán la viabilidad y la capacidad proliferativa de estos tumores.

Ejemplo 26

Sobre-expresión de FGFR1 y sobre-expresión de FGF-1, FGF-2, FGF-4, FGF-5, FGF-8, FGF-9, FGF-17, FGF-19, FGF-20 y FGF-21 en tejidos cancerosos en comparación con tejidos normales

FGF-1, FGF-2, FGF-4, FGF-5, FGF-8, FGF-9, FGF-17, FGF-19, FGF-20 y FGF-21 pueden inducir la proliferación en células cancerosas que expresan FGFR1. Se realizó un análisis de la base de datos GeneLogic (Gaithersburg, MD) para la expresión de FGF-1, FGF-2, FGF-4, FGF-5, FGF-8, FGF-9, FGF-17, FGF-19, FGF-20 y FGF-21 en tipos de tejidos cancerosos y en los correspondientes tipos de tejidos normales, esencialmente según lo descrito en el ejemplo 22. El chip de microalineamiento U133 de Affymetrix contiene sondas correspondientes a FGFR1, FGF-1, FGF-2, FGF-4, FGF-5, FGF-8, FGF-9, FGF-17, FGF-19, FGF-20 y FGF-21. Se calculó la proporción de muestras del conjunto de datos de cualquier tipo de cáncer dado que sobre-expresó FGFR1, FGF-1, FGF-2, FGF-4, FGF-5, FGF-8, FGF-9, FGF-17, FGF-19, FGF-20 o FGF-21 como un porcentaje del número total de muestras de ese conjunto de datos, y se muestra en la tabla 10. Los cánceres que sobre-expresaron FGFR1, FGF-1, FGF-2, FGF-4, FGF-5, FGF-8, FGF-9, FGF-17, FGF-19, FGF-20 y FGF-21 en comparación con los correspondientes tejidos normales son dianas terapéuticas para las proteínas de fusión de FGFR de la invención.

ES 2 336 832 T3

TABLA 9

Sobre-expresión de FGFR1, FGF-1, FGF-2, FGF-4, FGF-8, FGF-9, FGF-17, FGF-19, FGF-20 y FGF-21 en tejidos malignos

Tipo de cáncer	Porcentaje de muestras de tejidos malignos que sobre-expresan FGFR1, FGF-1, FGF-2, FGF-4, FGF-5, FGF-8, FGF-9, FGF-17, FGF-19, FGF-20 o FGF-21										
	FGF R1	FGF -1	FGF -2	FGF -4	FGF -5	FGF -8	FGF -9	FGF -17	FGF -19	FGF -20	FGF -21
<i>Leucemia</i>											
Leucemia linfoblástica aguda de células B	100						100				
Leucemia mieloide crónica	75	25									
<i>Linfoma</i>											
Enfermedad de Hodgkin de nódulos linfáticos	6	20	6								
Linfoma maligno de sitio extranodal	12	12	3	3							
Linfoma maligno, de tipo no Hodgkin	16	10	11	6			1				
<i>Mieloma</i>											
Plasmacitoma	50		50								
<i>Sarcoma</i>											
Neoplasma maligno de hueso	83	29	29	3	6		32		3		
Neoplasma maligno de tejidos blandos	37	25	42	4	18		16	2	1		
<i>Neurológico</i>											
Neoplasma maligno de cerebro	89	3	53	3			32		3		

ES 2 336 832 T3

TABLA 9 (continuación)

Tipo de cáncer	Porcentaje de muestras de tejidos malignos que sobre-expresan FGFR1, FGF-1, FGF-2, FGF-4, FGF-5, FGF-8, FGF-9, FGF-17, FGF-19, FGF-20 o FGF-21										
	FGF R1	FGF -1	FGF -2	FGF -4	FGF -5	FGF -8	FGF -9	FGF -17	FGF -19	FGF -20	FGF -21
<i>Mama</i>											
Neoplasma maligno de mama femenina	16	19	5	7			2				
<i>Tracto digestivo/ Gastrointestinal</i>											
Neoplasma maligno de ampolla de Vater	50		50	25							
Neoplasma maligno de apéndice	50		50				50				
Neoplasma maligno de colon	30	11	12	7			7		5	1	
Neoplasma maligno de duodeno	63		18								
Neoplasma maligno de esófago	22	7	22	3			3				
Neoplasma maligno de hígado	32	20	23	11	8				11		32
Neoplasma maligno de páncreas	11	30	53	8			2		22		
Neoplasma maligno de the peritoneo	35	7		7	7		35				
Neoplasma maligno de recto	26	5	8	3			5		7		1
Neoplasma maligno de intestino delgado	69	30	53				23		7		

ES 2 336 832 T3

TABLA 9 (continuación)

Tipo de cáncer	Porcentaje de muestras de tejidos malignos que sobre-expresan FGFR1,FGF-1,FGF-2, FGF-4, FGF-5, FGF-8, FGF-9, FGF-17, FGF-19, FGF-20 o FGF-21										
	FGF R1	FGF -1	FGF -2	FGF -4	FGF -5	FGF -8	FGF -9	FGF -17	FGF -19	FGF -20	FGF -21
Neoplasma maligno de estómago	30	19	28	9			6		1		
<i>Cánceres endocrinos</i>											
Neoplasma maligno de glánd. suprarrenal	50		50				50				
Neoplasma maligno de islotes de Langerhans	9	18	63	9		9	27			9	
Neoplasma maligno de glándula tiroidea	43	22	30	7	1				3	3	
<i>Genitourinario</i>											
Neoplasma maligno de vejiga	8	8	8	4			8				
Neoplasma maligno de riñón	77	2	48	6			9				
Neoplasma maligno de próstata	11	8	5	4							
Neoplasma maligno de testículos	80	28	52	42			9		19		
<i>Ginecológico</i>											
Neoplasma maligno de cuello uterino	26	17	8	13			21	4	8		
Neoplasma maligno de miometrio	100	11	22	11			11				
Neoplasma maligno de ovario	16 12		9	6	1		30	1	5	3	

ES 2 336 832 T3

TABLA 9 (continuación)

5	Tipo de cáncer	Porcentaje de muestras de tejidos malignos que sobre-expresan FGFR1, FGF-1, FGF-2, FGF-4, FGF-5, FGF-8, FGF-9, FGF-17, FGF-19, FGF-20 o FGF-21										
10		FGF R1	FGF -1	FGF -2	FGF -4	FGF -5	FGF -8	FGF -9	FGF -17	FGF -19	FGF -20	FGF -21
15	Neoplasma maligno de útero	60						20				
20	Neoplasma maligno de endometrio	69	19	12	23	2		50		12	12	
25	Neoplasma maligno de placenta	100		100								
30	Neoplasma maligno de vulva	5	40	25	5					5		
30	Cabeza y cuello											
35	Neoplasma maligno de laringe	36	21	10	15					5		
40	Neoplasma maligno de glándula salival principal	66	33	66				33				
45	Neoplasma maligno de glándula parótida	27	18	54		9		27				
50	Neoplasma maligno de lengua	71	42	28	28			14				
50	Respiratorio/ Torácico											
55	Neoplasma maligno de pulmón	28	20	13	8	1		9		5		
60	Neoplasma maligno de timo	50		50								
60	Neoplasma maligno de tráquea	100		100				50				
65	Piel											
65	Neoplasma maligno de piel	22	27	19	3	6		4		9		

FGFR1 y FGF-1 fueron ambos sobre-expresados en leucemia, incluyendo leucemia mieloide crónica; en linfoma, incluyendo linfoma de Hodgkin, linfoma de no Hodgkin y linfoma extranodal; en sarcoma, incluyendo neoplasmas malignos de hueso y tejidos blandos; en cáncer neurológico, incluyendo neoplasmas malignos de cerebro; en cáncer de mama, incluyendo neoplasmas malignos de mama femenina; en cáncer del tracto digestivo/gastrointestinal, incluyendo neoplasmas malignos de colon, esófago, hígado, páncreas, peritoneo, recto, intestino delgado y estómago; en cáncer endocrino, incluyendo neoplasmas malignos de islotes de Langerhans y glándula tiroidea; en cáncer genitourinario, incluyendo neoplasmas malignos de vejiga, riñón, próstata y testículos; en cáncer ginecológico, incluyendo neoplasmas malignos de cuello uterino, miometrio, ovario, endometrio y vulva; en cáncer de cabeza y cuello, incluyendo neoplasmas malignos de laringe, glándula salival, glándula parótida y lengua; en cáncer respiratorio/torácico, incluyendo neoplasmas malignos de pulmón; y en cáncer de piel, incluyendo neoplasmas malignos de piel (tabla 9).

FGFR1 y FGF-2 fueron ambos sobre-expresados en linfoma, incluyendo linfoma de Hodgkin, linfoma de no Hodgkin y linfoma extranodal; en mieloma, incluyendo plasmacitoma; en sarcoma, incluyendo neoplasmas malignos de hueso y tejidos blandos; en cáncer neurológico, incluyendo neoplasmas malignos de cerebro; en cáncer de mama, incluyendo neoplasmas malignos de mama femenina; en cáncer del tracto digestivo/gastrointestinal, incluyendo neoplasmas malignos de ampolla de Vater, apéndice, colon, duodeno, esófago, hígado, páncreas, recto, intestino delgado y estómago; en cáncer endocrino, incluyendo neoplasmas malignos de glándula suprarrenal, islotes de Langerhans y glándula tiroidea; en cáncer genitourinario, incluyendo neoplasmas malignos de vejiga, riñón, próstata y testículos; en cáncer ginecológico, incluyendo neoplasmas malignos de cuello uterino, miometrio, ovario, endometrio, placenta y vulva; en cáncer de cabeza y cuello, incluyendo neoplasmas malignos de laringe, glándula salival, glándula parótida y lengua; en cáncer respiratorio/torácico, incluyendo neoplasmas malignos de pulmón, timo y tráquea; y en cáncer de piel, incluyendo neoplasmas malignos de piel (tabla 9).

FGFR1 y FGF-4 fueron ambos sobre-expresados en linfoma, incluyendo linfoma de no Hodgkin y linfoma extranodal; en sarcoma, incluyendo neoplasmas malignos de hueso y tejidos blandos; en cáncer neurológico, incluyendo neoplasmas malignos de cerebro; en cáncer de mama, incluyendo neoplasmas malignos de mama femenina; en cáncer del tracto digestivo/gastrointestinal, incluyendo neoplasmas malignos de ampolla de Vater, colon, esófago, hígado, páncreas, peritoneo, recto y estómago; en cáncer endocrino, incluyendo neoplasmas malignos de islotes de Langerhans y glándula tiroidea; en cáncer genitourinario, incluyendo neoplasmas malignos de vejiga, riñón, próstata y testículos; en cáncer ginecológico, incluyendo neoplasmas malignos de cuello uterino, miometrio, ovario, endometrio y vulva; en cáncer de cabeza y cuello, incluyendo neoplasmas malignos de laringe y lengua; en cáncer respiratorio/torácico, incluyendo neoplasmas malignos de pulmón; y en cáncer de piel, incluyendo neoplasmas malignos de piel (tabla 9).

FGFR1 y FGF-5 fueron ambos sobre-expresados en sarcoma, incluyendo neoplasmas malignos de hueso y tejidos blandos; en cáncer del tracto digestivo/gastrointestinal, incluyendo neoplasmas malignos de hígado y peritoneo; en cáncer endocrino, incluyendo neoplasmas malignos de glándula tiroidea; en cáncer ginecológico, incluyendo neoplasmas malignos de ovario y endometrio; en cáncer de cabeza y cuello, incluyendo neoplasmas malignos de glándula parótida; en cáncer respiratorio/torácico, incluyendo neoplasmas malignos de pulmón; y en cáncer de piel, incluyendo neoplasmas malignos de piel (tabla 9).

FGFR1 y FGF-8 fueron ambos sobre-expresados en cáncer endocrino, incluyendo neoplasmas malignos de islotes de Langerhans (tabla 9).

FGFR1 y FGF-9 fueron ambos sobre-expresados en leucemia, incluyendo leucemia linfoblástica aguda de células B; en linfoma, incluyendo linfoma de no Hodgkin; en sarcoma, incluyendo neoplasmas malignos de hueso y tejidos blandos; en cáncer neurológico, incluyendo neoplasmas malignos de cerebro; en cáncer de mama, incluyendo neoplasmas malignos de mama femenina; en cáncer del tracto digestivo/gastrointestinal, incluyendo neoplasmas malignos de apéndice, colon, esófago, páncreas, peritoneo, recto, intestino delgado y estómago; en cáncer endocrino, incluyendo neoplasmas malignos de glándula suprarrenal e islotes de Langerhans; en cáncer genitourinario, incluyendo neoplasmas malignos de vejiga, riñón y testículos; en cáncer ginecológico, incluyendo neoplasmas malignos de cuello uterino, miometrio, ovario, útero y endometrio; en cáncer de cabeza y cuello, incluyendo neoplasmas malignos de glándula salival, glándula parótida y lengua; en cáncer respiratorio/torácico, incluyendo neoplasmas malignos de pulmón y tráquea; y en cáncer de piel, incluyendo neoplasmas malignos de piel (tabla 9).

FGFR1 y FGF-17 fueron ambos sobre-expresados en sarcoma, incluyendo neoplasmas malignos de tejidos blandos; y en cáncer ginecológico, incluyendo neoplasmas malignos de cuello uterino y ovario (tabla 9).

FGFR1 y FGF-19 fueron ambos sobre-expresados en sarcoma, incluyendo neoplasmas malignos de hueso y tejidos blandos; en cáncer neurológico, incluyendo neoplasmas malignos de cerebro; en cáncer del tracto digestivo/gastrointestinal, incluyendo neoplasmas malignos de colon, hígado, páncreas, recto, intestino delgado y estómago; en cáncer endocrino, incluyendo neoplasmas malignos de glándula tiroidea; en cáncer genitourinario, incluyendo neoplasmas malignos de testículos; en cáncer ginecológico, incluyendo neoplasmas malignos de cuello uterino, ovario, endometrio y vulva; en cáncer de cabeza y cuello, incluyendo neoplasmas malignos de laringe; en cáncer respiratorio/torácico, incluyendo neoplasmas malignos de pulmón; y en cáncer de piel, incluyendo neoplasmas malignos de piel (tabla 9).

FGFR1 y FGF-20 fueron sobre-expresados en el cáncer del tracto digestivo/gastrointestinal, incluyendo neoplasmas malignos de colon; en cáncer endocrino, incluyendo neoplasmas malignos de islotes de Langerhans y glándula tiroidea; y en cáncer ginecológico, incluyendo neoplasmas malignos de ovario y endometrio (tabla 9).

FGFR1 y FGF-21 fueron sobre-expresados en cáncer del tracto digestivo/gastrointestinal, incluyendo neoplasmas malignos de hígado y recto (tabla 9).

La tabla 9 demuestra que FGFR1 y uno cualquiera o más de FGF-1, FGF-2, FGF-4, FGF-5, FGF-8, FGF-9, FGF-17, FGF-19, FGF-20 y FGF-21 fueron a menudo sobre-expresados en cáncer. Esta sobre-expresión implica rutas de señalización de FGF activas en el mantenimiento de la viabilidad o la capacidad proliferativa de los tumores afectados. El bloqueo de estas rutas de señalización en los tumores afectados, tal como mediante el bloqueo de las interacciones entre FGF-1, FGF-2, FGF-4, FGF-5, FGF-8, FGF-9, FGF-17, FGF-19 y/o FGF-20 y sus respectivos receptores y entre FGFR1 y sus ligandos de unión, usando receptores señuelo, tales como las proteínas de fusión FGFR-1, FGFR3-Fc y FGFR4-Fc, o sus variantes, reducirán la viabilidad y la capacidad proliferativa de estos tumores.

Ejemplo 27

Sobre-expresión de FGFR3 y sobre-expresión de FGF-1, FGF-2, FGF-4, FGF-5, FGF-8, FGF-9, FGF-17, FGF-18, FGF-19 y FGF-20 en tejidos cancerosos en comparación con tejidos normales

FGF-1, FGF-2, FGF-4, FGF-5, FGF-8, FGF-9, FGF-17, FGF-18, FGF-19 y FGF-20 pueden inducir la proliferación en células cancerosas que expresan FGFR3. Se realizó un análisis de la base de datos GeneLogic (Gaithersburg, MD) para la expresión de FGF-1, FGF-2, FGF-4, FGF-5, FGF-8, FGF-9, FGF-17, FGF-18, FGF-19 y FGF-20 en tipos de tejidos cancerosos y en los correspondientes tipos de tejidos normales, esencialmente según lo descrito en el ejemplo 22. El chip de microalineamiento U133 de Affymetrix contiene sondas correspondientes a FGFR3, FGF-1, FGF-2, FGF-4, FGF-5, FGF-8, FGF-9, FGF-17, FGF-18, FGF-19 y FGF-20. Se calculó la proporción de muestras del conjunto de datos de cualquier tipo de cáncer dado que sobre-expresó FGFR3, FGF-1, FGF-2, FGF-4, FGF-5, FGF-8, FGF-9, FGF-17, FGF-18, FGF-19 y FGF-20 como un porcentaje del número total de muestras de ese conjunto de datos, y se muestra en la tabla 11. Los cánceres que sobre-expresaron FGFR3, FGF-1, FGF-2, FGF-4, FGF-5, FGF-8, FGF-9, FGF-17, FGF-18, FGF-19 y FGF-20 en comparación con los correspondientes tejidos normales son dianas terapéuticas para las proteínas de fusión de FGFR de la invención.

TABLA 10

Sobre-expresión de FGFR-3, FGF-1, FGF-2, FGF-4, FGF-5, FGF-8, FGF-9, FGF-17, FGF-18, FGF-19 y FGF-20 en tejidos malignos

Tipo de cáncer	Porcentaje de muestras de tejidos malignos que sobre-expresan FGFR3, FGF-1, FGF-2, FGF-4, FGF-5, FGF-8, FGF-9, FGF-17, FGF-18, FGF-19 o FGF-20										
	FGF R3	FGF -1	FGF -2	FGF -4	FGF -5	FGF -8	FGF -9	FGF -17	FGF -18	FGF -19	FGF -20
<i>Linfoma</i>											
Tumor de Burkitt de sitio extranodal	7	100					1				
<i>Sarcoma</i>											
Neoplasma maligno de hueso	35	29	29	3	6		32		6	3	
Neoplasma maligno de tejidos blandos	15	25	42	4	18		16	2	32	1	
<i>Neurológico</i>											

ES 2 336 832 T3

TABLA 10 (continuación)

5	Tipo de cáncer	Porcentaje de muestras de tejidos malignos que sobre-expresan FGFR3, FGF-1, FGF-2, FGF-4, FGF-5, FGF-8, FGF-9, FGF-17, FGF-18, FGF-19 o FGF-20										
		FGF R3	FGF -1	FGF -2	FGF -4	FGF -5	FGF -8	FGF -9	FGF -17	FGF -18	FGF -19	FGF -20
10	Neoplasma maligno de cerebro	21	3	53	3			32			3	
	Mama											
15	Neoplasma maligno de mama femenina	24	19	5	7			2		9		
20	Neoplasma maligno de mama masculina	25	50			25				25		
	Tracto digestivo / Gastrointestinal											
25	Neoplasma maligno de ampolla de Vater	25		50	25					25		
30	Neoplasma maligno de colon	17	11	12	7			7		12	5	1
35	Neoplasma maligno de duodeno	18		18								
40	Neoplasma maligno de esófago	18	7	22	3			3		22		
45	Neoplasma maligno de vesícula biliar	66	33					33		66	33	
	Neoplasma maligno de hígado	55	20	23	11	8				2	11	
50	Neoplasma maligno de páncreas	28	30	53	8			2		22	22	
55	Neoplasma maligno de recto	14	5	8	3			5		21	7	
60	Neoplasma maligno de intestino delgado	30	30	53				23			7	

65

ES 2 336 832 T3

TABLA 10 (continuación)

5	Tipo de cáncer	Porcentaje de muestras de tejidos malignos que sobre-expresan FGFR3, FGF-1, FGF-2, FGF-4, FGF-5, FGF-8, FGF-9, FGF-17, FGF-18, FGF-19 o FGF-20										
		FGF R3	FGF -1	FGF -2	FGF -4	FGF -5	FGF -8	FGF -9	FGF -17	FGF -18	FGF -19	FGF -20
10	Neoplasma maligno de estómago	14	19	28	9			6		3	1	
15	<i>Cánceres endocrinos</i>											
20	Neoplasma maligno de islotes de Langerhans	45	18	63	9		9	27				9
25	Neoplasma maligno de glándula tiroidea	3	22	30	7	1				9	3	3
30	<i>Genitourinario</i>											
35	Neoplasma maligno de vejiga	56	8	8	4			8				
40	Neoplasma maligno de riñón	5	2	48	6			9		7		
45	Neoplasma maligno de próstata	23	8	5	4							
50	Neoplasma maligno de testículos	100	28	52	42			9		28	19	
55	Neoplasma maligno de uréter	100	33									
60	<i>Ginecológico</i>											
	Neoplasma maligno de cuello uterino	52	17	8	13			21	4	17	8	
	Neoplasma maligno de ovario	13	12	9	6	1		30	1	66	5	3
	Neoplasma maligno de útero	20						20		60		
	Neoplasma maligno de endometrio	16	19	12	23	2		50		66	12	12

TABLA 10 (continuación)

Tipo de cáncer	Porcentaje de muestras de tejidos malignos que sobre-expresan FGFR3, FGF-1, FGF-2, FGF-4, FGF-5, FGF-8, FGF-9, FGF-17, FGF-18, FGF-19 o FGF-20										
	FGF R3	FGF -1	FGF -2	FGF -4	FGF -5	FGF -8	FGF -9	FGF -17	FGF -18	FGF -19	FGF -20
Neoplasma maligno de vulva	5	40	25	5						5	
<i>Cabeza y cuello</i>											
Neoplasma maligno de laringe	26	21	10	15						5	
Neoplasma maligno de glándula parótida	18	18	54		9		27		50		
Neoplasma maligno de lengua	14	42	28	28			14				
<i>Respiratorio/Torácico</i>											
Neoplasma maligno de pulmón	35	20	13	8	1		9		6	5	
<i>Piel</i>											
Neoplasma maligno de piel	16	27	19	3	6		4		4	9	

FGFR3 y FGF-1 fueron ambos sobre-expresados en linfoma, incluyendo linfoma de Burkitt; en sarcoma, incluyendo neoplasmas malignos de hueso y tejidos blandos; en cáncer neurológico, incluyendo neoplasmas malignos de cerebro; en cáncer de mama, incluyendo neoplasmas malignos de mama femenina y mama masculina; en cáncer del tracto digestivo/gastrointestinal, incluyendo neoplasmas malignos de colon, esófago, vesícula biliar, hígado, páncreas, recto, intestino delgado y estómago; en cáncer endocrino, incluyendo neoplasmas malignos de islotes de Langerhans y glándula tiroidea; en cáncer genitourinario, incluyendo neoplasmas malignos de vejiga, riñón, próstata, testículos y uréter; en cáncer ginecológico, incluyendo neoplasmas malignos de cuello uterino, ovario, endometrio y vulva; en cáncer de cabeza y cuello, incluyendo neoplasmas malignos de laringe, glándula parótida y lengua; en cáncer respiratorio/torácico, incluyendo neoplasmas malignos de pulmón; y en cáncer de piel, incluyendo neoplasmas malignos de piel (tabla 10).

FGFR3 y FGF-2 fueron ambos sobre-expresados en sarcoma, incluyendo neoplasmas malignos de hueso y tejidos blandos; en cáncer neurológico, incluyendo neoplasmas malignos de cerebro; en cáncer de mama, incluyendo neoplasmas malignos de mama femenina; en cáncer del tracto digestivo/gastrointestinal, incluyendo neoplasmas malignos de ampolla de Vater, colon, duodeno, esófago, hígado, páncreas, recto, intestino delgado y estómago; en cáncer endocrino, incluyendo neoplasmas malignos de islotes de Langerhans y glándula tiroidea; en cáncer genitourinario, incluyendo neoplasmas malignos de vejiga, riñón, próstata y testículos; en cáncer ginecológico, incluyendo neoplasmas malignos de cuello uterino, ovario, endometrio y vulva; en cáncer de cabeza y cuello, incluyendo neoplasmas malignos de laringe, glándula parótida y lengua; en cáncer respiratorio/torácico, incluyendo neoplasmas malignos de pulmón; y en cáncer de piel, incluyendo neoplasmas malignos de piel (tabla 10).

FGFR3 y FGF-4 fueron ambos sobre-expresados en sarcoma, incluyendo neoplasmas malignos de hueso y tejidos blandos; en cáncer neurológico, incluyendo neoplasmas malignos de cerebro; en cáncer de mama, incluyendo neoplasmas malignos de mama femenina; en cáncer del tracto digestivo/gastrointestinal, incluyendo neoplasmas malignos de ampolla de Vater, colon, esófago, hígado, páncreas, recto y estómago; en cáncer endocrino, incluyendo neoplasmas malignos de islotes de Langerhans y glándula tiroidea; en cáncer genitourinario, incluyendo neoplasmas malignos de vejiga, riñón, próstata y testículos; en cáncer ginecológico, incluyendo neoplasmas malignos de cuello uterino, ovario, endometrio y vulva; en cáncer de cabeza y cuello, incluyendo neoplasmas malignos de laringe y lengua; en cáncer res-

piratorio/torácico, incluyendo neoplasmas malignos de pulmón; y en cáncer de piel, incluyendo neoplasmas malignos de piel (tabla 10).

FGFR3 y FGF-5 fueron ambos sobre-expresados en sarcoma, incluyendo neoplasmas malignos de hueso y tejidos blandos; en cáncer de mama, incluyendo neoplasmas malignos de mama masculina; en cáncer del tracto digestivo/gastrointestinal, incluyendo neoplasmas malignos de hígado; en cáncer endocrino, incluyendo neoplasmas malignos de glándula tiroidea; en cáncer ginecológico, incluyendo neoplasmas malignos de ovario y endometrio; en cáncer de cabeza y cuello, incluyendo neoplasmas malignos de glándula parótida; en cáncer respiratorio/torácico, incluyendo neoplasmas malignos de pulmón; y en cáncer de piel, incluyendo neoplasmas malignos de piel (tabla 10).

FGFR3 y FGF-8 fueron ambos sobre-expresados en cáncer endocrino, incluyendo neoplasmas malignos de islotes de Langerhans (tabla 10).

FGFR3 y FGF-9 fueron ambos sobre-expresados en linfoma, incluyendo linfoma de Burkitt; en sarcoma, incluyendo neoplasmas malignos de hueso y tejidos blandos; en cáncer neurológico, incluyendo neoplasmas malignos de cerebro; en cáncer de mama, incluyendo neoplasmas malignos de mama femenina; en cáncer del tracto digestivo/gastrointestinal, incluyendo neoplasmas malignos de colon, esófago, vesícula biliar, páncreas, recto, intestino delgado y estómago; en cáncer endocrino, incluyendo neoplasmas malignos de glándula suprarrenal e islotes de Langerhans; en cáncer genitourinario, incluyendo neoplasmas malignos de vejiga, riñón y testículos; en cáncer ginecológico, incluyendo neoplasmas malignos de cuello uterino, ovario, útero y endometrio; en cáncer de cabeza y cuello, incluyendo neoplasmas malignos de glándula salival, glándula parótida y lengua; en cáncer respiratorio/torácico, incluyendo neoplasmas malignos de pulmón; y en cáncer de piel, incluyendo neoplasmas malignos de piel (tabla 10).

FGFR3 y FGF-17 fueron ambos sobre-expresados en sarcoma, incluyendo neoplasmas malignos de tejidos blandos; y en cáncer ginecológico, incluyendo neoplasmas malignos de cuello uterino y ovario (tabla 10).

FGFR3 y FGF-18 fueron ambos sobre-expresados en sarcoma, incluyendo neoplasmas malignos de hueso y tejidos blandos; en cáncer neurológico, incluyendo neoplasmas malignos de cerebro; en cáncer de mama, incluyendo neoplasmas malignos de mama femenina y mama masculina; en cáncer del tracto digestivo/gastrointestinal, incluyendo neoplasmas malignos de ampolla de Vater, colon, esófago, vesícula biliar, hígado, páncreas, recto y estómago; en cáncer endocrino, incluyendo neoplasmas malignos de glándula tiroidea; en cáncer genitourinario, incluyendo neoplasmas malignos de riñón y testículos; en cáncer ginecológico, incluyendo neoplasmas malignos de cuello uterino, ovario, útero y endometrio; en cáncer de cabeza y cuello, incluyendo neoplasmas malignos de glándula parótida; en cáncer respiratorio/torácico, incluyendo neoplasmas malignos de pulmón; y en cáncer de piel, incluyendo neoplasmas malignos de piel (tabla 10).

FGFR3 y FGF-19 fueron ambos sobre-expresados en sarcoma, incluyendo neoplasmas malignos de hueso y tejidos blandos; en cáncer neurológico, incluyendo neoplasmas malignos de cerebro; en cáncer del tracto digestivo/gastrointestinal, incluyendo neoplasmas malignos de colon, vesícula biliar, hígado, páncreas, recto, intestino delgado y estómago; en cáncer endocrino, incluyendo neoplasmas malignos de glándula tiroidea; en cáncer genitourinario, incluyendo neoplasmas malignos de testículos; en cáncer ginecológico, incluyendo neoplasmas malignos de cuello uterino, ovario, endometrio y vulva; en cáncer de cabeza y cuello, incluyendo neoplasmas malignos de laringe; en cáncer respiratorio/torácico, incluyendo neoplasmas malignos de pulmón; y en cáncer de piel, incluyendo neoplasmas malignos de piel (tabla 10).

FGFR3 y FGF-20 fueron ambos sobre-expresados en cáncer del tracto digestivo/gastrointestinal, incluyendo neoplasmas malignos de colon; en cáncer endocrino, incluyendo neoplasmas malignos de islotes de Langerhans y glándula tiroidea; y en cáncer ginecológico, incluyendo neoplasmas malignos de ovario y endometrio (tabla 10).

La tabla 11 demuestra que FGFR3 y uno cualquiera o más de FGF-1, FGF-2, FGF-4, FGF-5, FGF-8, FGF-9, FGF-17, FGF-18, FGF-19 y FGF-20 fueron a menudo sobre-expresados en cáncer. Esta sobre-expresión implica rutas de señalización de FGF activas en el mantenimiento de la viabilidad o la capacidad proliferativa de los tumores afectados. El bloqueo de estas rutas de señalización en los tumores afectados, tal como mediante el bloqueo de las interacciones entre FGF-1, FGF-2, FGF-4, FGF-5, FGF-8, FGF-9, FGF-17, FGF-18, FGF-19 y/o FGF-20 y sus respectivos receptores, y entre FGFR3 y sus ligandos de unión, con receptores señuelo, tales como las proteínas de fusión FGFR1-Fc, FGFR3-Fc y FGFR4-Fc, o sus variantes, reducirán la viabilidad y la capacidad proliferativa de estos tumores.

Ejemplo 28

Sobre-expresión de FGFR4 y sobre-expresión de FGF-1, FGF-2, FGF-4, FGF-8, FGF-9, FGF-17, FGF-18, FGF-19, FGF-20, FGF-21 y FGF-23 en tejidos cancerosos en comparación con tejidos normales

FGF-1, FGF-2, FGF-4, FGF-8, FGF-9, FGF-17, FGF-18, FGF-19, FGF-20, FGF-21 y FGF-23 pueden inducir la proliferación en células cancerosas que expresan FGFR4. Se realizó un análisis de la base de datos GeneLogic (Gaithersburg, MD) para la expresión de FGF-1, FGF-2, FGF-4, FGF-5, FGF-8, FGF-9, FGF-17, FGF-18, FGF-19 y FGF-20 en tipos de tejidos cancerosos y en los correspondientes tipos de tejidos normales, esencialmente según lo descrito en el ejemplo 22. El chip de microalineamiento U133 de Affymetrix contiene sondas correspondientes a

ES 2 336 832 T3

FGFR3, FGF-1, FGF-2, FGF-4, FGF-5, FGF-8, FGF-9, FGF-17, FGF-18, FGF-19 y FGF-20. Se calculó la proporción de muestras del conjunto de datos de cualquier tipo de cáncer dado que sobre-expresó FGFR3, FGF-1, FGF-2, FGF-4, FGF-5, FGF-8, FGF-9, FGF-17, FGF-18, FGF-19 y FGF-20 como un porcentaje del número total de muestras de ese conjunto de datos, y se muestra en la tabla 11. Los cánceres que sobre-expresaron FGFR3, FGF-1, FGF-2, FGF-4, FGF-5, FGF-8, FGF-9, FGF-17, FGF-18, FGF-19 y FGF-20 en comparación con los correspondientes tejidos normales son dianas terapéuticas para las proteínas de fusión de FGFR de la invención.

TABLA 11

Sobre-expresión de FGFR-4, FGF-1, FGF-2, FGF-4, FGF-8, FGF-9, FGF-17, FGF-18, FGF-19, FGF-20, FGF-21 y FGF-23 en tejidos malignos

Tipo de cáncer	Porcentaje de muestras de tejidos malignos que sobre-expresan FGFR4, FGF-1, FGF-2, FGF-4, FGF-8, FGF-9, FGF-17, FGF-18, FGF-19, FGF-20, FGF-21 o FGF-23											
	FGF R4	FGF -1	FGF -2	FGF -4	FGF -8	FGF -9	FGF -17	FGF -18	FGF -19	FGF -20	FGF -21	FGF -23
<i>Linfoma</i>												
Linfoma maligno, de tipo no Hodgkin			11	6		1		1				
<i>Sarcoma</i>												
Neoplasma maligno de hueso	3	29	29	3		32		6	3			
Neoplasma maligno de corazón	10		10	10								
	0		0	0								
Neoplasma maligno de tejidos blandos	7	25	42	4		16	2	32	1			1
<i>Mama</i>												
Neoplasma maligno de mama femenina	13	19	5	7		2		9				
<i>Tracto digestivo/ Gastrointestinal</i>												
Neoplasma maligno de colon	45	11	12	7		7		12	5	1		
Neoplasma maligno de duodeno	36		18									
Neoplasma maligno de esófago	55	7	22	3		3		22				3
Neoplasma maligno de vesícula biliar	33	33				33		66	33			

ES 2 336 832 T3

TABLA 11 (continuación)

	Tipo de cáncer	Porcentaje de muestras de tejidos malignos que sobre-expresan FGFR4, FGF-1, FGF-2, FGF-4, FGF-8, FGF-9, FGF-17, FGF-18, FGF-19, FGF-20, FGF-21 o FGF-23											
		FGF R4	FGF -1	FGF -2	FGF -4	FGF -8	FGF -9	FGF -17	FGF -18	FGF -19	FGF -20	FGF -21	FGF -23
5													
10	Neoplasma maligno de hígado	52	20	23	11				2	11		32	
15	Neoplasma maligno de páncreas	14	30	53	8		2		22	22			
20	Neoplasma maligno de recto	59	5	8	3		5		21	7		1	
25	Neoplasma maligno de intestino delgado	7	30	53			23			7			
30	Neoplasma maligno de estómago	28	19	28	9		6		3	1			
35	Cánceres endocrinos												
40	Neoplasma maligno de glándula suprarrenal	10 0		50			50						
45	Neoplasma maligno de islotes de Langerhans	45	18	63	9	9	27				9		
50	Genitourinario												
55	Neoplasma maligno de riñón	27	2	48	6		9		7				
60	Neoplasma maligno de testículos	38	28	52	42		9		28	19			
	Ginecológico												
	Neoplasma maligno de ovario	6	12	9	6		30	1	66		3		
	Neoplasma maligno de endometrio	7	19	12	23		50		66	12	12		
	Cabeza y cuello												

TABLA 11 (continuación)

Tipo de cáncer	Porcentaje de muestras de tejidos malignos que sobre-expresan FGFR4, FGF-1, FGF-2, FGF-4, FGF-8, FGF-9, FGF-17, FGF-18, FGF-19, FGF-20, FGF-21 o FGF-23											
	FGF R4	FGF -1	FGF -2	FGF -4	FGF -8	FGF -9	FGF -17	FGF -18	FGF -19	FGF -20	FGF -21	FGF -23
Neoplasma maligno de glándula parótida	9	18	54			27		50				
<i>Respiratorio/ Torácico</i>												
Neoplasma maligno de pulmón	4	20	13	8		9		6	5			
<i>Piel</i>												
Neoplasma maligno de piel	1	27	19	3		4		4	9			1

FGFR4 y FGF-1 fueron ambos sobre-expresados en linfoma, incluyendo linfoma de no Hodgkin; en sarcoma, incluyendo neoplasmas malignos de hueso y tejidos blandos; en cáncer de mama, incluyendo neoplasmas malignos de mama femenina; en cáncer del tracto digestivo/gastrointestinal, incluyendo neoplasmas malignos de colon, esófago, vesícula biliar, hígado, páncreas, recto, intestino delgado y estómago; en cáncer endocrino, incluyendo neoplasmas malignos de islotes de Langerhans; en cáncer genitourinario, incluyendo neoplasmas malignos de riñón y testículos; en cáncer ginecológico, incluyendo neoplasmas malignos de ovario y endometrio; en cáncer de cabeza y cuello, incluyendo neoplasmas malignos de glándula parótida; en cáncer respiratorio/torácico, incluyendo neoplasmas malignos de pulmón; y en cáncer de piel, incluyendo neoplasmas malignos de piel (tabla 11).

FGFR4 y FGF-2 fueron ambos sobre-expresados en linfoma, incluyendo linfoma de no Hodgkin; en sarcoma, incluyendo neoplasmas malignos de hueso, corazón y tejidos blandos; en cáncer de mama, incluyendo neoplasmas malignos de mama femenina; en cáncer del tracto digestivo/gastrointestinal, incluyendo neoplasmas malignos de colon, duodeno, esófago, hígado, páncreas, recto, intestino delgado y estómago; en cáncer endocrino, incluyendo neoplasmas malignos de islotes de Langerhans; en cáncer genitourinario, incluyendo neoplasmas malignos de riñón y testículos; en cáncer ginecológico, incluyendo neoplasmas malignos de ovario y endometrio; en cáncer de cabeza y cuello, incluyendo neoplasmas malignos de glándula parótida; en cáncer respiratorio/torácico, incluyendo neoplasmas malignos de pulmón; y en cáncer de piel, incluyendo neoplasmas malignos de piel (tabla 11).

FGFR4 y FGF-4 fueron ambos sobre-expresados en linfoma, incluyendo linfoma de no Hodgkin; en sarcoma, incluyendo neoplasmas malignos de hueso, corazón y tejidos blandos; en cáncer de mama, incluyendo neoplasmas malignos de mama femenina; en cáncer del tracto digestivo/gastrointestinal, incluyendo neoplasmas malignos de colon, esófago, hígado, páncreas, recto, y estómago; en cáncer endocrino, incluyendo neoplasmas malignos de islotes de Langerhans; en cáncer genitourinario, incluyendo neoplasmas malignos de riñón y testículos; en cáncer ginecológico, incluyendo neoplasmas malignos de ovario y endometrio; en cáncer de cabeza y cuello, incluyendo neoplasmas malignos de glándula parótida; en cáncer respiratorio/torácico, incluyendo neoplasmas malignos de pulmón; y en cáncer de piel, incluyendo neoplasmas malignos de piel (tabla 11).

FGFR4 y FGF-8 fueron ambos sobre-expresados en cáncer endocrino, incluyendo neoplasmas malignos de islotes de Langerhans (tabla 12).

FGFR4 y FGF-9 fueron ambos sobre-expresados en linfoma, incluyendo linfoma de no Hodgkin; en sarcoma, incluyendo neoplasmas malignos de hueso y tejidos blandos; en cáncer de mama, incluyendo neoplasmas malignos de mama femenina; en cáncer del tracto digestivo/gastrointestinal, incluyendo neoplasmas malignos de colon, esófago, vesícula biliar, páncreas, recto, intestino delgado y estómago; en cáncer endocrino, incluyendo neoplasmas malignos de glándula suprarrenal e islotes de Langerhans; en cáncer genitourinario, incluyendo neoplasmas malignos de riñón y testículos; en cáncer ginecológico, incluyendo neoplasmas malignos de ovario y endometrio; en cáncer de cabeza y cuello, incluyendo neoplasmas malignos de glándula parótida; en cáncer respiratorio/torácico, incluyendo neoplasmas malignos de pulmón; y en cáncer de piel, incluyendo neoplasmas malignos de piel (tabla 11).

FGFR4 y FGF-17 fueron ambos sobre-expresados en sarcoma, incluyendo neoplasmas malignos de tejidos blandos; y en cáncer ginecológico, incluyendo neoplasmas malignos de ovario (tabla 11).

5 FGFR4 y FGF-18 fueron ambos sobre-expresados en linfoma, incluyendo linfoma de no Hodgkin; en sarcoma, incluyendo neoplasmas malignos de hueso y tejidos blandos; en cáncer de mama, incluyendo neoplasmas malignos de mama femenina; en cáncer del tracto digestivo/gastrointestinal, incluyendo neoplasmas malignos de colon, esófago, vesícula biliar, hígado, páncreas, recto y estómago; en cáncer genitourinario, incluyendo neoplasmas malignos de riñón y testículos; en cáncer ginecológico, incluyendo neoplasmas malignos de ovario y endometrio; en cáncer de cabeza y cuello, incluyendo neoplasmas malignos de glándula parótida; en cáncer respiratorio/torácico, incluyendo neoplasmas malignos de pulmón; y en cáncer de piel, incluyendo neoplasmas malignos de piel (tabla 11).

15 FGFR4 y FGF-19 fueron ambos sobre-expresados en sarcoma, incluyendo neoplasmas malignos de hueso y tejidos blandos; en cáncer del tracto digestivo/gastrointestinal, incluyendo neoplasmas malignos de colon, vesícula biliar, hígado, páncreas, recto, intestino delgado y estómago; en cáncer genitourinario, incluyendo neoplasmas malignos de testículos; en cáncer ginecológico, incluyendo neoplasmas malignos de ovario y endometrio; en cáncer respiratorio/torácico, incluyendo neoplasmas malignos de pulmón; y en cáncer de piel, incluyendo neoplasmas malignos de piel (tabla 11).

20 FGFR4 y FGF-20 fueron ambos sobre-expresados en cáncer del tracto digestivo/gastrointestinal, incluyendo neoplasmas malignos de colon; en cáncer endocrino, incluyendo neoplasmas malignos de islotes de Langerhans; y en cáncer ginecológico, incluyendo neoplasmas malignos de ovario y endometrio (tabla 11).

25 FGFR4 y FGF-21 fueron sobre-expresados en cáncer del tracto digestivo/gastrointestinal, incluyendo neoplasmas malignos de hígado y recto (tabla 11).

FGFR4 y FGF-23 fueron ambos sobre-expresados en sarcoma, incluyendo neoplasmas malignos de tejidos blandos; en cáncer del tracto digestivo/gastrointestinal, incluyendo neoplasmas malignos de esófago; y en cáncer de piel, incluyendo neoplasmas malignos de piel (tabla 11).

30 Este análisis demostró que FGFR4, FGF-1, FGF-2, FGF-4, FGF-5, FGF-8, FGF-9, FGF-17, FGF-18, FGF-19, FGF-20, FGF-21 y FGF-23 son comúnmente sobre-expresados en cáncer. Esta sobre-expresión implica rutas de señalización de FGF activas en el mantenimiento de la viabilidad y/o la capacidad proliferativa de los tumores afectados. El bloqueo de estas rutas de señalización de FGFR en los tumores afectados, tal como con las proteínas de fusión FGFR1-Fc, FGFR3-Fc o FGFR4-Fc, reducirá la viabilidad y/o la capacidad proliferativa de estos tumores.

40 La tabla 11 demuestra que FGFR4 y cualquiera entre FGF-1, FGF-2, FGF-4, FGF-5, FGF-8, FGF-9, FGF-17, FGF-18, FGF-19, FGF-20, FGF-21 y FGF-23 fueron a menudo sobre-expresados en cáncer. Esta sobre-expresión implica rutas de señalización de FGF activas en el mantenimiento de la viabilidad o la capacidad proliferativa de los tumores afectados. El bloqueo de estas rutas de señalización en los tumores afectados, tal como mediante el bloqueo de las interacciones entre FGF-1, FGF-2, FGF-4, FGF-8, FGF-9, FGF-17, FGF-18, FGF-19, FGF-20 y FGF-23; y entre FGFR4 y sus ligandos de unión, con receptores señuelo, tales como las proteínas de fusión FGFR1-Fc, FGFR3-Fc y FGFR4-Fc, o sus variantes, reducirá la viabilidad o la capacidad proliferativa de estos tumores.

45 **Aplicabilidad industrial**

Las proteínas de fusión de FGFR y las moléculas de polinucleótidos que las codifican son útiles en el tratamiento de enfermedades proliferativas y enfermedades que implican una angiogénesis, incluyendo el cáncer. Se pueden usar para diagnosticar, prevenir y tratar estas enfermedades.

55

60

65

Listado de secuencias

Se proporciona un listado de secuencias tanto en papel como en formato electrónico. Está acompañado por una fórmula de identificación.

SEC. ID. Nº 1 HG1020122N1 NP_056934_1-374

ATGTGGAGCTGGAAGTGCCTCCTCTTCTGGGCTGTGCTGGTCACAGCCACACTCTGCACC
GCTAGGCCGTCCCCGACCTTGCCTGAACAAGCCAGCCCTGGGGAGCCCTGTGGAAGTG
GAGTCCTTCCTGGTCCACCCGGTGACCTGCTGCAGCTTCGCTGTCGGGTGCGGGACGAT
GTGCAGAGCATCAACTGGCTGCGGGACGGGGTGACGCTGGCGGAAAGCAACCGCACCCGC
ATCACAGGGGAGGAGGTGGAGGTGCAGGACTCCGTGCCCCGAGACTCCGGCCTCTATGCT
TGCCTAACAGCAGCCCCCTCGGGCAGTGACACCACCTACTTCTCCGTCAATGTTTCAGAT
GCTCTCCCCTCCTCGGAGGATGATGATGATGATGATGACTCCTCTTCAGAGGAGAAAGAA
ACAGATAACACCAAACCAACCCCGTAGCTCCATATTGGACATCCCCAGAAAAGATGGAA
AAGAAATTGCATGCAGTGCCGGCTGCCAAGACAGTGAAGTTCAAATGCCCTTCCAGTGGG
ACCCCAAACCCACACTGCGCTGGTTGAAAAATGGCAAAGAATTCAAACCTGACCACAGA
ATTGGAGGCTACAAGGTCCGTTATGCCACCTGGAGCATCATAATGGACTCTGTGGTGCCC
TCTGACAAGGGCAACTACACCTGCATTGTGGAGAATGAGTACGGCAGCATCAACCACACA
TACCAGCTGGATGTCGTGGAGCGGTCCCCTCACCGGCCCATCCTGCAAGCAGGGTTGCC
GCCAACAAAACAGTGGCCCTGGGTAGCAACGTGGAGTTCATGTGTAAGGTGTACAGTGAC
CCGCAGCCGCACATCCAGTGGCTAAAGCACATCGAGGTGAATGGGAGCAAGATTGGCCCA
GACAACTGCCTTATGTCCAGATCTTGAAGACTGCTGGAGTTAATACCACCGACAAAGAG
ATGGAGGTGCTTCACTTAAGAAATGTCTCCTTTGAGGACGCAGGGGAGTATACGTGCTTG
GCGGGTAACTCTATCGGACTCTCCCATCACTCTGCATGGTTGACCGTTCTGGAAGCCCTG
GAAGAGAGGCCGGCAGTGATGACCTCGCCCCTGTACCTGGAG

SEC. ID. Nº 2 HG1020123N1 NP_075594_1-285

ATGTGGAGCTGGAAGTGCCTCCTCTTCTGGGCTGTGCTGGTCACAGCCACACTCTGCACC
GCTAGGCCGTCCCCGACCTTGCCTGAACAAGATGCTCTCCCCTCCTCGGAGGATGATGAT
GATGATGATGACTCCTCTTCAGAGGAGAAAGAAACAGATAACACCAAACCAACCCCGTA
GCTCCATATTGGACATCCCCAGAAAAGATGGAAAAGAAATTGCATGCAGTGCCGGCTGCC
AAGACAGTGAAGTTCAAATGCCCTTCCAGTGGGACCCCAAACCCACACTGCGCTGGTTG
AAAAATGGCAAAGAATTCAAACCTGACCACAGAATTGGAGGCTACAAGGTCCGTTATGCC
ACCTGGAGCATCATAATGGACTCTGTGGTGCCCTCTGACAAGGGCAACTACACCTGCATT
GTGGAGAATGAGTACGGCAGCATCAACCACACATACCAGCTGGATGTCGTGGAGCGGTCC
CCTCACCGGCCCATCCTGCAAGCAGGGTTGCCCCGCAACAAAACAGTGGCCCTGGGTAGC
AACGTGGAGTTCATGTGTAAGGTGTACAGTGACCCGCAGCCGCACATCCAGTGGCTAAAG
CACATCGAGGTGAATGGGAGCAAGATTGGCCCAGACAACTGCCTTATGTCCAGATCTTG
AAGACTGCTGGAGTTAATACCACCGACAAAGAGATGGAGGTGCTTCACTTAAGAAATGTC
TCCTTTGAGGACGCAGGGGAGTATACGTGCTTGGCGGGTAACTCTATCGGACTCTCCCAT
CACTCTGCATGGTTGACCGTTCTGGAAGCCCTGGAAGAGAGGCCGGCAGTGATGACCTCG
CCCCTGTACCTGGAG

ES 2 336 832 T3

SEC. ID. N° 3 HG1020124N1 NP_000595_1-376

ATGTGGAGCTGGAAGTGCCTCCTCTTCTGGGCTGTGCTGGTACAGCCACACTCTGCACC
GCTAGGCCGTCCCCGACCTTGCCTGAACAAGCCCAGCCCTGGGGAGCCCCTGTGGAAGTG
5 GAGTCCTTCTGGTCCACCCCGGTGACCTGCTGCAGCTTCGCTGTCGGCTGCGGGACGAT
GTGCAGAGCATCAACTGGCTGCGGGACGGGGTGCAGCTGGCGGAAAGCAACCGCACCCGC
ATCACAGGGGAGGAGGTGGAGGTGCAGGACTCCGTGCCCCGAGACTCCGGCCTCTATGCT
TGCCTAACCAGCAGCCCCTCCGGAAGTGACACCACCTACTTCTCCGTCAATGTTTCAGAT
10 GCTCTCCCCTCCTCGGAGGATGATGATGATGATGATGACTCCTCTTCAGAGGAGAAAGAA
ACAGATAACACCAAACCAAAACagaatgCCCGTAGCTCCATATTGGACATCCCCAGAAAAG
ATGGAAGAAAGAAATTGCATGCAGTGCCGGCTGCCAAGACAGTGAAGTTCAAATGCCCTTCC
AGTGGGACCCCCAACCCACACTGCGCTGGTTGAAAAATGGCAAAGAATTCAAACCTGAC
CACAGAATTGGAGGCTACAAGGTCCGTTATGCCACCTGGAGCATCATAATGGACTCTGTG
15 GTGCCCTCTGACAAGGGCAACTACACCTGCATTGTGGAGAATGAGTACGGCAGCATCAAC
CACACATACCAGCTGGATGTCGTGGAGCGGTCCCCTCACCGCCCCATCCTGCAAGCAGGG
TTGCCCGCCAACAAAACAGTGGCCCTGGGTAGCAACGTGGAGTTCATGTGTAAGGTGTAC
AGTGACCCGCAGCCGCACATCCAGTGGCTAAAGCACATCGAGGTGAATGGGAGCAAGATT
20 GGCCAGACAACCTGCCTTATGTCCAGATCTTGAAGACTGCTGGAGTTAATACCACCGAC
AAAGAGATGGAGGTGCTTCACTTAAGAAATGTCTCCTTTGAGGACGCAGGGGAGTATACG

TGCTTGGCGGGTAACTCTATCGGACTCTCCCATCACTCTGCATGGTTGACCGTTCTGGAA
GCCCTGGAAGAGAGGCCGGCAGTGATGACCTCGCCCCTGTACCTGGAG

SEC. ID. N° 4 HG1021602N1 NP_056934_1-374 GS_17939658_233-464_C237S

ATGTGGAGCTGGAAGTGCCTCCTCTTCTGGGCTGTGCTGGTACAGCCACACTCTGCACC
GCTAGGCCGTCCCCGACCTTGCCTGAACAAGCCCAGCCCTGGGGAGCCCCTGTGGAAGTG
GAGTCCTTCTGGTCCACCCCGGTGACCTGCTGCAGCTTCGCTGTCGGCTGCGGGACGAT
35 GTGCAGAGCATCAACTGGCTGCGGGACGGGGTGCAGCTGGCGGAAAGCAACCGCACCCGC
ATCACAGGGGAGGAGGTGGAGGTGCAGGACTCCGTGCCCCGAGACTCCGGCCTCTATGCT
TGCCTAACCAAGCAGCCCCTCGGGCAGTGACACCACCTACTTCTCCGTCAATGTTTCAGAT
GCTCTCCCCTCCTCGGAGGATGATGATGATGATGATGACTCCTCTTCAGAGGAGAAAGAA
40 ACAGATAACACCAAACCAAAACCCCGTAGCTCCATATTGGACATCCCCAGAAAAGATGGAA
AAGAAATTGCATGCAGTGCCGGCTGCCAAGACAGTGAAGTTCAAATGCCCTTCCAGTGGG
ACCCCAAACCCACACTGCGCTGGTTGAAAAATGGCAAAGAATTCAAACCTGACCACAGA
ATTGGAGGCTACAAGGTCCGTTATGCCACCTGGAGCATCATAATGGACTCTGTGGTGCCC
TCTGACAAGGGCAACTACACCTGCATTGTGGAGAATGAGTACGGCAGCATCAACCACACA
45 TACCAGCTGGATGTCGTGGAGCGGTCCCCTCACCGGCCCATCCTGCAAGCAGGGTTGCC
GCCAACAACAAACAGTGGCCCTGGGTAGCAACGTGGAGTTCATGTGTAAGGTGTACAGTGAC
CCGCAGCCGCACATCCAGTGGCTAAAGCACATCGAGGTGAATGGGAGCAAGATTGGCCCA
GACAACCTGCCTTATGTCCAGATCTTGAAGACTGCTGGAGTTAATACCACCGACAAAGAG
ATGGAGGTGCTTCACTTAAGAAATGTCTCCTTTGAGGACGCAGGGGAGTATACGTGCTTG
50 GCGGGTAACTCTATCGGACTCTCCCATCACTCTGCATGGTTGACCGTTCTGGAAGCCCTG
GAAGAGAGGCCGGCAGTGATGACCTCGCCCCTGTACCTGGAAGgatccGAGCCCAAATCT
tctGACAAAACCTCACACATGCCCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCA
GTCTTCTCTTCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTC
55 ACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTG
GACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCAG
TACCGTGTGGTCAGCGTCTCACCCTCCTGCACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC
AAGTGCAAGGTCTCCAACAAGCCCTCCGAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCC
AAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACC
60 AAGAACCAGGTACGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTG
GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCACGCCTCCCGTGTGGAC
TCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCCTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAG
GGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAG
65 AGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

ES 2 336 832 T3

SEC. ID. N° 5 HG1020125N1 NP_056934_1-374_17939658_233-464_C237S

ATGTGGAGCTGGAAGTGCCTCCTTCTTCTGGGCTGTGCTGGTCACAGCCACACTCTGCACC
 5 GCTAGGCCGTCCCCGACCTTGCCTGAACAAGCCCAGCCCTGGGGAGCCCCTGTGGAAGTG
 GAGTCCTTCTGGTCCACCCCGGTGACCTGCTGCAGCTTCGCTGTGCGGTGCGGGACGAT
 GTGCAGAGCATCAACTGGCTGCGGGACGGGGTGCAGCTGGCGGAAAGCAACCGCACCCGC
 ATCACAGGGGAGGAGGTGGAGGTGCAGGACTCCGTGCCCGCAGACTCCGGCCTCTATGCT
 10 TGCCTAACAGCAGCCCCCTCGGGCAGTGACACCACCTACTTCTCCGTCAATGTTTCAGAT
 GCTCTCCCCTCCTCGGAGGATGATGATGATGATGATGACTCCTCTTCAGAGGAGAAAGAA
 ACAGATAACACCAAACCAAACCCCGTAGCTCCATATTGGACATCCCCAGAAAAGATGGAA
 AAGAAATTGCATGCAGTGCCGGCTGCCAAGACAGTGAAGTTCAAATGCCCTTCCAGTGGG
 ACCCCAAACCCCACTGCGCTGGTTGAAAAATGGCAAAGAATTCAAACCTGACCACAGA
 15 ATTGGAGGGCTACAAGGTCCGTTATGCCACCTGGAGCATCATAATGGACTCTGTGGTGCCC
 TCTGACAAGGGCAACTACACCTGCATTGTGGAGAATGAGTACGGCAGCATCAACCACACA
 TACCAGCTGGATGTCGTGGAGCGGTCCCCTCACCGGCCCATCCTGCAAGCAGGGTTGCCC
 GCCAACAAAACAGTGGCCCTGGGTAGCAACGTGGAGTTCATGTGTAAGGTGTACAGTGAC
 20 CCGCAGCCGCACATCCAGTGGCTAAAGCACATCGAGGTGAATGGGAGCAAGATTGGCCCA
 GACAACCTGCCTTATGTCCAGATCTTGAAGACTGCTGGAGTTAATACCACCGACAAAGAG
 ATGGAGGTGCTTCACTTAAGAAATGTCTCCTTTGAGGACGCAGGGGAGTATACGTGCTTG
 GCGGGTAACTCTATCGGACTCTCCCATCACTCTGCATGGTTGACCGTTCTGGAAGCCCTG
 GAAGAGAGGCCCGGCAGTGATGACCTCGCCCCTGTACCTGGAGGAGCCCAAATCTTctGAC
 25 AAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTC
 CTCTTCCCCCAAAACCCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGC
 GTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGC
 GTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGT
 30 GTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGC

AAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGGCCAAAGGG
 CAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAAC
 35 CAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGG
 GAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACCTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGAC
 GGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAAC
 GTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTC
 TCCCTGTCTCCGGGTAAA

ES 2 336 832 T3

SEC. ID. N° 6 HG1020127N1 NP_056934_1-370_17939658_233-464_C237S

ATGTGGAGCTGGAAGTGCCTCCTCTTCTGGGCTGTGCTGGTCACAGCCACACTCTGCACC
 GCTAGGCCGTCCCCGACCTTGCCTGAACAAGCCCAGCCCTGGGGAGCCCCTGTGGAAGTG
 GAGTCCTTCTGGTCCACCCCGGTGACCTGCTGCAGCTTCGCTGTGGCTGCGGGACGAT
 GTGCAGAGCATCAACTGGCTGCGGGACGGGGTGCAGCTGGCGGAAAGCAACCGCACCCGC
 ATCACAGGGGAGGAGGTGGAGGTGCAGGACTCCGTGCCCGCAGACTCCGGCCTCTATGCT
 TGCCTAACAGCAGCCCCCTCGGGCAGTGACACCACCTACTTCTCCGTCAATGTTTCAGAT
 GCTCTCCCCTCCTCGGAGGATGATGATGATGATGATGACTCCTCTTCAGAGGAGAAAGAA
 ACAGATAACACCAAACCAAACCCCGTAGCTCCATATTGGACATCCCCAGAAAAGATGGAA
 AAGAAATTGCATGCAGTGCCGGCTGCCAAGACAGTGAAGTTCAAATGCCCTTCCAGTGGG
 ACCCCAAACCCACACTGCGCTGGTTGAAAAATGGCAAAGAATTCAAACCTGACCACAGA
 ATTGGAGGCTACAAGGTCCGTTATGCCACCTGGAGCATCATAATGGACTCTGTGGTGCCC
 TCTGACAAGGGCAACTACACCTGCATTGTGGAGAATGAGTACGGCAGCATCAACCACACA
 TACCAGCTGGATGTCGTGGAGCGGTCCCCTCACCGGCCCATCCTGCAAGCAGGGTTGCCC
 GCCAACAAAACAGTGGCCCTGGGTAGCAACGTGGAGTTCATGTGTAAGGTGTACAGTGAC
 CCGCAGCCGCACATCCAGTGGCTAAAGCACATCGAGGTGAATGGGAGCAAGATTGGCCCA
 GACAACCTGCCTTATGTCCAGATCTTGAAGACTGCTGGAGTTAATACCACCGACAAAGAG
 ATGGAGGTGCTTCACTTAAGAAATGTCTCCTTTGAGGACGCAGGGGAGTATACGTGCTTG
 GCGGGTAACTCTATCGGACTCTCCCATCACTCTGCATGGTTGACCGTTCTGGAAGCCCTG
 GAAGAGAGGCCGGCAGTGATGACCTCGCCCGAGCCCAAATCTTctGACAAAACCTCACACA
 TGCCCAACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCA
 AAACCCAAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGAC
 GTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCAT
 AATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTC
 CTCACCGTCTTGACACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAAC
 AAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAA
 CCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGAGCCTG
 ACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGG
 CAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTC
 CTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGC
 TCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCG
 GGTAAA

SEC. ID. N° 7 HG1020126N1 NP_056934_1-366_17939658_233-464_C237S

ATGTGGAGCTGGAAGTGCCTCCTCTTCTGGGCTGTGCTGGTCACAGCCACACTCTGCACC
 GCTAGGCCGTCCCCGACCTTGCCTGAACAAGCCCAGCCCTGGGGAGCCCCTGTGGAAGTG
 GAGTCCTTCTGGTCCACCCCGGTGACCTGCTGCAGCTTCGCTGTGGCTGCGGGACGAT
 GTGCAGAGCATCAACTGGCTGCGGGACGGGGTGCAGCTGGCGGAAAGCAACCGCACCCGC
 ATCACAGGGGAGGAGGTGGAGGTGCAGGACTCCGTGCCCGCAGACTCCGGCCTCTATGCT
 TGCCTAACAGCAGCCCCCTCGGGCAGTGACACCACCTACTTCTCCGTCAATGTTTCAGAT
 GCTCTCCCCTCCTCGGAGGATGATGATGATGATGATGACTCCTCTTCAGAGGAGAAAGAA
 ACAGATAACACCAAACCAAACCCCGTAGCTCCATATTGGACATCCCCAGAAAAGATGGAA
 AAGAAATTGCATGCAGTGCCGGCTGCCAAGACAGTGAAGTTCAAATGCCCTTCCAGTGGG
 ACCCCAAACCCACACTGCGCTGGTTGAAAAATGGCAAAGAATTCAAACCTGACCACAGA
 ATTGGAGGCTACAAGGTCCGTTATGCCACCTGGAGCATCATAATGGACTCTGTGGTGCCC
 TCTGACAAGGGCAACTACACCTGCATTGTGGAGAATGAGTACGGCAGCATCAACCACACA
 TACCAGCTGGATGTCGTGGAGCGGTCCCCTCACCGGCCCATCCTGCAAGCAGGGTTGCCC
 GCCAACAAAACAGTGGCCCTGGGTAGCAACGTGGAGTTCATGTGTAAGGTGTACAGTGAC
 CCGCAGCCGCACATCCAGTGGCTAAAGCACATCGAGGTGAATGGGAGCAAGATTGGCCCA
 GACAACCTGCCTTATGTCCAGATCTTGAAGACTGCTGGAGTTAATACCACCGACAAAGAG
 ATGGAGGTGCTTCACTTAAGAAATGTCTCCTTTGAGGACGCAGGGGAGTATACGTGCTTG
 GCGGGTAACTCTATCGGACTCTCCCATCACTCTGCATGGTTGACCGTTCTGGAAGCCCTG
 GAAGAGAGGCCGGCAGTGGAGCCCAAATCTTctGACAAAACCTCACACATGCCCAACCGTGC

CCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCC AAAACCCAAGGAC
 ACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAA
 GACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA
 AAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTACCGTCTCTG
 CACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCA
 GCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTAC
 ACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTC
 AAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAAC
 AACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAG
 CTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCAT
 GAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

SEC. ID. N° 8 HG1020128N1 NP_056934_1-365_17939658_233-464_C237S
 ATGTGGAGCTGGAAGTGCCTCCTCTTCTGGGCTGTGCTGGTCAACAGCCA¹ACTCTGCACC
 GCTAGGCCGTCCCCGACCTTGCCTGAACAAGCCAGCCCTGGGGAGCCCTGTGGAAGTG
 GAGTCTTCTGGTCCACCCGGTGACCTGCTGCAGCTTCGCTGTCGGCTGCGGGACGAT
 GTGCAGAGCATCAACTGGCTGCGGGACGGGGTGACGCTGGCGGAAAGCAACCGCACCCGC
 ATCACAGGGGAGGAGGTGGAGGTGCAGGACTCCGTGCCCCGAGACTCCGGCCTCTATGCT
 TGCCTAACAGCAGCCCCCTCGGGCAGTGACACCACCTACTTCTCCGTCAATGTTTCAGAT
 GCTCTCCCTCCTCGGAGGATGATGATGATGATGACTCCTCTTCAGAGGAGAAAGAA
 ACAGATAACACCAAACCAAACCCCGTAGCTCCATATTGGACATCCCCAGAAAAGATGGAA
 AAGAAATTGCATGCAGTGCCGGCTGCCAAGACAGTGAAGTTCAAATGCCCTTCCAGTGGG
 ACCCAAACCCACACTGCGCTGGTTGAAAAATGGCAAGAATTCAAACCTGACCACAGA
 ATTGGAGGCTACAAGGTCCGTTATGCCACCTGGAGCATCATAATGGACTCTGTGGTGCCC
 TCTGACAAGGGCAACTACACCTGCATTGTGGAGAATGAGTACGGCAGCATCAACCACACA
 TACCAGCTGGATGTCGTGGAGCGGTCCCCTACCGGCCCATCCTGCAAGCAGGGTTGCC
 GCCAACAAAACAGTGGCCCTGGGTAGCAACGTGGAGTTCATGTGTAAGGTGACAGTGAC
 CCGCAGCCGCACATCCAGTGGCTAAAGCACATCGAGGTGAATGGGAGCAAGATTGGCCCA
 GACAACCTGCCTTATGTCCAGATCTTGAAGACTGCTGGAGTTAATACCACCGACAAAGAG
 ATGGAGGTGCTTCACTTAAGAAATGTCTCCTTTGAGGACGCAGGGGAGTATACGTGCTTG
 GCGGGTAACTCTATCGGACTCTCCCATCACTCTGCATGGTTGACCGTTCTGGAAGCCCTG
 GAAGAGAGGGCCGGCAGAGCCCAAATCT²ctGACAAA³ACTCACACATGCCACCGTGCCCA
 GCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCC AAAACCCAAGGACACC
 CTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGAC
 CCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAG
 CCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTACCGTCTCTGCAC
 CAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCC
 CCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACC
 CTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAA
 GGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAAC
 TACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTC
 ACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAG
 GCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

ES 2 336 832 T3

SEC. ID. N° 9 HG1020129N1 NP_056934_1-360_17939658_233-464_C237S

ATGTGGAGCTGGAAGTGCCTCCTCTTCTGGGCTGTGCTGGTCACAGCCCACTCTGCACC
 5 GCTAGGCCGTCCCCGACCTTGCCTGAACAAGCCCAGCCCTGGGGAGCCCCTGTGGAAGTG
 GAGTCCTTCTGGTCCACCCCGGTGACCTGCTGCAGCTTCGCTGTCGGCTGCGGGACGAT
 GTGCAGAGCATCAACTGGCTGCGGGACGGGGTGCAGCTGGCGGAAAGCAACCGCACCCGC
 ATCACAGGGGAGGAGGTGGAGGTGCAGGACTCCGTGCCCGCAGACTCCGGCCTCTATGCT
 10 TCGTAACCAGCAGCCCCTCGGGCAGTGACACCACCTACTTCTCCGTCAATGTTTCAGAT
 GCTCTCCCCTCCTCGGAGGATGATGATGATGATGATGACTCCTCTTCAGAGGAGAAAGAA
 ACAGATAACACCAAACCAAACCCCGTAGCTCCATATTGGACATCCCCAGAAAAGATGGAA
 AAGAAATTGCATGCAGTGCCGGCTGCCAAGACAGTGAAGTTCAAATGCCCTTCCAGTGGG
 ACCCAAACCCACACTGCGCTGGTTGAAAAATGGCAAAGAATTCAAACCTGACCACAGA
 15 ATTGAGGGCTACAAGGTCCGTTATGCCACCTGGAGCATCATAATGGACTCTGTGGTGGCC
 TCTGACAAGGGCAACTACACCTGCATTGTGGAGAATGAGTACGGCAGCATCAACCACACA
 TACCAGCTGGATGTCGTGGAGCGGTCCCCTACCGGCCCCATCCTGCAAGCAGGGTTGCC
 GCCAACAAAACAGTGGCCCTGGGTAGCAACGTGGAGTTCATGTGTAAGGTGTACAGTGAC
 20 CCGCAGCCGCACATCCAGTGGCTAAAGCACATCGAGGTGAATGGGAGCAAGATTGGCCCA
 GACAACCTGCCTTATGTCCAGATCTTGAAGACTGCTGGAGTTAATACCACCGACAAAGAG

ATGGAGGTGCTTCACTTAAGAAATGTCTCCTTTGAGGACGCAGGGGAGTATACGTGCTTG
 25 GCGGGTAACTCTATCGGACTCTCCCATCACTCTGCATGGTTGACCGTTCTGGAAGCCCTG
 GAGCCCAAATCTTctGACAAAACCTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTG
 GGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGG
 ACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTC
 AACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAG
 30 TACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAAT
 GGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACC
 ATCTCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGG
 GATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGC
 35 GACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACCTACAAGACCACGCCT
 CCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGC
 AGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCAC
 TACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

ES 2 336 832 T3

SEC. ID. N° 10 HG1020130N1 NP_056934_1-355_17939658_233-464_C237S

ATGTGGAGCTGGAAGTGCCTCCTCTTCTGGGCTGTGCTGGTCACAGCCACACTCTGCACC
 GCTAGGCCGTCCCCGACCTTGCCTGAACAAGCCAGCCCTGGGGAGCCCCTGTGGAAGTG
 5 GAGTCCTTCTGGTCCACCCCGGTGACCTGCTGCAGCTTCGCTGTCGGCTGCGGGACGAT
 GTGCAGAGCATCAACTGGCTGCGGGACGGGGTGCAGCTGGCGGAAAGCAACCGCACCCGC
 ATCACAGGGGAGGAGGTGGAGGTGCAGGACTCCGTGCCCGCAGACTCCGGCCTCTATGCT
 TGCGTAACCAGCAGCCCCTCGGGCAGTGACACCACCTACTTCTCCGTCAATGTTTCAGAT
 10 GCTCTCCCCTCCTCGGAGGATGATGATGATGATGATGACTCCTCTTCAGAGGAGAAAGAA
 ACAGATAACACCAAACCAAACCCCGTAGCTCCATATTGGACATCCCCAGAAAAGATGGAA
 AAGAAATTGCATGCAGTGCCGGCTGCCAAGACAGTGAAGTTCAAATGCCCTTCCAGTGGG
 ACCCAAACCCACACTGCGCTGGTTGAAAAATGGCAAAGAATTCAAACCTGACCACAGA
 15 ATTGGAGGCTACAAGGTCCGTTATGCCACCTGGAGCATCATAATGGACTCTGTGGTGCCC
 TCTGACAAGGGCAACTACACCTGCATTGTGGAGAATGAGTACGGCAGCATCAACCACACA
 TACCAGCTGGATGTCGTGGAGCGGTCCCCTCACCGGCCCATCCTGCAAGCAGGGTTGCC
 GCCAACAAAACAGTGGCCCTGGGTAGCAACGTGGAGTTCATGTGTAAGGTGTACAGTGAC
 CCGCAGCCGCACATCCAGTGGCTAAAGCACATCGAGGTGAATGGGAGCAAGATTGGCCCA
 20 GACAACCTGCCTTATGTCCAGATCTTGAAGACTGCTGGAGTTAATACCACCGACAAAGAG
 ATGGAGGTGCTTCACTTAAGAAATGTCTCCTTTGAGGACGCAGGGGAGTATACGTGCTTG
 GCGGGTAACCTCTATCGGACTCTCCCATCACTCTGCATGGTTGACCGAGCCCAAATCTtct
 GACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTC
 25 TTCTCTTCCCCCAAACCCAAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACA
 TGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGAC
 GGCCTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTAC
 CGTGTGGTCAGCGTCTCACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAG
 TGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAA
 30 GGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAG
 AACCAGGTACGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAG
 TGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACCTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCC
 GACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGG
 35 AACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGC
 CTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

SEC. ID. N° 11 HG1020131N1 NP_056934_1-374_D364-D365_17939658_233-464_C237S

ATGTGGAGCTGGAAGTGCCTCCTCTTCTGGGCTGTGCTGGTCACAGCCACACTCTGCACC
 GCTAGGCCGTCCCCGACCTTGCCTGAACAAGCCAGCCCTGGGGAGCCCCTGTGGAAGTG
 GAGTCCTTCTGGTCCACCCCGGTGACCTGCTGCAGCTTCGCTGTCGGCTGCGGGACGAT
 GTGCAGAGCATCAACTGGCTGCGGGACGGGGTGCAGCTGGCGGAAAGCAACCGCACCCGC
 45 ATCACAGGGGAGGAGGTGGAGGTGCAGGACTCCGTGCCCGCAGACTCCGGCCTCTATGCT
 TGCGTAACCAGCAGCCCCTCGGGCAGTGACACCACCTACTTCTCCGTCAATGTTTCAGAT
 GCTCTCCCCTCCTCGGAGGATGATGATGATGATGATGACTCCTCTTCAGAGGAGAAAGAA
 ACAGATAACACCAAACCAAACCCCGTAGCTCCATATTGGACATCCCCAGAAAAGATGGAA
 AAGAAATTGCATGCAGTGCCGGCTGCCAAGACAGTGAAGTTCAAATGCCCTTCCAGTGGG
 50 ACCCAAACCCACACTGCGCTGGTTGAAAAATGGCAAAGAATTCAAACCTGACCACAGA
 ATTGGAGGCTACAAGGTCCGTTATGCCACCTGGAGCATCATAATGGACTCTGTGGTGCCC
 TCTGACAAGGGCAACTACACCTGCATTGTGGAGAATGAGTACGGCAGCATCAACCACACA
 TACCAGCTGGATGTCGTGGAGCGGTCCCCTCACCGGCCCATCCTGCAAGCAGGGTTGCC

ES 2 336 832 T3

GCCAACAAAACAGTGGCCCTGGGTAGCAACGTGGAGTTCATGTGTAAGGTGTACAGTGAC
 CCGCAGCCGCACATCCAGTGGCTAAAGCACATCGAGGTGAATGGGAGCAAGATTGGCCCA
 5 GACAACCTGCCTTATGTCCAGATCTTGAAGACTGCTGGAGTTAATACACCGACAAAGAG
 ATGGAGGTGCTTCACTTAAGAAATGTCTCCTTTGAGGACGCAGGGGAGTATACGTGCTTG
 GCGGGTAACTCTATCGGACTCTCCCATCACTCTGCATGGTTGACCGTTCTGGAAGCCCTG
 GAAGAGAGGGTGATGACCTCGCCCCTGTACCTGGAGGAGCCCAAATCT^{tet}GACAAAACCT
 CACACATGCCACCGTGCCGAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTC
 10 CCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGCGT
 GTGGACGTGAGCCACGAAGACCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAG
 GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTC
 AGCGTCCTCACCGTCTGACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTC
 15 TCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCC
 CGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTC
 AGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC
 AATGGGCAGCCGGAGAACAACATAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC
 TTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTC
 20 TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTG
 TCTCCGGGTAAA

SEC. ID. Nº 12 HG1020133N1 NP_056934_1-374_P364M_17939658_233-464_C237S
 ATGTGGAGCTGGAAGTGCCTCCTCTTCTGGGCTGTGCTGGTCAACAGCCACACTCTGCACC
 GCTAGGCCGTCCCCGACCTTGCCTGAACAAGCCCAGCCCTGGGGAGCCCCTGTGGAAGTG
 GAGTCTCTTCTGGTCCACCCCGTGACCTGCTGCAGCTTCGCTGTCGGCTGCGGGACGAT
 30 GTGCAGAGCATCAACTGGCTGCGGGACGGGGTGACGCTGGCGGAAAGCAACCGCACCCGC
 ATCACAGGGGAGGAGGTGGAGGTGCAGGACTCCGTGCCCGCAGACTCCGGCCTCTATGCT
 TCGCTAACCAGCAGCCCCCTCGGGCAGTGACACCACCTACTTCTCCGTCAATGTTTCAGAT
 GCTCTCCCCTCCTCGGAGGATGATGATGATGATGATGACTCCTCTTCAGAGGAGAAAGAA
 ACAGATAACACCAAACCAAACCCCGTAGCTCCATATTGGACATCCCCAGAAAAGATGGAA
 35 AAGAAATTGCATGCAGTGCCGGCTGCCAAGACAGTGAAGTTCAAATGCCCTTCCAGTGGG
 ACCCCAAACCCACACTGCGCTGGTTGAAAAATGGCAAAGAATTCAAACCTGACCACAGA
 ATTGGAGGCTACAAGGTCCGTTATGCCACCTGGAGCATCATAATGGACTCTGTGGTGCCC
 TCTGACAAGGGCAACTACACCTGCATTGTGGAGAATGAGTACGGCAGCATCAACCACACA
 TACCAGCTGGATGTCGTGGAGCGGTCCCCTCACCGGCCCATCCTGCAAGCAGGGTTGCC
 40 GCCAACAAAACAGTGGCCCTGGGTAGCAACGTGGAGTTCATGTGTAAGGTGTACAGTGAC
 CCGCAGCCGCACATCCAGTGGCTAAAGCACATCGAGGTGAATGGGAGCAAGATTGGCCCA
 GACAACCTGCCTTATGTCCAGATCTTGAAGACTGCTGGAGTTAATACACCGACAAAGAG
 ATGGAGGTGCTTCACTTAAGAAATGTCTCCTTTGAGGACGCAGGGGAGTATACGTGCTTG
 45 GCGGGTAACTCTATCGGACTCTCCCATCACTCTGCATGGTTGACCGTTCTGGAAGCCCTG
 GAAGAGAGGatgGCAGTGATGACCTCGCCCCTGTACCTGGAGGAGCCCAAATCT^{tet}GAC
 AAAACTCACACATGCCACCGTGCCGAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTC
 CTCTTCCCCCCTAAAACCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGC
 50 GTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGC
 GTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGAGGAGCAGTACAACAGCAGTACCGT
 GTGGTCAGCGTCTCACCGTCTTGACCAAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGC
 AAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGG
 CAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAAC
 55 CAGGTACGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGG
 GAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACATAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGAC
 GGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAAC
 GTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTC
 60 TCCCTGTCTCCGGGTAAA

ES 2 336 832 T3

SEC. ID. N° 13 HG1020134N1 NP_056934_1-374_M367N_17939658_233-464_C237S
 5 ATGTGGAGCTGGAAGTGCCTCCTCTTCTGGGCTGTGCTGGTCACAGCCACACTCTGCACC
 GCTAGGCCGTCCCCGACCTTGCTGAACAAGCCCAGCCCTGGGGAGCCCTGTGGAAGTG
 GAGTCCTTCCTGGTCCACCCGGTGACCTGCTGCAGCTTCGCTGTCGGGTGCGGGACGAT
 GTGCAGAGCATCAACTGGCTGCGGGACGGGGTGAGCTGGCGGAAAAGCAACCGCACCCGC
 ATCACAGGGGAGGAGGTGGAGGTGCAGGACTCCGTGCCCGCAGACTCCGGCCTCTATGCT
 10 TCGTAACCAGCAGCCCCCTCGGGCAGTGACACCACCTACTTCTCCGTCAATGTTTCAGAT
 GCTCTCCCCTCCTCGGAGGATGATGATGATGATGATGACTCCTCTTCAGAGGAGAAAGAA
 ACAGATAACACCAAACCAAACCCCGTAGCTCCATATTGGACATCCCCAGAAAAGATGGAA

AAGAAATTGCATGCAGTGCCGGCTGCCAAGACAGTGAAAGTTCAAATGCCCTTCCAGTGGG
 15 ACCCAAACCCACACTGCGCTGGTTGAAAAATGGCAAAGAATTCAAACCTGACCACAGA
 ATTGGAGGCTACAAGGTCCGTTATGCCACCTGGAGCATCATAATGGACTCTGTGGTGCCC
 TCTGACAAGGGCAACTACACCTGCATTGTGGAGAATGAGTACGGCAGCATCAACCACACA
 TACCAGCTGGATGTCGTGGAGCGGTCCCCTACCGGCCCATCCTGCAAGCAGGGTTGCC
 20 GCCAACAAAACAGTGGCCCTGGGTAGCAACGTGGAGTTCATGTGTAAGGTGTACAGTGAC
 CCGCAGCCGCACATCCAGTGGCTAAAGCACATCGAGGTGAATGGGAGCAAGATTGGCCCA
 GACAACCTGCCTTATGTCCAGATCTTGAAGACTGCTGGAGTTAATACCACCGACAAAGAG
 ATGGAGGTGCTTCACTTAAGAAATGTCTCCTTTGAGGACGCAGGGGAGTATACGTGCTTG
 GCGGGTAACTCTATCGGACTCTCCCATCACTCTGCATGGTTGACCGTTCTGGAAGCCCTG
 25 GAAGAGAGGCCGGCAGTGaacACCTCGCCCCTGTACCTGGAGGAGCCCAAATCTtGAC
 AAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTC
 CTCTTCCCCCAAAAACCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGC
 GTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGC
 30 GTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGT
 GTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGC
 AAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGG
 CAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAAC
 CAGGTACAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGG
 35 GAGAGCAATGGGCAGCCGGAACAACACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGAC
 GGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAAC
 GTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTC
 TCCCTGTCTCCGGGTAAA

ES 2 336 832 T3

SEC. ID. N° 14 HG1020132N1 NP 056934_1-374_P364G_17939658_233-464_C237S
 ATGTGGAGCTGGAAGTGCCTCCTCTTCTGGGCTGTGCTGGTCACAGCCACACTCTGCACC
 GCTAGGCCGTCCCCGACCTTGCCTGAACAAGCCCAGCCCTGGGGAGCCCCTGTGGAAGTG
 5 GAGTCCTTCTGGTCCACCCCGGTGACCTGCTGCAGCTTCGCTGTGCGGTGCGGGACGAT
 GTGCAGAGCATCAACTGGCTGCGGGACGGGGTGCAGCTGGCGGAAAGCAACCGCACCCGC
 ATCACAGGGGAGGAGGTGGAGGTGCAGGACTCCGTGCCCCGAGACTCCGGCCTCTATGCT
 10 TCGTAACAGCAGCCCCCTCGGGCAGTGACACCACCTACTTCTCCGTCAATGTTTCAGAT
 GCTCTCCCCTCCTCGGAGGATGATGATGATGATGATGACTCCTCTTCAGAGGAGAAAGAA
 ACAGATAACACCAAACCAAACCCCGTAGCTCCATATTGGACATCCCCAGAAAAGATGGAA
 AAGAAATTGCATGCAGTGCCGGCTGCCAAGACAGTGAAGTTCAAATGCCCTTCCAGTGGG
 ACCCCAAACCCACACTGCGCTGGTTGAAAAATGGCAAAGAATTCAAACCTGACCACAGA
 15 ATTGGAGGCTACAAGGTCCGTTATGCCACCTGGAGCATCATAATGGACTCTGTGGTGGCC
 TCTGACAAGGGCAACTACACCTGCATTGTGGAGAATGAGTACGGCAGCATCAACCACACA
 TACCAGCTGGATGTCGTGGAGCGGTCCCCTCACCGGCCCATCCTGCAAGCAGGGTTGCCC
 GCCAACAAAACAGTGGCCCTGGGTAGCAACGTGGAGTTCATGTGTAAGGTGTACAGTGAC
 CCGCAGCCGCACATCCAGTGCGCTAAAGCACATCGAGGTGAATGGGAGCAAGATTGGCCCA
 20 GACAACCTGCCTTATGTCCAGATCTTGAAGACTGCTGGAGTTAATACCACCGACAAAGAG
 ATGGAGGTGCTTCACTTAAGAAATGTCTCCTTTGAGGACGCAGGGGAGTATACGTGCTTG
 GCGGGTAACTCTATCGGACTCTCCCATCACTCTGCATGGTTGACCGTTCTGGAAGCCCTG
 GAAGAGAGGggGCAGTGATGACCTCGCCCCTGTACCTGGAGGAGCCCAAATCTtctGAC
 25 AAAACTCACATGCCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTC
 CTCTTCCCCCAAACCCAAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGC
 GTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGC
 GTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGT
 30 AAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGGCCAAAGGG
 CAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCAGGATGAGCTGACCAAGAAC
 CAGGTACGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGG
 GAGAGCAATGGGCAGCCGGAACAACACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGAC
 35 GGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAAC
 GTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTC
 TCCCTGTCTCCGGGTAAA

SEC. ID. N° 15 HG1020135N1 NP 056934_1-374_P364M_M367N_17939658_233-464_C
 ATGTGGAGCTGGAAGTGCCTCCTCTTCTGGGCTGTGCTGGTCACAGCCACACTCTGCACC
 GCTAGGCCGTCCCCGACCTTGCCTGAACAAGCCCAGCCCTGGGGAGCCCCTGTGGAAGTG
 45 GAGTCCTTCTGGTCCACCCCGGTGACCTGCTGCAGCTTCGCTGTGCGGTGCGGGACGAT

GTGCAGAGCATCAACTGGCTGCGGGACGGGGTGCAGCTGGCGGAAAGCAACCGCACCCGC
 ATCACAGGGGAGGAGGTGGAGGTGCAGGACTCCGTGCCCGCAGACTCCGGCCTCTATGCT
 TCGTAACCAGCAGCCCCTCGGGCAGTGACACCACCTACTTCTCCGTCAATGTTTCAGAT
 5 GCTCTCCCCTCCTCGGAGGATGATGATGATGATGACTCCTCTTCAGAGGAGAAAGAA
 ACAGATAACACCAAACCAAACCCCGTAGCTCCATATTGGACATCCCCAGAAAAGATGGAA
 AAGAAATTGCATGCAGTGCCGGCTGCCAAGACAGTGAAAGTTCAAATGCCCTTCCAGTGGG
 ACCCAAACCCACACTGCGCTGGTTGAAAAATGGCAAAGAATTCAAACCTGACCACAGA
 10 ATTGGAGGCTACAAGGTCCGTTATGCCACCTGGAGCATCATAATGGACTCTGTGGTGGCC
 TCTGACAAGGGCAACTACACCTGCATTGTGGAGAATGAGTACGGCAGCATCAACCACACA
 TACCAGCTGGATGTCGTGGAGCGGTCCCCTCACCGGCCCATCCTGCAAGCAGGGTTGCC
 GCCAACAAAACAGTGGCCCTGGGTAGCAACGTGGAGTTCATGTGTAAGGTGTACAGTGAC
 CCGCAGCCGCACATCCAGTGGCTAAAGCACATCGAGGTGAATGGGAGCAAGATTGGCCCA
 15 GACAACTGCCTTATGTCCAGATCTTGAAGACTGCTGGAGTTAATACCACCGACAAAGAG
 ATGGAGGTGCTTCACTTAAGAAATGTCTCCTTTGAGGACGCAGGGGAGTATACGTGCTTG
 GCGGGTAACTCTATCGGACTCTCCCATCTCTGATGGTTGACCGTCTGGAAGCCCTG
 GAAGAGAGGatgGCAGTGaacACCTCGCCCTGTACCTGGAGGAGCCCAAATCTtctGAC
 20 AAAACTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTC
 CTCTTCCCCCAAACCCAAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGC
 GTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGC
 GTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGT
 25 GTGGTCAGCGTCTCACCGTCTGCAACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGC
 AAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCAAAGCCAAAGGG
 CAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAAC
 CAGGTACGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGG
 GAGAGCAATGGGCAGCCGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGAC
 30 GGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAAC
 GTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTC
 TCCCTGTCTCCGGGTAAA

SEC. ID. N° 16 HG1020136N1 NP_075594 1-285 17939658 233-464 C237S
 ATGTGGAGCTGGAAGTGCCTCCTCTTCTGGGCTGTGCTGGTCAAGCCACACTCTGCACC
 GCTAGGCCGTCCCCGACCTTGCCTGAACAAGATGCTCTCCCCTCCTCGGAGGATGATGAT
 GATGATGATGACTCCTCTTCAGAGGAGAAAGAAACAGATAACACCAAACCAAACCCCGTA
 40 GCTCCATATTGGACATCCCCAGAAAAGATGGAAAAGAAATTGCATGCAGTGCCGGCTGCC
 AAGACAGTGAAGTTCAAATGCCCTTCCAGTGGGACCCCAAACCCCACTGCGCTGGTTG
 AAAAATGGCAAAGAATTCAAACCTGACCACAGAATTGGAGGCTACAAGGTCCGTTATGCC
 ACCTGGAGCATCATAATGGACTCTGTGGTGGCCCTCTGACAAGGGCAACTACACCTGCATT
 GTGGAGAATGAGTACGGCAGCATCAACCACACATACCAGCTGGATGTCGTGGAGCGGTCC
 45 CCTCACCGGCCCATCCTGCAAGCAGGGTTGCCCGCCAACAAAACAGTGGCCCTGGGTAGC
 AACGTGGAGTTCATGTGTAAGGTGTACAGTGACCCGCAGCCGCACATCCAGTGGCTAAAG
 CACATCGAGGTGAATGGGAGCAAGATTGGCCAGACAACTGCCTTATGTCCAGATCTTG
 AAGACTGCTGGAGTTAATACCACCGACAAAGAGATGGAGGTGCTTCACTTAAGAAATGTC
 50 TCCTTTGAGGACGCAGGGGAGTATACGTGCTTGGCGGGTAACTCTATCGGACTCTCCCAT
 CACTCTGCATGGTTGACCGTTCTGGAAGCCCTGGAAGAGAGGCGGCAGTGTGACCTCG
 CCCCTGTACCTGGAGGAGCCCAAATCTtctGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCCA
 GCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCCAAAGGACACC
 CTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGAC
 55 CCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAG
 CCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCC
 CAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCC
 CCCATCGAGAAAACCATCTCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACC
 60 CTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGACCTGCCTGGTCAAA
 GGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAAC
 TACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTC
 ACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAG
 65 GCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

ES 2 336 832 T3

SEC. ID. N° 17 HG1020138N1 NP_075594_1-281_17939658_233-464_C237S

ATGTGGAGCTGGAAGTGCCTCCTCTTCTGGGCTGTGCTGGTCACAGCCACACTCTGCACC
GCTAGGCCGTCCCCGACCTTGCCTGAACAAGATGCTCTCCCTCCTCGGAGGATGATGAT
GATGATGATGACTCCTCTTCAGAGGAGAAAGAAACAGATAACACCAAACCAAACCCCGTA

GCTCCATATTGGACATCCCCAGAAAAGATGGAAAAGAAATTGCATGCAGTGCCGGCTGCC
AAGACAGTGAAGTTCAAATGCCCTTCCAGTGGGACCCCAAACCCACACTGCGCTGGTTG
AAAAATGGCAAAGAATTCAAACCTGACCACAGAATTGGAGGCTACAAGGTCCGTTATGCC
ACCTGGAGCATCATAATGGACTCTGTGGTGCCCTCTGACAAGGGCAACTACACCTGCATT
GTGGAGAATGAGTACGGCAGCATCAACCACACATAACCAGCTGGATGTCGTGGAGCGGTCC
CCTCACCGGCCCATCCTGCAAGCAGGGTTGCCCGCCAACAAAACAGTGGCCCTGGGTAGC
AACGTGGAGTTCATGTGTAAGGTGTACAGTGACCCGAGCCGCACATCCAGTGGCTAAAG
CACATCGAGGTGAATGGGAGCAAGATTGGCCCAGACAACCTGCCTTATGTCCAGATCTTG
AAGACTGCTGGAGTTAATACCACCGACAAAGAGATGGAGGTGCTTCACTTAAGAAATGTC
TCCTTTGAGGACGCAGGGGAGTATACGTGCTTGGCGGGTAACTCTATCGGACTCTCCCAT
CACTCTGCATGGTTGACCGTTCTGGAAGCCCTGGAAGAGAGGCCGGCAGTGATGACCTCG
CCCGAGCCCAAATCTGACAAAACCTCACACATGCCCAACCGTGCCAGCACCTGAATC
CTGGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCCAAAGGACACCTCATGATCTCC
CGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCTGAGGTCAAG
TTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAG
CAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTG
AATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAA
ACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCCATCC
CGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCC
AGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCACG
CCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAG
AGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC
CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

ES 2 336 832 T3

SEC. ID. N° 18 HG1020137N1 NP_075594_1-277_17939658_233-464_C237S

ATGTGGAGCTGGAAGTGCCTCCTCTTCTGGGCTGTGCTGGTCACAGCCAĈACTCTGCACC
 GCTAGGCCGTCCCCGACCTTGCTGAACAAGATGCTCTCCCCTCCTCGGAGGATGATGAT
 5 GATGATGATGACTCCTCTTCAGAGGAGAAAGAAACAGATAAACACCAAACCAAACCCCGTA
 GCTCCATATTGGACATCCCCAGAAAAGATGGAAAAGAAATTGCATGCAGTGCCGGCTGCC
 AAGACAGTGAAGTTCAAATGCCCTTCCAGTGGGACCCCCAAACCCCACTGCGCTGGTTG
 AAAAATGGCAAAGAATTCAAACCTGACCACAGAATTGGAGGCTACAAGGTCGGTTATGCC
 10 ACCTGGAGCATCATAATGGACTCTGTGGTGCCCTCTGACAAGGGCAACTACACCTGCATT
 GTGGAGAATGAGTACGGCAGCATCAACCACACATAACCAGCTGGATGTCGTGGAGCGGTCC
 CCTCACC GGCCCATCCTGCAAGCAGGGTTGCCCGCCAACAAAACAGTGGCCCTGGGTAGC
 AACGTGGAGTTCATGTGTAAGGTGTACAGTGACCCGCAGCCGCACATCCAGTGGCTAAAG
 CACATCGAGGTGAATGGGAGCAAGATTGGCCAGACAACCTGCCTTATGTCCAGATCTTG
 15 AAGACTGCTGGAGTTAATACCACCGACAAAGAGATGGAGGTGCTTCACTTAAGAAATGTC
 TCCTTTGAGGACGCAGGGGAGTATACGTGCTTGGCGGGTAACTCTATCGGACTCTCCCAT
 CACTCTGCATGGTTGACCGTTCTGGAAGCCCTGGAAGAGAGGCCGGCAGTGGAGCCCAAA
 TCTtctGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCG
 20 TCAGTCTTCCTCTTCCCCCAAAACCCAAGGACACCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAG
 GTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTAC
 GTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGC
 ACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAG
 TACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAA
 25 GCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTG
 ACCAAGAACCAGGTACGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCC
 GTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTG
 GACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAG
 30 CAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAG
 AAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

SEC. ID. N° 19 HG1020139N1 NP_075594_1-276_17939658_233-464_C237S

ATGTGGAGCTGGAAGTGCCTCCTCTTCTGGGCTGTGCTGGTCACAGCCAĈACTCTGCACC
 GCTAGGCCGTCCCCGACCTTGCTGAACAAGATGCTCTCCCCTCCTCGGAGGATGATGAT
 40 GATGATGATGACTCCTCTTCAGAGGAGAAAGAAACAGATAAACACCAAACCAAACCCCGTA
 GCTCCATATTGGACATCCCCAGAAAAGATGGAAAAGAAATTGCATGCAGTGCCGGCTGCC
 AAGACAGTGAAGTTCAAATGCCCTTCCAGTGGGACCCCCAAACCCCACTGCGCTGGTTG
 AAAAATGGCAAAGAATTCAAACCTGACCACAGAATTGGAGGCTACAAGGTCGGTTATGCC
 ACCTGGAGCATCATAATGGACTCTGTGGTGCCCTCTGACAAGGGCAACTACACCTGCATT
 45 GTGGAGAATGAGTACGGCAGCATCAACCACACATAACCAGCTGGATGTCGTGGAGCGGTCC

ES 2 336 832 T3

CCTCACCGGCCCATCCTGCAAGCAGGGTTGCCCGCCAACAAAACAGTGGCCCTGGGTAGC
AACGTGGAGTTCATGTGTAAAGGTGTACAGTGACCCGCAGCCGCACATCCAGTGGCTAAAG
CACATCGAGGTGAATGGGAGCAAGATTGGCCAGACAACCTGCCTTATGTCCAGATCTTG
5 AAGACTGCTGGAGTTAATACCACCGACAAAGAGATGGAGGTGCTTCACTTAAGAAATGTC
TCCTTTGAGGACGCAGGGGAGTATACGTGCTTGGCGGGTAACTCTATCGGACTCTCCCAT
CACTCTGCATGGTTGACCGTTCTGGAAGCCCTGGAAGAGAGGGCCGGCAGAGCCCAAATCT
10 tctGACAAAACCTCACACATGCCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCA
GTCTTCCTCTTCCCCCCTAAACCCCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTC
ACATGCGTGTTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTG
GACGGCGTGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCAGC
TACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC
15 AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGGCC
AAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACC
AAGAACCAGGTGACGCTGACCTGCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTG
GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGAC
20 TCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAG
GGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAG
AGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTA

SEC. ID. N° 20 HG1020140N1 NP_075594_1-271_17939658_233-464_C237S
ATGTGGAGCTGGAAGTGCCTCCTCTTCTGGGCTGTGCTGGTCAAGCCACACTCTGCACC
GCTAGGCCGTCCCCGACCTTGCCTGAACAAGATGCTCTCCCCTCCTCGGAGGATGATGAT
GATGATGATGACTCCTCTTCAGAGGAGAAAGAAACAGATAACACCAAACCAAACCCCGTA
30 GCTCCATATTGGACATCCCCAGAAAAGATGGAAAAGAAATTGCATGCAGTGCCGGCTGCC
AAGACAGTGAAGTTCAAATGCCCTTCCAGTGGGACCCCAAACCCCACTGCGCTGGTTG
AAAAATGGCAAAGAATTCAAACCTGACCACAGAATTGGAGGCTACAAGGTCCGTTATGCC
ACCTGGAGCATCATAATGGACTCTGTGGTGGCCTCTGACAAGGGCAACTACACCTGCATT
35 GTGGAGAATGAGTACGGCAGCATCAACCACACATACCAGCTGGATGTCGTGGAGCGGTCC
CCTCACCGGCCCATCCTGCAAGCAGGGTTGCCCGCCAACAAAACAGTGGCCCTGGGTAGC
AACGTGGAGTTCATGTGTAAAGGTGTACAGTGACCCGCAGCCGCACATCCAGTGGCTAAAG
CACATCGAGGTGAATGGGAGCAAGATTGGCCAGACAACCTGCCTTATGTCCAGATCTTG
AAGACTGCTGGAGTTAATACCACCGACAAAGAGATGGAGGTGCTTCACTTAAGAAATGTC
40 TCCTTTGAGGACGCAGGGGAGTATACGTGCTTGGCGGGTAACTCTATCGGACTCTCCCAT
CACTCTGCATGGTTGACCGTTCTGGAAGCCCTGGAGCCCAAATCTtctGACAAAACCTCAC
ACATGCCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCC
CCAAAACCCAAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTG
45 GACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTG
CATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGC
GTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCC
AACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGA
GAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGAGC
50 CTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAT
GGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTC
TTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCA
TGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCT
55 CCGGGTAA

SEC. ID. N° 21 HG1020141N1 NP_075594 1-285_D275-D276_17939658_233-464_C237S

ATGTGGAGCTGGAAGTGCCTCCTCTTCTGGGCTGTGCTGGTCACAGCCACACTCTGCACC
GCTAGGCCGTCCCCGACCTTGCCTGAACAAGATGCTCTCCCCTCCTCGGAGGATGATGAT
GATGATGATGACTCCTCTTCAGAGGAGAAAGAAACAGATAACACCAAACCAAACCCCGTA
GCTCCATATTGGACATCCCCAGAAAAGATGGAAAAGAAATTGCATGCAGTGCCGGCTGCC
AAGACAGTGAAGTTCAAATGCCCTTCCAGTGGGACCCCAAACCCCACTGCGCTGGTTG
AAAAATGGCAAAGAATTCAAACCTGACCACAGAATTGGAGGCTACAAGGTCCGTTATGCC
ACCTGGAGCATCATAATGGACTCTGTGGTGGCCTCTGACAAGGGCAACTACACCTGCATT
GTGGAGAATGAGTACGGCAGCATCAACCACACATACCAGCTGGATGTCGTGGAGCGGTCC
CCTCACCGGCCCATCCTGCAAGCAGGGTTGCCCGCCAACAAAACAGTGGCCCTGGGTAGC
AACGTGGAGTTTCATGTGTAAGGTGTACAGTGACCCGCAGCCGCACATCCAGTGGCTAAAG
CACATCGAGGTGAATGGGAGCAAGATTGGCCCAGACAACCTGCCTTATGTCCAGATCTTG
AAGACTGCTGGAGTTAATACCACCGACAAAGAGATGGAGGTGCTTCACTTAAGAAATGTC
TCCTTTGAGGACGCAGGGGAGTATACGTGCTTGGCGGGTAACTCTATCGGACTCTCCCAT

CACCTCTGCATGGTTGACCGTTCTGGAAGCCCTGGAAGAGAGGGTGATGACCTCGCCCCTG
TACCTGGAGGAGCCCAAATCTtGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCT
GAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCCTCATG
ATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAG
GTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGG
GAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGAC
TGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATC
GAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCC
CCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTACGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC
TATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACCTACAAG
ACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTG
GACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG
CACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

ES 2 336 832 T3

SEC. ID. Nº 22 HG1020143N1 NP_075594_1-285_P275M_17939658_233-464_C237S
 ATGTGGAGCTGGAAGTGCCTCCTCTTCTGGGCTGTGCTGGTCACAGCCACACTCTGCACC
 GCTAGGCCGTCCCCGACCTTGCCTGAACAAGATGCTCTCCCCTCCTCGGAGGATGATGAT
 5 GATGATGATGACTCCTCTTCAGAGGAGAAAGAAACAGATAACACCAAACCAAACCCCGTA
 GCTCCATATTGGACATCCCCAGAAAAGATGGAAAAGAAATTGCATGCAGTGCCGGCTGCC
 AAGACAGTGAAGTTCAAATGCCCTTCCAGTGGGACCCCAAACCCCACTGCGCTGGTTG
 AAAAATGGCAAAGAATTCAAACCTGACCACAGAATTGGAGGCTACAAGGTCCGTTATGCC
 10 ACCTGGAGCATCATAATGGACTCTGTGGTGCCCTCTGACAAGGGCAACTACACCTGCATT
 GTGGAGAATGAGTACGGCAGCATCAACCACACATACCAGCTGGATGTCGTGGAGCGGTCC
 CCTCACCGGCCCATCCTGCAAGCAGGGTTGCCCGCCAACAAAACAGTGGCCCTGGGTAGC
 AACGTGGAGTTTCATGTGTAAGGTGTACAGTGACCCGCAGCCGCACATCCAGTGGCTAAAG
 CACATCGAGGTGAATGGGAGCAAGATTGGCCAGACAACCTGCCTTATGTCCAGATCTTG
 15 AAGACTGCTGGAGTTAATACCACCGACAAAGAGATGGAGGTGCTTCACTTAAGAAATGTC
 TCCTTTGAGGACGCAGGGGAGTATACGTGCTTGGCGGGTAACTCTATCGGACTCTCCCAT
 CACTCTGCATGGTTGACCGTTCTGGAAGCCCTGGAAGAGAGGatgGCAGTGCATGACCTCG
 CCCCTGTACCTGGAGGAGGCCCAAATCTctGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCCA
 20 GCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCCAAGGACACC
 CTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGAC
 CCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAG
 CCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCTGCAC
 CAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCC
 25 CCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACC
 CTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAA
 GGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAAC
 TACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTC
 30 ACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAG
 GCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

SEC. ID. Nº 23 HG1020144N1 NP_075594_1-285_M278N_17939658_233-464_C237S
 ATGTGGAGCTGGAAGTGCCTCCTCTTCTGGGCTGTGCTGGTCACAGCCACACTCTGCACC
 GCTAGGCCGTCCCCGACCTTGCCTGAACAAGATGCTCTCCCCTCCTCGGAGGATGATGAT
 35 GATGATGATGACTCCTCTTCAGAGGAGAAAGAAACAGATAACACCAAACCAAACCCCGTA
 GCTCCATATTGGACATCCCCAGAAAAGATGGAAAAGAAATTGCATGCAGTGCCGGCTGCC
 AAGACAGTGAAGTTCAAATGCCCTTCCAGTGGGACCCCAAACCCCACTGCGCTGGTTG
 AAAAATGGCAAAGAATTCAAACCTGACCACAGAATTGGAGGCTACAAGGTCCGTTATGCC
 40 ACCTGGAGCATCATAATGGACTCTGTGGTGCCCTCTGACAAGGGCAACTACACCTGCATT
 GTGGAGAATGAGTACGGCAGCATCAACCACACATACCAGCTGGATGTCGTGGAGCGGTCC
 CCTCACCGGCCCATCCTGCAAGCAGGGTTGCCCGCCAACAAAACAGTGGCCCTGGGTAGC
 AACGTGGAGTTTCATGTGTAAGGTGTACAGTGACCCGCAGCCGCACATCCAGTGGCTAAAG
 CACATCGAGGTGAATGGGAGCAAGATTGGCCAGACAACCTGCCTTATGTCCAGATCTTG
 45 AAGACTGCTGGAGTTAATACCACCGACAAAGAGATGGAGGTGCTTCACTTAAGAAATGTC
 TCCTTTGAGGACGCAGGGGAGTATACGTGCTTGGCGGGTAACTCTATCGGACTCTCCCAT
 CACTCTGCATGGTTGACCGTTCTGGAAGCCCTGGAAGAGAGGCCGGCAGTGaacACCTCG
 50 CCCCTGTACCTGGAGGAGGCCCAAATCTctGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCCA
 GCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCCAAGGACACC
 CTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGAC
 55 CCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAG

ES 2 336 832 T3

CCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCAC
CAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCC
CCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACC
5 CTGCCCCCATCCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAA
GGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAAC
TACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTC
ACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAG
10 GCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

SEC. ID. N° 24 HG1020142N1 NP_075594_1-285_P275G_17939658_233-464_C237S
15 ATGTGGAGCTGGAAGTGCCCTCTTCTGGGCTGTGCTGGTCACAGCCACACTCTGCACC
GCTAGGCCGTCCCCGACCTTGCCCTGAACAAGATGCTCTCCCTCCTCGGAGGATGATGAT
GATGATGATGACTCCTCTTCAGAGGAGAAAGAAACAGATAACACCAAACCAAACCCCGTA
GCTCCATATTGGACATCCCCAGAAAAGATGGAAAAGAAATTGCATGCAGTGCCGGCTGCC
AAGACAGTGAAGTTCAAATGCCCTTCCAGTGGGACCCCAAACCCCACTGCGCTGGTTG
20 AAAAATGGCAAAGAATTCAAACCTGACCACAGAATTGGAGGCTACAAGGTCCGTTATGCC
ACCTGGAGCATCATAATGGACTCTGTGGTGCCCTCTGACAAGGGCAACTACACCTGCATT
GTGGAGAATGAGTACGGCAGCATCAACCACACATACCAGCTGGATGTCGTGGAGCGGTCC
CCTCACCGGCCCATCTGCAAGCAGGGTTGCCCGCCAACAAAACAGTGGCCCTGGGTAGC
AACGTGGAGTTCATGTGTAAGGTGTACAGTGACCCGACCCGCACATCCAGTGGCTAAAG
25 CACATCGAGGTGAATGGGAGCAAGATTGGCCAGACAACCTGCCTTATGTCCAGATCTTG
AAGACTGCTGGAGTTAATACCACCGACAAAGAGATGGAGGTGCTTCACTTAAGAAATGTC
TCCTTTGAGGACGCAGGGGAGTATACGTGCTTGGCGGGTAACTCTATCGGACTCTCCCAT
CACTCTGCATGGTTGACCGTTCTGGAAGCCCTGGAAGAGAGGgggGCAGTGATGACCTCG
30 CCCCTGTACCTGGAGGAGCCCAAATCTtctGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCCA
GCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAAACCAAGGACACC
CTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGAC
CCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAG
35 CCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCAC
CAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCC
CCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACC
CTGCCCCCATCCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAA
GGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAAC
40 TACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTC
ACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAG
GCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

ES 2 336 832 T3

SEC. ID. N° 25 HG1020145N1 NP_075594_1-285_P275M_M278N_17939658_233-464_C237S

ATGTGGAGCTGGAAGTGCCTCCTCTTCTGGGCTGTGCTGGTCACAGCCACACTCTGCACC
GCTAGGCCGTCCCCGACCTTGCCTGAACAAGATGCTCTCCCCTCCTCGGAGGATGATGAT
GATGATGATGACTCCTCTTCAGAGGAGAAAAGAAACAGATAACACCAAACCAAACCCCGTA
GCTCCATATTGGACATCCCCAGAAAAGATGGAAAAGAAATTGCATGCAGTGCCGGCTGCC
AAGACAGTGAAGTTCAAATGCCCTTCCAGTGGGACCCCAAACCCCACTGCGCTGGTTG
AAAAATGGCAAAGAATTCAAACCTGACCACAGAATTGGAGGCTACAAGGTCCGTTATGCC
ACCTGGAGCATCATAATGGACTCTGTGGTGCCCTCTGACAAGGGCAACTACACCTGCATT
GTGGAGAATGAGTACGGCAGCATCAACACACATACCAGCTGGATGTCGTGGAGCGGTCC
CCTCACCGGCCCATCCTGCAAGCAGGGTTGCCCGCAAACAAAACAGTGGCCCTGGGTAGC
AACGTGGAGTTCATGTGTAAGGTGTACAGTGACCCGCAGCCGCACATCCAGTGGCTAAAG
CACATCGAGGTGAATGGGAGCAAGATTGGCCAGACAACCTGCCTTATGTCCAGATCTTG
AAGACTGCTGGAGTTAATACCACCGACAAAGAGATGGAGGTGCTTCACTTAAGAAATGTC
TCCTTTGAGGACGCAGGGGAGTATACGTGCTTGGCGGGTAACTCTATCGGACTCTCCCAT
CACTCTGCATGGTTGACCGTTCTGGAAGCCCTGGAAGAGAGGgggGCAGTGaacACCTCG
CCCCTGTACCTGGAGGAGCCCAAATCTtctGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCCA
GCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCCAAGGACACC
CTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGAC
CCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAG
CCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCACCGTCTGTCAC
CAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCC
CCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACC
CTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAA
GGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAAC
TACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTC
ACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAG
GCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

SEC. ID. N° 26 HG1020146N1 NP_000595_1-376_17939658_233-464_C237S

ATGTGGAGCTGGAAGTGCCTCCTCTTCTGGGCTGTGCTGGTCACAGCCACACTCTGCACC
GCTAGGCCGTCCCCGACCTTGCCTGAACAAGGCCAGCCCTGGGGAGCCCTGTGGAAAGTG
GAGTCTTCTCTGGTCCACCCCGGTGACCTGCTGCAGCTTCGCTGTCCGGCTGCGGGACGAT
GTGCAGAGCATCAACTGGCTGCGGGACGGGGTGCAGCTGGCGGAAAGCAACCGCACCCGC
ATCACAGGGGAGGAGGTGGAGGTGCAGGACTCCGTGCCCGCAGACTCCGGCCTCTATGCT
TGCGTAACCAGCAGCCCTCCGGAAGTGACACCACCTACTTCTCCGTCAATGTTTCAGAT
GCTCTCCCTCCTCGGAGGATGATGATGATGATGACTCCTCTTCAGAGGAGAAAAGAA
ACAGATAACACCAAACCAAACGagaatgCCCGTAGCTCCATATTGGACATCCCCAGAAAAG
ATGGAAGAAAGAAATTGCATGCAGTGCCGGCTGCCAAGACAGAGTGAAGTTCAAATGCCCTTCC
AGTGGGACCCCAAACCCCACTGCGCTGGTTGAAAAATGGCAAAGAATTCAAACCTGAC
CACAGAATTGGAGGCTACAAGGTCCGTTATGCCACCTGGAGCATCATAATGGACTCTGTG
GTGCCCTCTGACAAGGGCAACTACACCTGCATTGTGGAGAATGAGTACGGCAGCATCAAC
CACACATAACCAGCTGGATGTCGTGGAGCGGTCCCCTCACCGCCCCATCCTGCAAGCAGGG
TTGCCCGCCAACAAAACAGTGGCCCTGGGTAGCAACGTGGAGTTCATGTGTAAGGTGTAC
AGTGACCCGCAGCCGCACATCCAGTGGCTAAAGCACATCGAGGTGAATGGGAGCAAGATT
GGCCCAGACAACCTGCCTTATGTCCAGATCTTGAAGACTGCTGGAGTTAATACCACCGAC
AAAGAGATGGAGGTGCTTCACTTAAGAAATGTCTCCTTTGAGGACGCAGGGGAGTATACG
TGCTTGGCGGGTAACTCTATCGGACTCTCCCATCACTCTGCATGGTTGACCGTTCTGGAA
GCCCTGGAAGAGAGGGCCGGCAGTGATGACCTCGCCCTGTACCTGGAGGAGCCCAAATCT
tctGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCA
GTCTTCTCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTC
ACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTG
GACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCAGC
TACCGTGTGGTCAGCGTCTCACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC
AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCC
AAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACC
AAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTG
GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACCTACAAGACCACGCCTCCCGTGGTGGAC
TCCGACGGCTCCTTCTCTCTACAGCAAGCTCACCCTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAG
GGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAG
AGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

ES 2 336 832 T3

SEC. ID. N° 27 HG1020148N1 NP_000595_1-372_17939658_233-464_C237S

ATGTGGAGCTGGAAGTGCCTCCTCTTCTGGGCTGTGCTGGTACAGCCACTCTGCACC
 5 GCTAGGCCGTCCCCGACCTTGCCTGAACAAGCCAGCCCTGGGGAGCCCCTGTGGAAGTG
 GAGTCCTTCCTGGTCCACCCCGGTGACCTGCTGCAGCTTCGCTGTCGGCTGCGGGACGAT
 GTGCAGAGCATCAACTGGCTGCGGGACGGGGTGCAGCTGGCGGAAAGCAACCGCACCCGC
 ATCACAGGGGAGGAGGTGGAGGTGCAGGACTCCGTGCCCGCAGACTCCGGCCTCTATGCT
 10 TGCCTAACAGCAGCCCCCTCCGGAAGTGACACCACCTACTTCTCCGTCAATGTTTCAGAT
 GCTCTCCCCTCCTCGGAGGATGATGATGATGATGATGACTCCTCTTCAGAGGAGAAAGAA
 ACAGATAACACCAAACCAAAAGagaatgCCCGTAGCTCCATATTGGACATCCCCAGAAAAAG
 ATGGAAAAGAAATTGCATGCAGTGCCGGCTGCCAAGACAGTGAAGTTCAAATGCCCTTCC
 AGTGGGACCCCCAAACCCCACTGCGCTGGTTGAAAAATGGCAAAGAATTCAAACCTGAC
 15 CACAGAATTGGAGGCTACAAGGTCCGTTATGCCACCTGGAGCATCATAATGGACTCTGTG
 GTGCCCTCTGACAAGGGCAACTACACCTGCATTGTGGAGAATGAGTACGGCAGCATCAAC
 CACACATACCAGCTGGATGTCGTGGAGCGGTCCCCTCACCGCCCCATCCTGCAAGCAGGG
 TTGCCCCGCCAACAAAACAGTGGCCCTGGGTAGCAACGTGGAGTTCATGTGTAAGGTGTAC
 AGTGACCCGCAGCCGCACATCCAGTGGCTAAAGCACATCGAGGTGAATGGGAGCAAGATT
 20 GGCCAGACAACCTGCCTTATGTCCAGATCTTGAAGACTGCTGGAGTTAATACCACCGAC
 AAAGAGATGGAGGTGCTTCACTTAAGAAATGTCTCCTTTGAGGACGCAGGGGAGTATACG
 TGCTTGGCGGGTAACTCTATCGGACTCTCCCATCACTCTGCATGGTTGACCGTTCTGGAA
 GCCCTGGAAGAGAGAGGCCGGCAGTGATGACCTCGCCCGAGCCCAAATCTtctGACAAAACCT
 25 CACACATGCCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTC
 CCCCCAAAACCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTG
 GTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAG
 GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTC

AGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTC
 TCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCC
 35 CGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTC
 AGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC
 AATGGGCAGCCGAGAAACAACACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC
 TTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTC
 40 TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTG
 TCTCCGGGTAAA

ES 2 336 832 T3

SEC. ID. N° 28 HG1020147N1 NP_000595_1-368_17939658_233-464_C237S

ATGTGGAGCTGGAAGTGCCTCCTCTTCTGGGCTGTGCTGGTCACAGCCACACTCTGCACC
 GCTAGGCCGTCCCCGACCTTGCCTGAACAAGCCCAGCCCTGGGGAGCCCCTGTGGAAGTG
 5 GAGTCCTTCTGGTCCACCCCGGTGACCTGCTGCAGCTTCGCTGTTCGGCTGCGGGACGAT
 GTGCAGAGCATCAACTGGCTGCGGGACGGGGTGCAGCTGGCGGAAAGCAACCGCACCCGC
 ATCACAGGGGAGGAGGTGGAGGTGCAGGACTCCGTGCCCCGACACTCCGGCCTCTATGCT
 TGCGTAACCAGCAGCCCCCTCCGGAAGTGACACCACCTACTTCTCCGTCAATGTTTCAGAT
 10 GCTCTCCCCTCCTCGGAGGATGATGATGATGATGACTCCTCTTCAGAGGAGAAAAGAA
 ACAGATAACACCAAACCAAAAGagaatgCCCGTAGCTCCATATTGGACATCCCCAGAAAAG
 ATGGAAGAAAGAAATTGCATGCAGTGCCGGCTGCCAAGACAGTGAAGTTCAAATGCCCTTCC
 AGTGGGACCCCAAACCCCACTGCGCTGGTTGAAAAATGGCAAAGAATTCAAACCTGAC
 CACAGAATTGGAGGCTACAAGGTCCGTTATGCCACCTGGAGCATCATAATGGACTCTGTG
 15 GTGCCCTCTGACAAGGGCAACTACACCTGCATTGTGGAGAATGAGTACGGCAGCATCAAC
 CACACATACCAGCTGGATGTCGTGGAGCGGTCCCCTCACCGCCCCATCCTGCAAGCAGGG
 TTGCCCGCCAACAAAACAGTGGCCCTGGGTAGCAACGTGGAGTTCATGTGTAAGGTGTAC
 AGTGACCCGCAGCCGCACATCCAGTGGCTAAAGCACATCGAGGTGAATGGGAGCAAGATT
 20 GGCCAGACAACCTGCCTTATGTCCAGATCTTGAAGACTGCTGGAGTTAATACCACCGAC
 AAAGAGATGGAGGTGCTTCACTTAAGAAATGTCTCCTTTGAGGACGCAGGGGAGTATACG
 TGCTTGGCGGGTAACTCTATCGGACTCTCCCATCACTCTGCATGGTTGACCGTTCTGGAA
 GCCCTGGAAGAGAGGGCCGGCAGTGGAGCCCAAAATCTTctGACAAAACCTCACACATGCCCA
 CCGTGCCACGACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCC
 25 AAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGC
 CACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCC
 AAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCACC
 GTCTTGACACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCC
 30 CTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAG
 GTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTACAGCTGACCTGC
 CTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCG
 GAGAACAATAACAAGACCACGCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTCTCTCTAC
 35 AGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTG
 ATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

SEC. ID. N° 29 HG1020149N1 NP_000595_1-367_17939658_233-464_C237S

ATGTGGAGCTGGAAGTGCCTCCTCTTCTGGGCTGTGCTGGTCACAGCCACACTCTGCACC
 40 GCTAGGCCGTCCCCGACCTTGCCTGAACAAGCCCAGCCCTGGGGAGCCCCTGTGGAAGTG
 GAGTCCTTCTGGTCCACCCCGGTGACCTGCTGCAGCTTCGCTGTTCGGCTGCGGGACGAT
 GTGCAGAGCATCAACTGGCTGCGGGACGGGGTGCAGCTGGCGGAAAGCAACCGCACCCGC
 ATCACAGGGGAGGAGGTGGAGGTGCAGGACTCCGTGCCCCGACACTCCGGCCTCTATGCT
 45 TGCGTAACCAGCAGCCCCCTCCGGAAGTGACACCACCTACTTCTCCGTCAATGTTTCAGAT
 GCTCTCCCCTCCTCGGAGGATGATGATGATGATGATGACTCCTCTTCAGAGGAGAAAAGAA
 ACAGATAACACCAAACCAAAAGagaatgCCCGTAGCTCCATATTGGACATCCCCAGAAAAG
 ATGGAAGAAAGAAATTGCATGCAGTGCCGGCTGCCAAGACAGTGAAGTTCAAATGCCCTTCC
 AGTGGGACCCCAAACCCCACTGCGCTGGTTGAAAAATGGCAAAGAATTCAAACCTGAC
 50 CACAGAATTGGAGGCTACAAGGTCCGTTATGCCACCTGGAGCATCATAATGGACTCTGTG
 GTGCCCTCTGACAAGGGCAACTACACCTGCATTGTGGAGAATGAGTACGGCAGCATCAAC
 CACACATACCAGCTGGATGTCGTGGAGCGGTCCCCTCACCGCCCCATCCTGCAAGCAGGG
 TTGCCCGCCAACAAAACAGTGGCCCTGGGTAGCAACGTGGAGTTCATGTGTAAGGTGTAC
 55 AGTGACCCGCAGCCGCACATCCAGTGGCTAAAGCACATCGAGGTGAATGGGAGCAAGATT
 GGCCAGACAACCTGCCTTATGTCCAGATCTTGAAGACTGCTGGAGTTAATACCACCGAC
 AAAGAGATGGAGGTGCTTCACTTAAGAAATGTCTCCTTTGAGGACGCAGGGGAGTATACG
 TGCTTGGCGGGTAACTCTATCGGACTCTCCCATCACTCTGCATGGTTGACCGTTCTGGAA
 60 GCCCTGGAAGAGAGGGCCGGCAGAGCCCAAAATCTTctGACAAAACCTCACACATGCCACCG

TGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCAAACCCAAG
GACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAC
GAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAG
5 ACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTC
CTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTC
CCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTG
TACACCCTGCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTACGCCTGACCTGCCTG
10 GTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAG
AACTACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGC
AAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATG
CATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

15 SEC. ID. N° 30 HG1020150N1 NP_000595_1-362_17939658_233-464_C237S
ATGTGGAGCTGGAAGTGCCTCCTCTTCTGGGCTGTGCTGGTCACAGCCACACTCTGCACC
GCTAGGCCGTCCCCGACCTTGCTGAACAAGCCAGCCCTGGGGAGCCCCTGTGGAAGTG
GAGTCCTTCTGGTCCACCCCGGTGACCTGCTGCAGCTTCGCTGTGCGGTGCGGGACGAT
20 GTGCAGAGCATCAACTGGCTGCGGGACGGGGTGCAGCTGGCGGAAAGCAACCGCACCCGC
ATCACAGGGGAGGAGGTGGAGGTGCAGGACTCCGTGCCCCGAGACTCCGGCCTCTATGCT
TGCGTAACCAGCAGCCCCTCCGGAAGTGACACCACCTACTTCTCCGTCAATGTTTCAGAT
GCTCTCCCCTCCTCGGAGGATGATGATGATGATGACTCCTCTTCAGAGGAGAAAAGAA
25 ACAGATAACACCAAACCAAAACagaatgCCCGTAGCTCCATATTGGACATCCCCAGAAAAG
ATGGAAGAAAGAAATTGCATGCAGTGCCGGCTGCCAAGACAGTGAAGTTCAAATGCCCTTCC
AGTGGGACCCCAAAACCCCACTGCGCTGGTTGAAAAATGGCAAAGAATTCAAACCTGAC
CACAGAATTGGAGGCTACAAGGTCCGTTATGCCACCTGGAGCATCATAATGGACTCTGTG
GTGCCCTCTGACAAGGGCAACTACACCTGCATTGTGGAGAATGAGTACGGCAGCATCAAC
30 CACACATACCAGCTGGATGTCGTGGAGCGGTCCCCTCACCGCCCCATCCTGCAAGCAGGG
TTGCCCGCCAACAAAACAGTGGCCCTGGGTAGCAACGTGGAGTTCATGTGTAAGGTGTAC
AGTGACCCGCAGCCGCACATCCAGTGGCTAAAGCACATCGAGGTGAATGGGAGCAAGATT
GGCCCAGACAACCTGCCTTATGTCCAGATCTTGAAGACTGCTGGAGTTAATACCACCGAC
35 AAAGAGATGGAGGTGCTTCACTTAAGAAATGTCTCCTTTGAGGACGCAGGGGAGTATACG
TGCTTGGCGGGTAACTCTATCGGACTCTCCCATCACTCTGCATGGTTGACCGTTCTGGAA
GCCCTGGAGCCCAATCTtctGACAAAACCTACACATGCCACCGTGCCCAGCACCTGAA
CTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCCTCATGATC
TCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTC
40 AAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAG
GAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGG
CTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCATCGAG
AAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCA
45 TCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTACGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAT
CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACC
ACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGAC
AAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAC
50 AACCCTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

ES 2 336 832 T3

SEC. ID. N° 31 HG1020151N1 NP_000595_1-376 D366-D367_17939658_233-464_C237S

ATGTGGAGCTGGAAGTGCCTCCTCTTCTGGGCTGTGCTGGTCACAGCCACACTCTGCACC
 5 GCTAGGCCGTCCCCGACCTTGCCTGAACAAGCCCAGCCCTGGGGAGCCCCTGTGGAAGTG
 GAGTCCTTCCTGGTCCACCCCGGTGACCTGCTGCAGCTTCGCTGTCGGCTGCGGGACGAT
 GTGCAGAGCATCAACTGGCTGCGGGACGGGGTGCAGCTGGCGGAAAGCAACCGCACCCGC
 ATCACAGGGGAGGAGGTGGAGGTGCAGGACTCCGTGCCCGCAGACTCCGGCCTCTATGCT
 10 TCGTAACCAGCAGCCCCTCCGGAAGTGACACCACCTACTTCTCCGTCAATGTTTCAGAT
 GCTCTCCCTCCTCGGAGGATGATGATGATGATGATGACTCCTCTTCAGAGGAGAAAGAA
 ACAGATAACACCAAACCAAACagaatgCCCGTAGCTCCATATTGGACATCCCCAGAAAAG
 ATGGAAGAAAGAAATTGCATGCAGTGCCGGCTGCCAAGACAGTGAAAGTTCAAATGCCCTTCC
 AGTGGGACCCCAAACCCCACTGCGCTGGTTGAAAAATGGCAAAGAATTCAAACCTGAC
 15 CACAGAATTGGAGGCTACAAGGTCCGTTATGCCACCTGGAGCATCATAATGGACTCTGTG
 GTGCCCTCTGACAAGGGCAACTACACCTGCATTGTGGAGAATGAGTACGGCAGCATCAAC
 CACACATACCAGCTGGATGTCGTGGAGCGGTCCCTCACCGCCCCATCTGCAAGCAGGG
 TTGCCCCCAACAAACAGTGGCCCTGGGTAGCAACGTGGAGTTCATGTGTAAGGTGTAC
 AGTGACCCGCAGCCGCACATCCAAGTGGCTAAAGCACATCGAGGTGAATGGGAGCAAGATT
 20 GGCCCAGACAACCTGCCTTATGTCCAGATCTTGAAGACTGCTGGAGTTAATACCACCGAC

AAAGAGATGGAGGTGCTTCACTTAAGAAATGTCTCCTTTGAGGACGCAGGGGAGTATACG
 25 TGCTTGGCGGGTAACTCTATCGGACTCTCCCATCACTCTGCATGGTTGACCGTTCTGGAA
 GCCCTGGAAGAGAGGGTGATGACCTCGCCCCTGTACCTGGAGGAGCCCAAATCTTctGAC
 AAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTC
 CTCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGC
 GTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGC
 30 GTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGT
 GTGGTCAGCGTCTCACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGC
 AAGGTCTCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCAAAGCCAAAGGG
 CAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAAC
 CAGGTACGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGG
 35 GAGAGCAATGGGCAGCCGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGAC
 GGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAAC
 GTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTC
 TCCCTGTCTCCGGGTAAA

SEC. ID. N° 32 HG1020153N1 NP_000595.1-376 P366M 17939658 233-464 C237S
 ATGTGGAGCTGGAAGTGCCTCCTCTTCTGGGCTGTGCTGGTCAACAGCCACACTCTGCACC
 GCTAGGCCGTCCCCGACCTTGCCTGAACAAGCCCAGCCCTGGGGAGCCCCTGTGGAAGTG
 5 GAGTCCTTCTGTGCTCCACCCCGGTGACCTGCTGCAGCTTCGCTGTGCGCTGCGGGACGAT
 GTGCAGAGCATCAACTGGCTGCGGGACGGGGTGCAGCTGGCGGAAAGCAACCGCACCCGC
 ATCACAGGGGAGGAGGTGGAGGTGCAGGACTCCGTGCCCGCAGACTCCGGCCTCTATGCT
 TGCCTAACAGCAGCCCCCTCCGGAAGTGACACCACCTACTTCTCCGTCAATGTTTCAGAT
 10 GCTCTCCCCTCCTCGGAGGATGATGATGATGATGATGACTCCTCTTCAGAGGAGAAAGAA
 ACAGATAACACCAAACCAAAAGaagatgCCCGTAGCTCCATATTGGACATCCCCAGAAAAG
 ATGGAAGAAAGAAATTGCATGCAGTGCCGGCTGCCAAGACAGTGAAGTTCAAATGCCCTTCC
 AGTGGGACCCCAACCCCACTGCGCTGGTTGAAAAATGGCAAAGAATTCAAACCTGAC
 CACAGAATTGGAGGCTACAAGGTCCGTTATGCCACCTGGAGCATCATAATGGACTCTGTG
 15 GTGCCCTCTGACAAGGGCAACTACACCTGCATTGTGGAGAATGAGTACGGCAGCATCAAC
 CACACATACCAGTGGATGTCGTGGAGCGGTCCCTCACC GCCCATCTCTGCAAGCAGG
 TTGCCCGCCAACAAAACAGTGGCCCTGGGTAGCAACGTGGAGTTCATGTGTAAGGTGTAC
 AGTGACCCGCAGCCGCACATCCAGTGGCTAAAGCACATCGAGGTGAATGGGAGCAAGATT
 20 GGCCAGACAACCTGCCTTATGTCCAGATCTTGAAGACTGCTGGAGTTAATACCACCGAC
 AAAGAGATGGAGGTGCTTCACTTAAGAAATGTCTCCTTTGAGGACGCAGGGGAGTATACG
 TGCTTGGCGGGTAACTCTATCGGACTCTCCCATCACTCTGCATGGTTGACCGTTCTGGAA
 GCCCTGGAAGAGAGGatgGCAGTGATGACCTCGCCCTGTACCTGGAGGAGCCCAAATCT
 25 tctGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCA
 GTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCT
 ACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTG
 GACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACG
 TACCGTGTGGTCAGCGTCTCACCGTCCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC
 30 AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCC
 AAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACC
 AAGAACCAGGTGACCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTG
 GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCACGCCTCCCGTGTGGAC
 35 TCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAG
 GGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAG
 AGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

AAAGAGATGGAGGTGCTTCACTTAAGAAATGTCTCCTTTGAGGACGCAGGGGAGTATACG
 40 TGCTTGGCGGGTAACTCTATCGGACTCTCCCATCACTCTGCATGGTTGACCGTTCTGGAA
 GCCCTGGAAGAGAGGGTGATGACCTCGCCCTGTACCTGGAGGAGCCCAAATCTtctGAC
 AAAACTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTC
 CTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGC
 45 GTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGC
 GTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGT
 GTGGTCAGCGTCTCACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGC
 AAGGTCTCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGG
 50 CAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAAC
 CAGGTGACCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGG
 GAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGAC
 GGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAAC
 55 GTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTC
 TCCCTGTCTCCGGGTAAA

ES 2 336 832 T3

GTGCCCTCTGACAAGGGCAACTACACCTGCATTGTGGAGAATGAGTACGGCAGCATCAAC
CACACATACCAGCTGGATGTCGTGGAGCGGTCCCCTCACCGCCCATCCTGCAAGCAGGG
5 TTGCCCCGCAACAAAACAGTGGCCCTGGGTAGCAACGTGGAGTTCATGTGTAAGGTGTAC
AGTGACCCGCAGCCGCACATCCAGTGGCTAAAGCACATCGAGGTGAATGGGAGCAAGATT
GGCCCAGACAACCTGCCTTATGTCCAGATCTTGAAGACTGCTGGAGTTAATACCACCGAC
AAAGAGATGGAGGTGCTTCACTTAAGAAAATGTCTCCTTTGAGGACGCAGGGGAGTATACG
10 TGCTTGGCGGGTAACTCTATCGGACTCTCCCATCACTCTGCATGGTTGACCGTTCTGGAA
GCCCTGGAAGAGAGGGCCGGCAGTGaacACCTCGCCCCTGTACCTGGAGGAGCCCAAATCT
tctGACAAAACCTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCA
GTCTTCCTCTTCCCCCAAAACCCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTC
ACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTG
15 GACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACG
TACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCCTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC
AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCC
AAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACC
20 AAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTG
GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCACGCCTCCCGTGTCTGGAC
TCCGACGGCTCCTTCTCCTCTACAGCAAGCTCACCCTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAG
GGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAG
25 AGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

SEC. ID. N° 34 HG1020152N1 NP_000595_1-376_P366G_17939658_233-464_C237S
ATGTGGAGCTGGAAGTGCCTCCTCTTCTGGGCTGTGCTGGTCACAGCCACACTCTGCACC
GCTAGGCCGTCCCCGACCTTGCCTGAACAAGCCCAGCCCTGGGGAGCCCCTGTGGAAGTG
30 GAGTCCTTCTGGTCCACCCCGGTGACCTGCTGCAGCTTCGCTGTCGGCTGCGGGACGAT
GTGCAGAGCATCAACTGGCTGCGGGACGGGGTGCAGCTGGCGGAAAGCAACCGCACCCGC
ATCACAGGGGAGGAGGTGGAGGTGCAGGACTCCGTGCCCGCAGACTCCGGCCTCTATGCT
TGCGTAACCAGCAGCCCCCTCCGGAAGTGACACCACCTACTTCTCCGTCAATGTTTCAGAT
35 GCTCTCCCCTCCTCGGAGGATGATGATGATGATGACTCCTCTTCAGAGGAGAAAGAA
ACAGATAACACCAAAACCAAAcagaatgCCCGTAGCTCCATATTGGACATCCCCAGAAAAG
ATGGAAGAAAGAAATTGCATGCAGTGCCGGCTGCCAAGACAGTGAAGTTCAAATGCCCTTCC
AGTGGGACCCCCAAACCCCACTAGCTGCGTGGTTGAAAAATGGCAAAGAATTCAAACCTGAC
CACAGAATTGGAGGCTACAAGGTCCGTTATGCCACCTGGAGCATCATAATGGACTCTGTG
40 GTGCCCTCTGACAAGGGCAACTACACCTGCATTGTGGAGAATGAGTACGGCAGCATCAAC
CACACATACCAGCTGGATGTCGTGGAGCGGTCCCCTCACCGCCCATCCTGCAAGCAGGG
TTGCCCCGCAACAAAACAGTGGCCCTGGGTAGCAACGTGGAGTTCATGTGTAAGGTGTAC
AGTGACCCGCAGCCGCACATCCAGTGGCTAAAGCACATCGAGGTGAATGGGAGCAAGATT
45 GGCCCAGACAACCTGCCTTATGTCCAGATCTTGAAGACTGCTGGAGTTAATACCACCGAC
AAAGAGATGGAGGTGCTTCACTTAAGAAAATGTCTCCTTTGAGGACGCAGGGGAGTATACG
TGCTTGGCGGGTAACTCTATCGGACTCTCCCATCACTCTGCATGGTTGACCGTTCTGGAA
GCCCTGGAAGAGAGGGgggGCAGTGATGACCTCGCCCCTGTACCTGGAGGAGCCCAAATCT
tctGACAAAACCTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCA
50 GTCTTCCTCTTCCCCCAAAACCCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTC
ACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTG
GACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACG
TACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCCTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC
AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCC
55 AAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACC
AAGAACCAGGTCAGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTG
GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCACGCCTCCCGTGTCTGGAC
TCCGACGGCTCCTTCTCCTCTACAGCAAGCTCACCCTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAG
60 GGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAG
AGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

ES 2 336 832 T3

SEC. ID. N° 35 HG1020155N1 NP_000595_1-376_P366M_M369N_17939658_233-464_C237S

ATGTGGAGCTGGAAGTGCCTCCTCTTCTGGGCTGTGCTGGTCACAGCCACACTCTGCACC
GCTAGGCCGTCCCCGACCTTGCTGAACAAGCCCAGCCCTGGGGAAGCCCTGTGGAAGTG
GAGTCCTTCTGGTCCACCCCGGTGACCTGCTGCAGCTTCGCTGTGCGGTGCGGGACGAT
GTGCAGAGCATCAACTGGCTGCGGGACGGGGTGCAGCTGGCGGAAAGCAACCGCACCCGC
ATCACAGGGGAGGAGGTGGAGGTGCAGGACTCCGTGCCCCGAGACTCCGGCCTCTATGCT
TGCCTAACAGCAGCCCTCCGGAAGTGACACCACCTACTTCTCCGTCAATGTTTCAGAT

GCTCTCCCCTCCTCGGAGGATGATGATGATGATGATGACTCCTCTTCAGAGGAGAAAGAA
ACAGATAACACCAAACCAAACagaatgCCCGTAGCTCCATATTGGACATCCCCAGAAAAG
ATGGAAGAGAAATTGCATGCAGTGCCGGCTGCCAAGACAGTGAAGTTCAAATGCCCTTCC
AGTGGGACCCCAAACCCCACTGCGCTGGTTGAAAAATGGCAAAGAATTCAAACCTGAC
CACAGAATTGGAGGCTACAAGGTCCGTTATGCCACCTGGAGCATCATAATGGACTCTGTG
GTGCCCTCTGACAAGGGCAACTACACCTGCATTGTGGAGAATGAGTACGGCAGCATCAAC
CACACATAACAGCTGGATGTCGTGGAGCGGTCCCCTCACCGCCCCATCCTGCAAGCAGGG
TTGCCCCGCAACAAAACAGTGGCCCTGGGTAGCAACGTGGAGTTCATGTGTAAGGTGTAC
AGTGACCCGCAGCCGCACATCCAGTGGCTAAAGCACATCGAGGTGAATGGGAGCAAGATT
GGCCCAGACAACCTGCCTTATGTCCAGATCTTGAAGACTGCTGGAGTTAATACCACCGAC
AAAGAGATGGAGGTGCTTCACTTAAGAAATGTCTCCTTTGAGGACGCAGGGGAGTATACG
TGCTTGCGGGTAACCTCTATCGGACTCTCCCATCACTCTGCATGGTTGACCGTTCTGGAA
GCCCTGGAAGAGAGAGatgGCAGTGaacACCTCGCCCCTGTACCTGGAGGAGCCCAAATCT
tctGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCA
GTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTC
ACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTG
GACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACG
TACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC
AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCC
AAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACC
AAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTG
GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAACAACACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGAC
TCCGACGGCTCCTTCTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAG
GGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAG
AGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

ES 2 336 832 T3

SEC. ID. N° 36 HG1020157N1 NP_056934_1-370

ATGTGGAGCTGGAAGTGCCTCCTCTTCTGGGCTGTGCTGGTTCACAGCCACACTCTGCACC
 GCTAGGCCGTCCCCGACCTTGCCTGAACAAGCCCAGCCCTGGGGAGCCCCTGTGGAAGTG
 GAGTCCTTCTGGTCCACCCGGTGACCTGCTGCAGCTTCGCTGTCGGCTGCGGGACGAT
 GTGCAGAGCATCAACTGGCTGCGGGACGGGGTGCAGCTGGCGGAAAGCAACCGCACCCGC
 ATCACAGGGGAGGAGGTGGAGGTGCAGGACTCCGTGCCCGCAGACTCCGGCCTCTATGCT
 TCGTAACCAGCAGCCCCCTCGGGCAGTGACACCACCTACTTCTCCGTCAATGTTTCAGAT
 GCTCTCCCCTCCTCGGAGGATGATGATGATGATGATGACTCCTCTTCAGAGGAGAAAGAA
 ACAGATAACACCAAACCAAACCCCGTAGCTCCATATTGGACATCCCCAGAAAAGATGGAA
 AAGAAATTGCATGCAGTGCCGGCTGCCAAGACAGTGAAGTTCAAATGCCCTTCCAGTGGG
 ACCCAAACCCACACTGCGCTGGTTGAAAAATGGCAAAGAATTCAAACCTGACCACAGA
 ATTGGAGGCTACAAGGTCCGTTATGCCACCTGGAGCATCATAATGGACTCTGTGGTGCCC
 TCTGACAAGGGCAACTACACCTGCATTGTGGAGAATGAGTACGGCAGCATCAACCACACA
 TACCAGCTGGATGTCGTGGAGCGGTCCCCTCACCGGCCCATCCTGCAAGCAGGGTTGCC
 GCCAACAAAACAGTGGCCCTGGGTAGCAACGTGGAGTTCATGTGTAAGGTGTACAGTGAC
 CCGCAGCCGCACATCCAGTGGCTAAAGCACATCGAGGTGAATGGGAGCAAGATTGGCCCA
 GACAACCTGCCTTATGTCCAGATCTTGAAGACTGCTGGAGTTAATACCACCGACAAAGAG
 ATGGAGGTGCTTCACTTAAGAAATGTCTCCTTTGAGGACGCAGGGGAGTATACGTGCTTG
 GCGGGTAACTCTATCGGACTCTCCCATCACTCTGCATGGTTGACCGTTCTGGAAGCCCTG
 GAAGAGAGGCCGGCAGTGATGACCTCGCCC

SEC. ID. N° 37 HG1020156N1 NP_056934_1-366

ATGTGGAGCTGGAAGTGCCTCCTCTTCTGGGCTGTGCTGGTTCACAGCCACACTCTGCACC
 GCTAGGCCGTCCCCGACCTTGCCTGAACAAGCCCAGCCCTGGGGAGCCCCTGTGGAAGTG
 GAGTCCTTCTGGTCCACCCGGTGACCTGCTGCAGCTTCGCTGTCGGCTGCGGGACGAT
 GTGCAGAGCATCAACTGGCTGCGGGACGGGGTGCAGCTGGCGGAAAGCAACCGCACCCGC
 ATCACAGGGGAGGAGGTGGAGGTGCAGGACTCCGTGCCCGCAGACTCCGGCCTCTATGCT
 TCGTAACCAGCAGCCCCCTCGGGCAGTGACACCACCTACTTCTCCGTCAATGTTTCAGAT
 GCTCTCCCCTCCTCGGAGGATGATGATGATGATGATGACTCCTCTTCAGAGGAGAAAGAA
 ACAGATAACACCAAACCAAACCCCGTAGCTCCATATTGGACATCCCCAGAAAAGATGGAA
 AAGAAATTGCATGCAGTGCCGGCTGCCAAGACAGTGAAGTTCAAATGCCCTTCCAGTGGG
 ACCCAAACCCACACTGCGCTGGTTGAAAAATGGCAAAGAATTCAAACCTGACCACAGA
 ATTGGAGGCTACAAGGTCCGTTATGCCACCTGGAGCATCATAATGGACTCTGTGGTGCCC
 TCTGACAAGGGCAACTACACCTGCATTGTGGAGAATGAGTACGGCAGCATCAACCACACA
 TACCAGCTGGATGTCGTGGAGCGGTCCCCTCACCGGCCCATCCTGCAAGCAGGGTTGCC

GCCAACAAAACAGTGGCCCTGGGTAGCAACGTGGAGTTCATGTGTAAGGTGTACAGTGAC
 CCGCAGCCGCACATCCAGTGGCTAAAGCACATCGAGGTGAATGGGAGCAAGATTGGCCCA
 GACAACCTGCCTTATGTCCAGATCTTGAAGACTGCTGGAGTTAATACCACCGACAAAGAG
 ATGGAGGTGCTTCACTTAAGAAATGTCTCCTTTGAGGACGCAGGGGAGTATACGTGCTTG
 GCGGGTAACTCTATCGGACTCTCCCATCACTCTGCATGGTTGACCGTTCTGGAAGCCCTG
 GAAGAGAGGCCGGCAGTG

SEC. ID. N° 38 HG1020158N1 NP_056934_1-365

ATGTGGAGCTGGAAGTGCCTCCTCTTCTGGGCTGTGCTGGTCACAGCCACACTCTGCACC
GCTAGGCCGTCCCCGACCTTGCCTGAACAAGCCAGCCCTGGGGAGCCCCTGTGGAAGTG
GAGTCCTTCTGGTCCACCCCGGTGACCTGCTGCAGCTTCGCTGTCGGCTGCGGGACGAT
GTGCAGAGCATCAACTGGCTGCGGGACGGGGTGACGCTGGCGGAAAGCAACCGCACCCGC
ATCACAGGGGAGGAGGTGGAGGTGCAGGACTCCGTGCCCGCAGACTCCGGCCTCTATGCT
TGCCTAACAGCAGCCCCCTCGGGCAGTGACACCACCTACTTCTCCGTCAATGTTTCAGAT
GCTCTCCCCTCCTCGGAGGATGATGATGATGATGATGACTCCTCTTCAGAGGAGAAAGAA
ACAGATAACACCAAACCAAACCCCGTAGCTCCATATTGGACATCCCCAGAAAAGATGGAA
AAGAAATTGCATGCAGTGCCGGCTGCCAAGACAGTGAAGTTCAAATGCCCTTCCAGTGGG
ACCCCAAACCCACACTGCGCTGGTTGAAAAATGGCAAAGAATTCAAACCTGACCACAGA
ATTGGAGGCTACAAGGTCCGTTATGCCACCTGGAGCATCATAATGGACTCTGTGGTGCCC
TCTGACAAGGGCAACTACACCTGCATTGTGGAGAATGAGTACGGCAGCATCAACCACACA
TACCAGCTGGATGTCGTGGAGCGGTCCCCTACCGGCCCATCCTGCAAGCAGGGTTGCC
GCCAACAAAACAGTGGCCCTGGGTAGCAACGTGGAGTTCATGTGTAAGGTGTACAGTGAC
CCGCAGCCGCACATCCAGTGGCTAAAGCACATCGAGGTGAATGGGAGCAAGATTGGCCCA
GACAACCTGCCTTATGTCCAGATCTTGAAGACTGCTGGAGTTAATACCACCGACAAAGAG
ATGGAGGTGCTTCACTTAAGAAATGTCTCCTTTGAGGACGCAGGGGAGTATACGTGCTTG
GCGGGTAACTCTATCGGACTCTCCCATCACTCTGCATGGTTGACCGTTCTGGAAGCCCTG
GAAGAGAGGCCGGCA

SEC. ID. N° 39 HG1020159N1 NP_056934_1-360

ATGTGGAGCTGGAAGTGCCTCCTCTTCTGGGCTGTGCTGGTCACAGCCACACTCTGCACC
GCTAGGCCGTCCCCGACCTTGCCTGAACAAGCCCAGCCCTGGGGAGCCCCTGTGGAAGTG
GAGTCCTTCTGGTCCACCCCGGTGACCTGCTGCAGCTTCGCTGTCGGCTGCGGGACGAT
GTGCAGAGCATCAACTGGCTGCGGGACGGGGTGACGCTGGCGGAAAGCAACCGCACCCGC
ATCACAGGGGAGGAGGTGGAGGTGCAGGACTCCGTGCCCGCAGACTCCGGCCTCTATGCT
TGCCTAACAGCAGCCCCCTCGGGCAGTGACACCACCTACTTCTCCGTCAATGTTTCAGAT
GCTCTCCCCTCCTCGGAGGATGATGATGATGATGATGACTCCTCTTCAGAGGAGAAAGAA
ACAGATAACACCAAACCAAACCCCGTAGCTCCATATTGGACATCCCCAGAAAAGATGGAA
AAGAAATTGCATGCAGTGCCGGCTGCCAAGACAGTGAAGTTCAAATGCCCTTCCAGTGGG
ACCCCAAACCCACACTGCGCTGGTTGAAAAATGGCAAAGAATTCAAACCTGACCACAGA
ATTGGAGGCTACAAGGTCCGTTATGCCACCTGGAGCATCATAATGGACTCTGTGGTGCCC
TCTGACAAGGGCAACTACACCTGCATTGTGGAGAATGAGTACGGCAGCATCAACCACACA
TACCAGCTGGATGTCGTGGAGCGGTCCCCTACCGGCCCATCCTGCAAGCAGGGTTGCC
GCCAACAAAACAGTGGCCCTGGGTAGCAACGTGGAGTTCATGTGTAAGGTGTACAGTGAC
CCGCAGCCGCACATCCAGTGGCTAAAGCACATCGAGGTGAATGGGAGCAAGATTGGCCCA
GACAACCTGCCTTATGTCCAGATCTTGAAGACTGCTGGAGTTAATACCACCGACAAAGAG
ATGGAGGTGCTTCACTTAAGAAATGTCTCCTTTGAGGACGCAGGGGAGTATACGTGCTTG
GCGGGTAACTCTATCGGACTCTCCCATCACTCTGCATGGTTGACCGTTCTGGAAGCCCTG

ES 2 336 832 T3

SEC. ID. N° 40 HG1020160N1 NP_056934_1-355

ATGTGGAGCTGGAAGTGCCTCCTCTTCTGGGCTGTGCTGGTCACAGCCACACTCTGCACC
 GCTAGGCCGTCCCCGACCTTGCCTGAACAAGCCCAGCCCTGGGGAGCCCCCTGTGGAAGTG
 GAGTCCTTCTGGTCCACCCCGGTGACCTGCTGCAGCTTCGCTGTCGGCTGCGGGACGAT
 GTGCAGAGCATCAACTGGCTGCGGGACGGGGTGCAGCTGGCGGAAAGCAACCGCACCCGC
 ATCACAGGGGAGGAGGTGGAGGTGCAGGACTCCGTGCCCGCAGACTCCGGCCTCTATGCT
 TGCCTAACCCAGCAGCCCCCTCGGGCAGTGACACCACCTACTTCTCCGTCAATGTTTCAGAT
 GCTCTCCCCTCCTCGGAGGATGATGATGATGATGATGACTCCTCTTCAGAGGAGAAAGAA
 ACAGATAACACCAAACCAAACCCCGTAGCTCCATATTGGACATCCCCAGAAAAGATGGAA
 AAGAAATTGCATGCAGTGCCGGCTGCCAAGACAGTGAAGTTCAAATGCCCTTCCAGTGGG
 ACCCCAAACCCACACTGCGCTGGTTGAAAAATGGCAAAGAATTCAAACCTGACCACAGA
 ATTGGAGGCTACAAGGTCCGTTATGCCACCTGGAGCATCATAATGGACTCTGTGGTGCCC
 TCTGACAAGGGCAACTACACCTGCATTGTGGAGAATGAGTACGGCAGCATCAACCACACA

TACCAGCTGGATGTCGTGGAGCGGTCCCCTCACCGGCCCATCCTGCAAGCAGGGTTGCC
 GCCAACAAAACAGTGGCCCTGGGTAGCAACGTGGAGTTCATGTGTAAGGTGTACAGTGAC
 CCGCAGCCGCACATCCAGTGGCTAAAGCACATCGAGGTGAATGGGAGCAAGATTGGCCCA
 GACAACCTGCCTTATGTCCAGATCTTGAAGACTGCTGGAGTTAATACCACCGACAAAGAG
 ATGGAGGTGCTTCACTTAAGAAATGTCTCCTTTGAGGACGCAGGGGAGTATACGTGCTTG
 GCGGGTAACTCTATCGGACTCTCCCATCACTCTGCATGGTTGACC

SEC. ID. N° 41 HG1020161N1 NP_056934_1-374_D364-D365

ATGTGGAGCTGGAAGTGCCTCCTCTTCTGGGCTGTGCTGGTCACAGCCACACTCTGCACC
 GCTAGGCCGTCCCCGACCTTGCCTGAACAAGCCCAGCCCTGGGGAGCCCCCTGTGGAAGTG
 GAGTCCTTCTGGTCCACCCCGGTGACCTGCTGCAGCTTCGCTGTCGGCTGCGGGACGAT
 GTGCAGAGCATCAACTGGCTGCGGGACGGGGTGCAGCTGGCGGAAAGCAACCGCACCCGC
 ATCACAGGGGAGGAGGTGGAGGTGCAGGACTCCGTGCCCGCAGACTCCGGCCTCTATGCT
 TGCCTAACCCAGCAGCCCCCTCGGGCAGTGACACCACCTACTTCTCCGTCAATGTTTCAGAT
 GCTCTCCCCTCCTCGGAGGATGATGATGATGATGATGACTCCTCTTCAGAGGAGAAAGAA
 ACAGATAACACCAAACCAAACCCCGTAGCTCCATATTGGACATCCCCAGAAAAGATGGAA
 AAGAAATTGCATGCAGTGCCGGCTGCCAAGACAGTGAAGTTCAAATGCCCTTCCAGTGGG
 ACCCCAAACCCACACTGCGCTGGTTGAAAAATGGCAAAGAATTCAAACCTGACCACAGA
 ATTGGAGGCTACAAGGTCCGTTATGCCACCTGGAGCATCATAATGGACTCTGTGGTGCCC
 TCTGACAAGGGCAACTACACCTGCATTGTGGAGAATGAGTACGGCAGCATCAACCACACA
 TACCAGCTGGATGTCGTGGAGCGGTCCCCTCACCGGCCCATCCTGCAAGCAGGGTTGCC
 GCCAACAAAACAGTGGCCCTGGGTAGCAACGTGGAGTTCATGTGTAAGGTGTACAGTGAC
 CCGCAGCCGCACATCCAGTGGCTAAAGCACATCGAGGTGAATGGGAGCAAGATTGGCCCA
 GACAACCTGCCTTATGTCCAGATCTTGAAGACTGCTGGAGTTAATACCACCGACAAAGAG
 ATGGAGGTGCTTCACTTAAGAAATGTCTCCTTTGAGGACGCAGGGGAGTATACGTGCTTG
 GCGGGTAACTCTATCGGACTCTCCCATCACTCTGCATGGTTGACCGTTCTGGAAGCCCTG
 GAAGAGAGGGTGTATGACCTCGCCCCTGTACCTGGAG

ES 2 336 832 T3

SEC. ID. N° 42 HG1020163N1 NP_056934_1-374_P364M

ATGTGGAGCTGGAAGTGCCTCCTCTTCTGGGCTGTGCTGGTCACAGCCACACTCTGCACC
 GCTAGGCCGTCCCCGACCTTGCCCTGAACAAGCCCAGCCCTGGGGAGCCCCCTGTGGAAGTG
 GAGTCCTTCCTGGTCCACCCCGGTGACCTGCTGCAGCTTCGCTGTCGGCTGCGGGACGAT
 GTGCAGAGCATCAACTGGCTGCGGGACGGGGTGCAGCTGGCGGAAAGCAACCGCACCCGC
 ATCACAGGGGAGGAGGTGGAGGTGCAGGACTCCGTGCCCCGAGACTCCGGCCTCTATGCT
 TCGGTAACCAGCAGCCCCCTCGGGCAGTGACACCACCTACTTCTCCGTCAATGTTTCAGAT
 GCTCTCCCCTCCTCGGAGGATGATGATGATGATGATGACTCCTCTTCAGAGGAGAAAGAA
 ACAGATAACACCAAACCAAACCCCGTAGCTCCATATTGGACATCCCCAGAAAAGATGGAA
 AAGAAATTGCATGCAGTGCCGGCTGCCAAGACAGTGAAGTTCAAATGCCCTTCCAGTGGG
 ACCCCAAACCCCACTGCGCTGGTTGAAAAATGGCAAAGAATTCAAACCTGACCACAGA
 ATTGGAGGCTACAAGGTCCGTTATGCCACCTGGAGCATCATAATGGACTCTGTGGTGCCC
 TCTGACAAGGGCAACTACACCTGCATTGTGGAGAATGAGTACGGCAGCATCAACCACACA
 TACCAGCTGGATGTCGTGGAGCGGTCCCCTCACCGGCCCATCCTGCAAGCAGGGTTGCC
 GCCAACAAAACAGTGGCCCTGGGTAGCAACGTGGAGTTCATGTGTAAGGTGTACAGTGAC
 CCGCAGCCGCACATCCAGTGGCTAAAGCACATCGAGGTGAATGGGAGCAAGATTGGCCCA
 GACAACCTGCCTTATGTCCAGATCTTGAAGACTGCTGGAGTTAATACCACCGACAAAGAG
 ATGGAGGTGCTTCACTTAAGAAATGTCTCCTTTGAGGACGCAGGGGAGTATACGTGCTTG
 GCGGGTAACTCTATCGGACTCTCCCATCACTCTGCATGGTTGACCGTTCTGGAAGCCCTG
 GAAGAGAGGatgCAGTGATGACCTCGCCCCTGTACCTGGAG

SEC. ID. N° 43 HG1020164N1 NP_056934_1-374_M367N

ATGTGGAGCTGGAAGTGCCTCCTCTTCTGGGCTGTGCTGGTCACAGCCACACTCTGCACC
 GCTAGGCCGTCCCCGACCTTGCCCTGAACAAGCCCAGCCCTGGGGAGCCCCCTGTGGAAGTG
 GAGTCCTTCCTGGTCCACCCCGGTGACCTGCTGCAGCTTCGCTGTCGGCTGCGGGACGAT
 GTGCAGAGCATCAACTGGCTGCGGGACGGGGTGCAGCTGGCGGAAAGCAACCGCACCCGC
 ATCACAGGGGAGGAGGTGGAGGTGCAGGACTCCGTGCCCCGAGACTCCGGCCTCTATGCT
 TCGGTAACCAGCAGCCCCCTCGGGCAGTGACACCACCTACTTCTCCGTCAATGTTTCAGAT
 GCTCTCCCCTCCTCGGAGGATGATGATGATGATGATGACTCCTCTTCAGAGGAGAAAGAA
 ACAGATAACACCAAACCAAACCCCGTAGCTCCATATTGGACATCCCCAGAAAAGATGGAA
 AAGAAATTGCATGCAGTGCCGGCTGCCAAGACAGTGAAGTTCAAATGCCCTTCCAGTGGG
 ACCCCAAACCCCACTGCGCTGGTTGAAAAATGGCAAAGAATTCAAACCTGACCACAGA
 ATTGGAGGCTACAAGGTCCGTTATGCCACCTGGAGCATCATAATGGACTCTGTGGTGCCC

TCTGACAAGGGCAACTACACCTGCATTGTGGAGAATGAGTACGGCAGCATCAACCACACA
 TACCAGCTGGATGTCGTGGAGCGGTCCCCTCACCGGCCCATCCTGCAAGCAGGGTTGCC
 GCCAACAAAACAGTGGCCCTGGGTAGCAACGTGGAGTTCATGTGTAAGGTGTACAGTGAC
 CCGCAGCCGCACATCCAGTGGCTAAAGCACATCGAGGTGAATGGGAGCAAGATTGGCCCA
 GACAACCTGCCTTATGTCCAGATCTTGAAGACTGCTGGAGTTAATACCACCGACAAAGAG
 ATGGAGGTGCTTCACTTAAGAAATGTCTCCTTTGAGGACGCAGGGGAGTATACGTGCTTG
 GCGGGTAACTCTATCGGACTCTCCCATCACTCTGCATGGTTGACCGTTCTGGAAGCCCTG
 GAAGAGAGGCCCGCAGTgaacACCTCGCCCCTGTACCTGGAG

ES 2 336 832 T3

SEC. ID. N° 44 HG1020162N1 NP_056934_1-374_P364G

ATGTGGAGCTGGAAGTGCCTCCTCTTCTGGGCTGTGCTGGTTCACAGCCACACTCTGCACC
GCTAGGCCGTCCCCGACCTTGCCTGAACAAGCCCAGCCCTGGGGAGCCCCTGTGGAAGTG
5 GAGTCCTTCCTGGTCCACCCCGGTGACCTGCTGCAGCTTCGCTGTCGGCTGCGGGACGAT
GTGCAGAGCATCAACTGGCTGCGGGACGGGGTGCAGCTGGCGGAAAGCAACCGCACCCGC
ATCACAGGGGAGGAGGTGGAGGTGCAGGACTCCGTGCCCGCAGACTCCGGCCTCTATGCT
TGCGTAACCAGCAGCCCCCTCGGGCAGTGACACCACCTACTTCTCCGTCAATGTTTCAGAT
10 GCTCTCCCCTCCTCGGAGGATGATGATGATGATGATGACTCCTCTTCAGAGGAGAAAGAA
ACAGATAACACCAAACCAAACCCCGTAGCTCCATATTGGACATCCCCAGAAAAGATGGAA
AAGAAATTGCATGCAGTGCCGGCTGCCAAGACAGTGAAGTTCAAATGCCCTTCCAGTGGG
ACCCCAAACCCCACTGCGCTGGTTGAAAAATGGCAAAGAATTCAAACCTGACCACAGA
ATTGGAGGCTACAAGGTCCGTTATGCCACCTGGAGCATCATAATGGACTCTGTGGTGCCC
15 TCTGACAAGGGCAACTACACCTGCATTGTGGAGAATGAGTACGGCAGCATCAACCACACA
TACCAGCTGGATGTCGTGGAGCGGTCCCCTACCCGCCCCATCCTGCAAGCAGGGTTGCC
GCCAACAACAAACAGTGGCCCTGGGTAGCAACGTGGAGTTCATGTGTAAGGTGTACAGTGAC
CCGCAGCCGCACATCCAGTGGCTAAAGCACATCGAGGTGAATGGGAGCAAGATTGGCCCA
20 GACAACCTGCCTTATGTCCAGATCTTGAAGACTGCTGGAGTTAATACCACCGACAAAGAG
ATGGAGGTGCTTCACTTAAGAAATGTCTCCTTTGAGGACGCAGGGGAGTATACGTGCTTG
GCGGGTAACTCTATCGGACTCTCCCATCACTCTGCATGGTTGACCGTTCTGGAAGCCCTG
GAAGAGAGGggGCAGTGATGACCTCGCCCCTGTACCTGGAG

SEC. ID. N° 45 HG1020165N1 NP_056934_1-374_P364M_M367N

ATGTGGAGCTGGAAGTGCCTCCTCTTCTGGGCTGTGCTGGTTCACAGCCACACTCTGCACC
GCTAGGCCGTCCCCGACCTTGCCTGAACAAGCCCAGCCCTGGGGAGCCCCTGTGGAAGTG
30 GAGTCCTTCCTGGTCCACCCCGGTGACCTGCTGCAGCTTCGCTGTCGGCTGCGGGACGAT
GTGCAGAGCATCAACTGGCTGCGGGACGGGGTGCAGCTGGCGGAAAGCAACCGCACCCGC
ATCACAGGGGAGGAGGTGGAGGTGCAGGACTCCGTGCCCGCAGACTCCGGCCTCTATGCT
TGCGTAACCAGCAGCCCCCTCGGGCAGTGACACCACCTACTTCTCCGTCAATGTTTCAGAT
GCTCTCCCCTCCTCGGAGGATGATGATGATGATGATGACTCCTCTTCAGAGGAGAAAGAA
35 ACAGATAACACCAAACCAAACCCCGTAGCTCCATATTGGACATCCCCAGAAAAGATGGAA
AAGAAATTGCATGCAGTGCCGGCTGCCAAGACAGTGAAGTTCAAATGCCCTTCCAGTGGG
ACCCCAAACCCCACTGCGCTGGTTGAAAAATGGCAAAGAATTCAAACCTGACCACAGA
ATTGGAGGCTACAAGGTCCGTTATGCCACCTGGAGCATCATAATGGACTCTGTGGTGCCC
40 TCTGACAAGGGCAACTACACCTGCATTGTGGAGAATGAGTACGGCAGCATCAACCACACA
TACCAGCTGGATGTCGTGGAGCGGTCCCCTACCCGCCCCATCCTGCAAGCAGGGTTGCC
GCCAACAACAAACAGTGGCCCTGGGTAGCAACGTGGAGTTCATGTGTAAGGTGTACAGTGAC
CCGCAGCCGCACATCCAGTGGCTAAAGCACATCGAGGTGAATGGGAGCAAGATTGGCCCA
GACAACCTGCCTTATGTCCAGATCTTGAAGACTGCTGGAGTTAATACCACCGACAAAGAG
45 ATGGAGGTGCTTCACTTAAGAAATGTCTCCTTTGAGGACGCAGGGGAGTATACGTGCTTG
GCGGGTAACTCTATCGGACTCTCCCATCACTCTGCATGGTTGACCGTTCTGGAAGCCCTG
GAAGAGAGGgatGCAGTGaacACCTCGCCCCTGTACCTGGAG

SEC. ID. N° 46 HG1020167N1 NP_075594_1-281

ATGTGGAGCTGGAAGTGCCTCCTCTTCTGGGCTGTGCTGGTTCACAGCCACACTCTGCACC
GCTAGGCCGTCCCCGACCTTGCCTGAACAAGATGCTCTCCCCTCCTCGGAGGATGATGAT
55 GATGATGATGACTCCTCTTCAGAGGAGAAAGAAACAGATAACACCAAACCAAACCCCGTA
GCTCCATATTGGACATCCCCAGAAAAGATGGAAAAGAAATTGCATGCAGTGCCGGCTGCC
AAGACAGTGAAGTTCAAATGCCCTTCCAGTGGGACCCCAAACCCCACTGCGCTGGTTG
AAAAATGGCAAAGAATTCAAACCTGACCACAGAATTGGAGGCTACAAGTCCGTTATGCC
ACCTGGAGCATCATAATGGACTCTGTGGTGCCCTCTGACAAGGGCAACTACACCTGCATT
60 GTGGAGAATGAGTACGGCAGCATCAACCACACATACCAGCTGGATGTCGTGGAGCGGTCC
CCTCACCGGCCCATCCTGCAAGCAGGGTTGCCCGCCAACAAACAGTGGCCCTGGGTAGC

ES 2 336 832 T3

AACGTGGAGTTCATGTGTAAGGTGTACAGTGACCCGCAGCCGCACATCCAGTGGCTAAAG
CACATCGAGGTGAATGGGAGCAAGATTGGCCAGACAACCTGCCTTATGTCCAGATCTTG
AAGACTGCTGGAGTTAATACCACCGACAAAGAGATGGAGGTGCTTCACTTAAGAAATGTC
TCCTTTGAGGACGCAGGGGAGTATACGTGCTTGGCGGGTAACTCTATCGGACTCTCCCAT
CACTCTGCATGGTTGACCGTTCTGGAAGCCCTGGAAGAGAGGCGGCAGTGATGACCTCG
CCC

SEC. ID. N° 47 HG1020166N1 NP_075594_1-277
ATGTGGAGCTGGAAGTGCCTCCTCTTCTGGGCTGTGCTGGTTCACAGCCACACTCTGCACC
GCTAGGCCGTCCCCGACCTTGCTGAACAAGATGCTCTCCCCTCCTCGGAGGATGATGAT
GATGATGATGACTCCTCTTCAGAGGAGAAAGAAACAGATAACACCAAACCAAACCCCGTA
GCTCCATATTGGACATCCCCAGAAAAGATGGAAAAGAAATTGCATGCAGTGCCGGCTGCC
AAGACAGTGAAGTTCAAATGCCCTTCCAGTGGGACCCCAAACCCCACTGCGCTGGTTG
AAAAATGGCAAAGAATTCAAACCTGACCACAGAATTGGAGGCTACAAGGTCCGTTATGCC
ACCTGGAGCATCATAATGGACTCTGTGGTGCCCTCTGACAAGGGCAACTACACCTGCATT
GTGGAGAATGAGTACGGCAGCATCAACCACACATACCAGCTGGATGTCGTGGAGCGGTCC
CCTCACCGGCCCATCCTGCAAGCAGGGTTGCCCGCCAACAAAACAGTGGCCCTGGGTAGC
AACGTGGAGTTCATGTGTAAGGTGTACAGTGACCCGCAGCCGCACATCCAGTGGCTAAAG
CACATCGAGGTGAATGGGAGCAAGATTGGCCAGACAACCTGCCTTATGTCCAGATCTTG
AAGACTGCTGGAGTTAATACCACCGACAAAGAGATGGAGGTGCTTCACTTAAGAAATGTC
TCCTTTGAGGACGCAGGGGAGTATACGTGCTTGGCGGGTAACTCTATCGGACTCTCCCAT
CACTCTGCATGGTTGACCGTTCTGGAAGCCCTGGAAGAGAGGCGGCAGTG

SEC. ID. N° 48 HG1020168N1 NP_075594_1-276
ATGTGGAGCTGGAAGTGCCTCCTCTTCTGGGCTGTGCTGGTTCACAGCCACACTCTGCACC
GCTAGGCCGTCCCCGACCTTGCTGAACAAGATGCTCTCCCCTCCTCGGAGGATGATGAT
GATGATGATGACTCCTCTTCAGAGGAGAAAGAAACAGATAACACCAAACCAAACCCCGTA
GCTCCATATTGGACATCCCCAGAAAAGATGGAAAAGAAATTGCATGCAGTGCCGGCTGCC
AAGACAGTGAAGTTCAAATGCCCTTCCAGTGGGACCCCAAACCCCACTGCGCTGGTTG
AAAAATGGCAAAGAATTCAAACCTGACCACAGAATTGGAGGCTACAAGGTCCGTTATGCC
ACCTGGAGCATCATAATGGACTCTGTGGTGCCCTCTGACAAGGGCAACTACACCTGCATT
GTGGAGAATGAGTACGGCAGCATCAACCACACATACCAGCTGGATGTCGTGGAGCGGTCC
CCTCACCGGCCCATCCTGCAAGCAGGGTTGCCCGCCAACAAAACAGTGGCCCTGGGTAGC
AACGTGGAGTTCATGTGTAAGGTGTACAGTGACCCGCAGCCGCACATCCAGTGGCTAAAG
CACATCGAGGTGAATGGGAGCAAGATTGGCCAGACAACCTGCCTTATGTCCAGATCTTG
AAGACTGCTGGAGTTAATACCACCGACAAAGAGATGGAGGTGCTTCACTTAAGAAATGTC
TCCTTTGAGGACGCAGGGGAGTATACGTGCTTGGCGGGTAACTCTATCGGACTCTCCCAT
CACTCTGCATGGTTGACCGTTCTGGAAGCCCTGGAAGAGAGGCGGCAGT

ES 2 336 832 T3

SEC. ID. Nº 49 HG1020169N1 NP_075594_1-271

ATGTGGAGCTGGAAGTGCCTCCTCTTCTGGGCTGTGCTGGTCACAGCCACACTCTGCACC
 GCTAGGCCGTCCCCGACCTTGCTGAACAAGATGCTCTCCCTCCTCGGAGGATGATGAT
 GATGATGATGACTCCTCTTCAGAGGAGAAAGAAACAGATAACACCAAACCAAACCCCGTA
 GCTCCATATTGGACATCCCCAGAAAAGATGGAAAAGAAATTGCATGCAGTGCCGGCTGCC
 AAGACAGTGAAGTTCAAATGCCCTTCCAGTGGGACCCCCAAACCCCACACTGCGCTGGTTG
 AAAAAATGGCAAAGAATTCAAACCTGACCACAGAATTGGAGGCTACAAGGTCCGTTATGCC
 ACCTGGAGCATCATAATGGACTCTGTGGTGCCCTCTGACAAGGGCAACTACACCTGCATT
 GTGGAGAATGAGTACGGCAGCATCAACCACACATAACCAGCTGGATGTCGTGGAGCGGTCC
 CCTCACCGGCCCATCCTGCAAGCAGGGTTGCCCGCCAACAAAACAGTGGCCCTGGGTAGC
 AACGTGGAGTTCATGTGTAAGGTGTACAGTGACCCGCAGCCGCACATCCAGTGGCTAAAG
 CACATCGAGGTGAATGGGAGCAAGATTGGCCCAGACAACCTGCCTTATGTCCAGATCTTG
 AAGACTGCTGGAGTTAATACCACCGACAAAGAGATGGAGGTGCTTCACTTAAGAAATGTC
 TCCTTTGAGGACGCAGGGGAGTATACGTGCTTGGCGGGTAACTCTATCGGACTCTCCCAT
 CACTCTGCATGGTTGACCGTTCTGGAAGCCCTG

SEC. ID. Nº 50 HG1020170N1 NP_075594_1-285_D275-D276

ATGTGGAGCTGGAAGTGCCTCCTCTTCTGGGCTGTGCTGGTCACAGCCACACTCTGCACC
 GCTAGGCCGTCCCCGACCTTGCTGAACAAGATGCTCTCCCTCCTCGGAGGATGATGAT
 GATGATGATGACTCCTCTTCAGAGGAGAAAGAAACAGATAACACCAAACCAAACCCCGTA
 GCTCCATATTGGACATCCCCAGAAAAGATGGAAAAGAAATTGCATGCAGTGCCGGCTGCC
 AAGACAGTGAAGTTCAAATGCCCTTCCAGTGGGACCCCCAAACCCCACACTGCGCTGGTTG

AAAAATGGCAAAGAATTCAAACCTGACCACAGAATTGGAGGCTACAAGGTCCGTTATGCC
 ACCTGGAGCATCATAATGGACTCTGTGGTGCCCTCTGACAAGGGCAACTACACCTGCATT
 GTGGAGAATGAGTACGGCAGCATCAACCACACATAACCAGCTGGATGTCGTGGAGCGGTCC
 CCTCACCGGCCCATCCTGCAAGCAGGGTTGCCCGCCAACAAAACAGTGGCCCTGGGTAGC
 AACGTGGAGTTCATGTGTAAGGTGTACAGTGACCCGCAGCCGCACATCCAGTGGCTAAAG
 CACATCGAGGTGAATGGGAGCAAGATTGGCCCAGACAACCTGCCTTATGTCCAGATCTTG
 AAGACTGCTGGAGTTAATACCACCGACAAAGAGATGGAGGTGCTTCACTTAAGAAATGTC
 TCCTTTGAGGACGCAGGGGAGTATACGTGCTTGGCGGGTAACTCTATCGGACTCTCCCAT
 CACTCTGCATGGTTGACCGTTCTGGAAGCCCTGGAAGAGAGGGTGATGACCTCGCCCCTG
 TACCTGGAG

SEC. ID. Nº 51 HG1020172N1 NP_075594_1-285_P275M

ATGTGGAGCTGGAAGTGCCTCCTCTTCTGGGCTGTGCTGGTCACAGCCACACTCTGCACC
 GCTAGGCCGTCCCCGACCTTGCTGAACAAGATGCTCTCCCTCCTCGGAGGATGATGAT
 GATGATGATGACTCCTCTTCAGAGGAGAAAGAAACAGATAACACCAAACCAAACCCCGTA
 GCTCCATATTGGACATCCCCAGAAAAGATGGAAAAGAAATTGCATGCAGTGCCGGCTGCC
 AAGACAGTGAAGTTCAAATGCCCTTCCAGTGGGACCCCCAAACCCCACACTGCGCTGGTTG
 AAAAAATGGCAAAGAATTCAAACCTGACCACAGAATTGGAGGCTACAAGGTCCGTTATGCC
 ACCTGGAGCATCATAATGGACTCTGTGGTGCCCTCTGACAAGGGCAACTACACCTGCATT
 GTGGAGAATGAGTACGGCAGCATCAACCACACATAACCAGCTGGATGTCGTGGAGCGGTCC
 CCTCACCGGCCCATCCTGCAAGCAGGGTTGCCCGCCAACAAAACAGTGGCCCTGGGTAGC
 AACGTGGAGTTCATGTGTAAGGTGTACAGTGACCCGCAGCCGCACATCCAGTGGCTAAAG
 CACATCGAGGTGAATGGGAGCAAGATTGGCCCAGACAACCTGCCTTATGTCCAGATCTTG
 AAGACTGCTGGAGTTAATACCACCGACAAAGAGATGGAGGTGCTTCACTTAAGAAATGTC
 TCCTTTGAGGACGCAGGGGAGTATACGTGCTTGGCGGGTAACTCTATCGGACTCTCCCAT
 CACTCTGCATGGTTGACCGTTCTGGAAGCCCTGGAAGAGAGGatgGCAGTGATGACCTCG
 CCCCTGTACCTGGAG

ES 2 336 832 T3

SEC. ID. Nº 52 HG1020173N1 NP_075594_1-285_M278N

ATGTGGAGCTGGAAGTGCCTCCTCTTCTGGGCTGTGCTGGTCACAGCCACACTCTGCACC
GCTAGGCCGTCCCCGACCTTGCCTGAACAAGATGCTCTCCCCTCCTCGGAGGATGATGAT
GATGATGATGACTCCTCTTTCAGAGGAGAAAGAAACAGATAACACCAAACCAAACCCCGTA
GCTCCATATTGGACATCCCCAGAAAAGATGGAAAAGAAATTGCATGCAGTGCCGGCTGCC
AAGACAGTGAAGTTCAAATGCCCTTCCAGTGGGACCCCAAACCCCACTGCGCTGGTTG
AAAAATGGCAAAGAATTCAAACCTGACCACAGAATTGGAGGCTACAAGGTCCGTTATGCC
ACCTGGAGCATCATAATGGACTCTGTGGTGGCCTCTGACAAGGGCAACTACACCTGCATT
GTGGAGAATGAGTACGGCAGCATCAACCACACATAACCAGCTGGATGTCGTGGAGCGGTCC
CCTCACCGGCCCATCCTGCAAGCAGGGTTGCCCGCCAACAAAACAGTGGCCCTGGGTAGC
AACGTGGAGTTCATGTGTAAGGTGTACAGTGACCCGCAGCCGCACATCCAGTGGCTAAAG
CACATCGAGGTGAATGGGAGCAAGATTGGCCCAGACAACCTGCCTTATGTCCAGATCTTG
AAGACTGCTGGAGTTAATACCACCGACAAAGAGATGGAGGTGCTTCACTTAAGAAATGTC
TCCTTTGAGGACGCAGGGGAGTATACGTGCTTGGCGGGTAACTCTATCGGACTCTCCCAT
CACTCTGCATGGTTGACCGTTCTGGAAGCCCTGGAAGAGAGGCCGGCAGTGaacACCTCG
CCCCTGTACCTGGAG

SEC. ID. Nº 53 HG1020171N1 NP_075594_1-285_P275G

ATGTGGAGCTGGAAGTGCCTCCTCTTCTGGGCTGTGCTGGTCACAGCCACACTCTGCACC
GCTAGGCCGTCCCCGACCTTGCCTGAACAAGATGCTCTCCCCTCCTCGGAGGATGATGAT
GATGATGATGACTCCTCTTTCAGAGGAGAAAGAAACAGATAACACCAAACCAAACCCCGTA
GCTCCATATTGGACATCCCCAGAAAAGATGGAAAAGAAATTGCATGCAGTGCCGGCTGCC
AAGACAGTGAAGTTCAAATGCCCTTCCAGTGGGACCCCAAACCCCACTGCGCTGGTTG
AAAAATGGCAAAGAATTCAAACCTGACCACAGAATTGGAGGCTACAAGGTCCGTTATGCC
ACCTGGAGCATCATAATGGACTCTGTGGTGGCCTCTGACAAGGGCAACTACACCTGCATT
GTGGAGAATGAGTACGGCAGCATCAACCACACATAACCAGCTGGATGTCGTGGAGCGGTCC
CCTCACCGGCCCATCCTGCAAGCAGGGTTGCCCGCCAACAAAACAGTGGCCCTGGGTAGC
AACGTGGAGTTCATGTGTAAGGTGTACAGTGACCCGCAGCCGCACATCCAGTGGCTAAAG
CACATCGAGGTGAATGGGAGCAAGATTGGCCCAGACAACCTGCCTTATGTCCAGATCTTG
AAGACTGCTGGAGTTAATACCACCGACAAAGAGATGGAGGTGCTTCACTTAAGAAATGTC
TCCTTTGAGGACGCAGGGGAGTATACGTGCTTGGCGGGTAACTCTATCGGACTCTCCCAT
CACTCTGCATGGTTGACCGTTCTGGAAGCCCTGGAAGAGAGGgggGCAGTGATGACCTCG
CCCCTGTACCTGGAG

SEC. ID. Nº 54 HG1020174N1 NP_075594_1-285_P275M_M278N

ATGTGGAGCTGGAAGTGCCTCCTCTTCTGGGCTGTGCTGGTCACAGCCACACTCTGCACC
GCTAGGCCGTCCCCGACCTTGCCTGAACAAGATGCTCTCCCCTCCTCGGAGGATGATGAT
GATGATGATGACTCCTCTTTCAGAGGAGAAAGAAACAGATAACACCAAACCAAACCCCGTA
GCTCCATATTGGACATCCCCAGAAAAGATGGAAAAGAAATTGCATGCAGTGCCGGCTGCC
AAGACAGTGAAGTTCAAATGCCCTTCCAGTGGGACCCCAAACCCCACTGCGCTGGTTG
AAAAATGGCAAAGAATTCAAACCTGACCACAGAATTGGAGGCTACAAGGTCCGTTATGCC
ACCTGGAGCATCATAATGGACTCTGTGGTGGCCTCTGACAAGGGCAACTACACCTGCATT
GTGGAGAATGAGTACGGCAGCATCAACCACACATAACCAGCTGGATGTCGTGGAGCGGTCC
CCTCACCGGCCCATCCTGCAAGCAGGGTTGCCCGCCAACAAAACAGTGGCCCTGGGTAGC
AACGTGGAGTTCATGTGTAAGGTGTACAGTGACCCGCAGCCGCACATCCAGTGGCTAAAG
CACATCGAGGTGAATGGGAGCAAGATTGGCCCAGACAACCTGCCTTATGTCCAGATCTTG
AAGACTGCTGGAGTTAATACCACCGACAAAGAGATGGAGGTGCTTCACTTAAGAAATGTC
TCCTTTGAGGACGCAGGGGAGTATACGTGCTTGGCGGGTAACTCTATCGGACTCTCCCAT
CACTCTGCATGGTTGACCGTTCTGGAAGCCCTGGAAGAGAGGgggGCAGTGaacACCTCG
CCCCTGTACCTGGAG

ES 2 336 832 T3

SEC. ID. N° 55 HG1020176N1 NP_000595_1-372

ATGTGGAGCTGGAAGTGCCTCCTCTTCTGGGCTGTGCTGGTCACAGCCACACTCTGCACC
 GCTAGGCCGTCCCCGACCTTGCCTGAACAAGCCCAGCCCTGGGGAGCCCCTGTGGAAGTG
 GAGTCCTTCTGGTCCACCCCGGTGACCTGCTGCAGCTTCGCTGTGCGGCTGCGGGACGAT
 GTGCAGAGCATCAACTGGCTGCGGGACGGGGTGCAGCTGGCGGAAAGCAACCGCACCCGC
 ATCACAGGGGAGGAGGTGGAGGTGCAGGACTCCGTGCCCGCAGACTCCGGCCTCTATGCT
 TGCCTAACAGCAGCCCCCTCCGGAAGTGACACCACCTACTTCTCCGTCAATGTTTCAGAT
 GCTCTCCCCTCCTCGGAGGATGATGATGATGATGATGACTCCTCTTCAGAGGAGAAAGAA
 ACAGATAACACCAAACCAAAACagaatgCCCGTAGCTCCATATTGGACATCCCCAGAAAAG
 ATGGAAGAAAGAAATTGCATGCAGTGCCGGCTGCCAAGACAGTGAAGTTCAAATGCCCTTCC
 AGTGGGACCCCAAACCCCACTGCGCTGGTTGAAAAATGGCAAAGAATTCAAACCTGAC
 CACAGAATTGGAGGCTACAAGGTCCGTTATGCCACCTGGAGCATCATAATGGACTCTGTG
 GTGCCCTCTGACAAGGGCAACTACACCTGCATTGTGGAGAATGAGTACGGCAGCATCAAC
 CACACATACCAGCTGGATGTCGTGGAGCGGTCCCTCACCGCCCATCCTGCAAGCAGGG
 TTGCCCGCCAACAAAACAGTGGCCCTGGGTAGCAACGTGGAGTTCATGTGTAAGGTGTAC
 AGTGACCCGCAGCCGCACATCCAGTGGCTAAAGCACATCGAGGTGAATGGGAGCAAGATT
 GGCCAGACAACCTGCCTTATGTCCAGATCTTGAAGACTGCTGGAGTTAATACCACCGAC
 AAAGAGATGGAGGTGCTTCACTTAAGAAATGTCTCCTTTGAGGACGCAGGGGAGTATACG
 TGCTTGGCGGGTAACTCTATCGGACTCTCCCATCACTCTGCATGGTTGACCGTTCTGGAA
 GCCCTGGAAGAGAGGCCGGCAGTGATGACCTCGCCC

SEC. ID. N° 56 HG1020175N1 NP_000595_1-368

ATGTGGAGCTGGAAGTGCCTCCTCTTCTGGGCTGTGCTGGTCACAGCCACACTCTGCACC
 GCTAGGCCGTCCCCGACCTTGCCTGAACAAGCCCAGCCCTGGGGAGCCCCTGTGGAAGTG
 GAGTCCTTCTGGTCCACCCCGGTGACCTGCTGCAGCTTCGCTGTGCGGCTGCGGGACGAT
 GTGCAGAGCATCAACTGGCTGCGGGACGGGGTGCAGCTGGCGGAAAGCAACCGCACCCGC
 ATCACAGGGGAGGAGGTGGAGGTGCAGGACTCCGTGCCCGCAGACTCCGGCCTCTATGCT
 TGCCTAACAGCAGCCCCCTCCGGAAGTGACACCACCTACTTCTCCGTCAATGTTTCAGAT
 GCTCTCCCCTCCTCGGAGGATGATGATGATGATGATGACTCCTCTTCAGAGGAGAAAGAA
 ACAGATAACACCAAACCAAAACagaatgCCCGTAGCTCCATATTGGACATCCCCAGAAAAG
 ATGGAAGAAAGAAATTGCATGCAGTGCCGGCTGCCAAGACAGTGAAGTTCAAATGCCCTTCC
 AGTGGGACCCCAAACCCCACTGCGCTGGTTGAAAAATGGCAAAGAATTCAAACCTGAC
 CACAGAATTGGAGGCTACAAGGTCCGTTATGCCACCTGGAGCATCATAATGGACTCTGTG
 GTGCCCTCTGACAAGGGCAACTACACCTGCATTGTGGAGAATGAGTACGGCAGCATCAAC
 CACACATACCAGCTGGATGTCGTGGAGCGGTCCCTCACCGCCCATCCTGCAAGCAGGG
 TTGCCCGCCAACAAAACAGTGGCCCTGGGTAGCAACGTGGAGTTCATGTGTAAGGTGTAC
 AGTGACCCGCAGCCGCACATCCAGTGGCTAAAGCACATCGAGGTGAATGGGAGCAAGATT
 GGCCAGACAACCTGCCTTATGTCCAGATCTTGAAGACTGCTGGAGTTAATACCACCGAC
 AAAGAGATGGAGGTGCTTCACTTAAGAAATGTCTCCTTTGAGGACGCAGGGGAGTATACG
 TGCTTGGCGGGTAACTCTATCGGACTCTCCCATCACTCTGCATGGTTGACCGTTCTGGAA
 GCCCTGGAAGAGAGGCCGGCAGTG

ES 2 336 832 T3

SEC. ID. N° 57 HG1020177N1 NP_000595_1-367

ATGTGGAGCTGGAAGTGCCTCCTCTTCTGGGCTGTGCTGGTCACAGCCACACTCTGCACC
 GCTAGGCCGTCCCCGACCTTGCTGAACAAGCCCAGCCCTGGGGAGCCCCTGTGGAAGTG
 GAGTCCTTCCTGGTCCACCCCGGTGACCTGCTGCAGCTTCGCTGTCGGCTGCGGGACGAT
 GTGCAGAGCATCAACTGGCTGCGGGACGGGGTGCAGCTGGCGGAAAGCAACCGCACCCGC
 ATCACAGGGGAGGAGGTGGAGGTGCAGGACTCCGTGCCCCGAGACTCCGGCCTCTATGCT
 TGCCTAACCCAGCAGCCCCTCCGGAAGTGACACCCTACTTCTCCGTCAATGTTTCAGAT
 GCTCTCCCCTCCTCGGAGGATGATGATGATGATGATGACTCCTCTTCAGAGGAGAAAAGAA
 ACAGATAACACCAAACCAAACGaatgCCCGTAGCTCCATATTGGACATCCCCAGAAAAG
 ATGGAAAAGAAATTGCATGCAGTGCCGGCTGCCAAGACAGTGAAGTTCAAATGCCCTTCC
 AGTGGGACCCCCAAACCCCACTGCGCTGGTTGAAAAATGGCAAAGAATTCAAACCTGAC
 CACAGAATTGGAGGCTACAAGGTCCGTTATGCCACCTGGAGCATCATAATGGACTCTGTG
 GTGCCCTCTGACAAGGGCAACTACACCTGCATTGTGGAGAATGAGTACGGCAGCATCAAC
 CACACATACCAGCTGGATGTCGTGGAGCGGTCCCCTCACCGCCCCATCCTGCAAGCAGGG
 TTGCCCGCCAACAAAACAGTGGCCCTGGGTAGCAACGTGGAGTTCATGTGTAAGGTGTAC
 AGTGACCCGCAGCCGCACATCCAGTGGCTAAAGCACATCGAGGTGAATGGGAGCAAGATT
 GGCCCAGACAACCTGCCTTATGTCCAGATCTTGAAGACTGCTGGAGTTAATACCACCGAC
 AAAGAGATGGAGGTGCTTCACTTAAGAAATGTCTCCTTTGAGGACGCAGGGGAGTATACG
 TGCTTGGCGGGTAACTCTATCGGACTCTCCCATCACTCTGCATGGTTGACCGTTCTGGAA
 GCCCTGGAAGAGAGGCCGGCA

SEC. ID. N° 58 HG1020178N1 NP_000595_1-362

ATGTGGAGCTGGAAGTGCCTCCTCTTCTGGGCTGTGCTGGTCACAGCCACACTCTGCACC
 GCTAGGCCGTCCCCGACCTTGCTGAACAAGCCCAGCCCTGGGGAGCCCCTGTGGAAGTG
 GAGTCCTTCCTGGTCCACCCCGGTGACCTGCTGCAGCTTCGCTGTCGGCTGCGGGACGAT
 GTGCAGAGCATCAACTGGCTGCGGGACGGGGTGCAGCTGGCGGAAAGCAACCGCACCCGC
 ATCACAGGGGAGGAGGTGGAGGTGCAGGACTCCGTGCCCCGAGACTCCGGCCTCTATGCT
 TGCCTAACCCAGCAGCCCCTCCGGAAGTGACACCCTACTTCTCCGTCAATGTTTCAGAT
 GCTCTCCCCTCCTCGGAGGATGATGATGATGATGATGACTCCTCTTCAGAGGAGAAAAGAA
 ACAGATAACACCAAACCAAACGaatgCCCGTAGCTCCATATTGGACATCCCCAGAAAAG
 ATGGAAAAGAAATTGCATGCAGTGCCGGCTGCCAAGACAGTGAAGTTCAAATGCCCTTCC
 AGTGGGACCCCCAAACCCCACTGCGCTGGTTGAAAAATGGCAAAGAATTCAAACCTGAC
 CACAGAATTGGAGGCTACAAGGTCCGTTATGCCACCTGGAGCATCATAATGGACTCTGTG
 GTGCCCTCTGACAAGGGCAACTACACCTGCATTGTGGAGAATGAGTACGGCAGCATCAAC
 CACACATACCAGCTGGATGTCGTGGAGCGGTCCCCTCACCGCCCCATCCTGCAAGCAGGG
 TTGCCCGCCAACAAAACAGTGGCCCTGGGTAGCAACGTGGAGTTCATGTGTAAGGTGTAC
 AGTGACCCGCAGCCGCACATCCAGTGGCTAAAGCACATCGAGGTGAATGGGAGCAAGATT
 GGCCCAGACAACCTGCCTTATGTCCAGATCTTGAAGACTGCTGGAGTTAATACCACCGAC
 AAAGAGATGGAGGTGCTTCACTTAAGAAATGTCTCCTTTGAGGACGCAGGGGAGTATACG
 TGCTTGGCGGGTAACTCTATCGGACTCTCCCATCACTCTGCATGGTTGACCGTTCTGGAA
 GCCCTG

ES 2 336 832 T3

SEC. ID. N° 59 HG1020179N1 NP_000595_1-376_D366-D367

ATGTGGAGCTGGAAGTGCCTCCTCTTCTGGGCTGTGCTGGTCACAGCCACACTCTGCACC
 GCTAGGCCGTCCCCGACCTTGCCTGAACAAGCCCAGCCCTGGGGAGCCCCTGTGGAAGTG
 GAGTCCTTCTGGTCCACCCCGGTGACCTGCTGCAGCTTCGCTGTGGCTGCGGGACGAT
 GTGCAGAGCATCAACTGGCTGCGGGACGGGGTGCAGCTGGCGGAAAGCAACCGCACCCGC
 ATCACAGGGGAGGAGGTGGAGGTGCAGGACTCCGTGCCCGCAGACTCCGGCCTCTATGCT
 TGCCTAACAGCAGCCCCCTCCGGAAGTGACACCACCTACTTCTCCGTCAATGTTTCAGAT
 GCTCTCCCCTCCTCGGAGGATGATGATGATGATGATGACTCCTCTTCAGAGGAGAAAGAA
 ACAGATAACACCAAACCAAACagaatgCCCGTAGCTCCATATTGGACATCCCCAGAAAAG
 ATGGAAGAAAGAAATTGCATGCAGTGCCGGCTGCCAAGACAGTGAAGTTCAAATGCCCTTCC
 AGTGGGACCCCAAACCCCACTGCGCTGGTTGAAAAATGGCAAAGAATTCAAACCTGAC
 CACAGAATTGGAGGCTACAAGGTCCGTTATGCCACCTGGAGCATCATAATGGACTCTGTG
 GTGCCCTCTGACAAGGGCAACTACACCTGCATTGTGGAGAATGAGTACGGCAGCATCAAC
 CACACATAACAGCTGGATGTCGTGGAGCGGTCCCCTCACCGCCCCATCCTGCAAGCAGGG
 TTGCCCGCCAACAAAACAGTGGCCCTGGGTAGCAACGTGGAGTTCATGTGTAAGGTGTAC
 AGTGACCCGCAGCCGCACATCCAGTGGCTAAAGCACATCGAGGTGAATGGGAGCAAGATT
 GGCCAGACAACCTGCCTTATGTCCAGATCTTGAAGACTGCTGGAGTTAATACCACCGAC
 AAAGAGATGGAGGTGCTTCACTTAAGAAATGTCTCCTTTGAGGACGCAGGGGAGTATACG
 TGCTTGCGGGTAACTCTATCGGACTCTCCCATCACTCTGCATGGTTGACCGTTCTGGAA
 GCCCTGGAAGAGAGGGTGATGACCTCGCCCCTGTACCTGGAG

SEC. ID. N° 60 HG1020181N1 NP_000595_1-376_P366M

ATGTGGAGCTGGAAGTGCCTCCTCTTCTGGGCTGTGCTGGTCACAGCCACACTCTGCACC
 GCTAGGCCGTCCCCGACCTTGCCTGAACAAGCCCAGCCCTGGGGAGCCCCTGTGGAAGTG
 GAGTCCTTCTGGTCCACCCCGGTGACCTGCTGCAGCTTCGCTGTGGCTGCGGGACGAT
 GTGCAGAGCATCAACTGGCTGCGGGACGGGGTGCAGCTGGCGGAAAGCAACCGCACCCGC
 ATCACAGGGGAGGAGGTGGAGGTGCAGGACTCCGTGCCCGCAGACTCCGGCCTCTATGCT
 TGCCTAACAGCAGCCCCCTCCGGAAGTGACACCACCTACTTCTCCGTCAATGTTTCAGAT
 GCTCTCCCCTCCTCGGAGGATGATGATGATGATGATGACTCCTCTTCAGAGGAGAAAGAA
 ACAGATAACACCAAACCAAACagaatgCCCGTAGCTCCATATTGGACATCCCCAGAAAAG
 ATGGAAGAAAGAAATTGCATGCAGTGCCGGCTGCCAAGACAGTGAAGTTCAAATGCCCTTCC
 AGTGGGACCCCAAACCCCACTGCGCTGGTTGAAAAATGGCAAAGAATTCAAACCTGAC
 CACAGAATTGGAGGCTACAAGGTCCGTTATGCCACCTGGAGCATCATAATGGACTCTGTG
 GTGCCCTCTGACAAGGGCAACTACACCTGCATTGTGGAGAATGAGTACGGCAGCATCAAC
 CACACATAACAGCTGGATGTCGTGGAGCGGTCCCCTCACCGCCCCATCCTGCAAGCAGGG
 TTGCCCGCCAACAAAACAGTGGCCCTGGGTAGCAACGTGGAGTTCATGTGTAAGGTGTAC
 AGTGACCCGCAGCCGCACATCCAGTGGCTAAAGCACATCGAGGTGAATGGGAGCAAGATT
 GGCCAGACAACCTGCCTTATGTCCAGATCTTGAAGACTGCTGGAGTTAATACCACCGAC
 AAAGAGATGGAGGTGCTTCACTTAAGAAATGTCTCCTTTGAGGACGCAGGGGAGTATACG
 TGCTTGCGGGTAACTCTATCGGACTCTCCCATCACTCTGCATGGTTGACCGTTCTGGAA
 GCCCTGGAAGAGAGGatgGCAGTGATGACCTCGCCCCTGTACCTGGAG

ES 2 336 832 T3

SEC. ID. N° 61 HG1020182N1 NP_000595_1-376_M369N

ATGTGGAGCTGGAAGTGCCTCCTCTTCTGGGCTGTGCTGGTCACAGCCACACTCTGCACC
 GCTAGGCCGTCCCCGACCTTGCTGAACAAGCCCAGCCCTGGGGAGCCCCTGTGGAAGTG
 GAGTCCTTCTGTGCTCCACCCCGGTGACCTGCTGCAGCTTCGCTGTCGGCTGCGGGACGAT
 GTGCAGAGCATCAACTGGCTGCGGGACGGGGTGCAGCTGGCGGAAAGCAACCGCACCCGC
 ATCACAGGGGAGGAGGTGGAGGTGCAGGACTCCGTGCCCCGAGACTCCGGCCTCTATGCT
 TGCGTAACCAGCAGCCCCTCCGGAAGTGACACCACCTACTTCTCCGTCAATGTTTCAGAT
 GCTCTCCCCTCCTCGGAGGATGATGATGATGATGATGACTCCTCTTCAGAGGAGAAAGAA
 ACAGATAACACCAAACCAAACagaatgCCCGTAGCTCCATATTGGACATCCCCAGAAAAG
 ATGGAAAAGAAATTGCATGCAGTGCCGGCTGCCAAGACAGTGAAGTTCAAATGCCCTTCC
 AGTGGGACCCCAAACCCCACTGCGCTGGTTGAAAAATGGCAAAGAATTCAAACCTGAC
 CACAGAATTGGAGGCTACAAGGTCCGTTATGCCACCTGGAGCATCATAATGGACTCTGTG
 GTGCCCTCTGACAAGGGCAACTACACCTGCATTGTGGAGAATGAGTACGGCAGCATCAAC
 CACACATAACAGCTGGATGTCGTGGAGCGGTCCCCTCACCGCCCCATCCTGCAAGCAGGG
 TTGCCCGCCAACAAAACAGTGGCCCTGGGTAGCAACGTGGAGTTCATGTGTAAGGTGTAC
 AGTGACCCGCAGCCGCACATCCAGTGGCTAAAGCACATCGAGGTGAATGGGAGCAAGATT
 GGCCCAAGACAACCTGCCTTATGTCCAGATCTTGAAGACTGCTGGAGTTAATACCACCGAC
 AAAGAGATGGAGGTGCTTCACTTAAGAAATGTCTCCTTTGAGGACGCAGGGGAGTATACG
 TGCTTGGCGGGTAACTCTATCGGACTCTCCATCACTCTGCATGGTTGACCGTTCTGGAA
 GCCCTGGAAGAGAGGCCCGGCAGTGaacACCTCGCCCCTGTACCTGGAG

SEC. ID. N° 62 HG1020180N1 NP_000595_1-376_P366G

ATGTGGAGCTGGAAGTGCCTCCTCTTCTGGGCTGTGCTGGTCACAGCCACACTCTGCACC
 GCTAGGCCGTCCCCGACCTTGCTGAACAAGCCCAGCCCTGGGGAGCCCCTGTGGAAGTG
 GAGTCCTTCTGTGCTCCACCCCGGTGACCTGCTGCAGCTTCGCTGTCGGCTGCGGGACGAT
 GTGCAGAGCATCAACTGGCTGCGGGACGGGGTGCAGCTGGCGGAAAGCAACCGCACCCGC
 ATCACAGGGGAGGAGGTGGAGGTGCAGGACTCCGTGCCCCGAGACTCCGGCCTCTATGCT
 TGCGTAACCAGCAGCCCCTCCGGAAGTGACACCACCTACTTCTCCGTCAATGTTTCAGAT
 GCTCTCCCCTCCTCGGAGGATGATGATGATGATGATGACTCCTCTTCAGAGGAGAAAGAA
 ACAGATAACACCAAACCAAACagaatgCCCGTAGCTCCATATTGGACATCCCCAGAAAAG
 ATGGAAAAGAAATTGCATGCAGTGCCGGCTGCCAAGACAGTGAAGTTCAAATGCCCTTCC
 AGTGGGACCCCAAACCCCACTGCGCTGGTTGAAAAATGGCAAAGAATTCAAACCTGAC
 CACAGAATTGGAGGCTACAAGGTCCGTTATGCCACCTGGAGCATCATAATGGACTCTGTG
 GTGCCCTCTGACAAGGGCAACTACACCTGCATTGTGGAGAATGAGTACGGCAGCATCAAC
 CACACATAACAGCTGGATGTCGTGGAGCGGTCCCCTCACCGCCCCATCCTGCAAGCAGGG
 TTGCCCGCCAACAAAACAGTGGCCCTGGGTAGCAACGTGGAGTTCATGTGTAAGGTGTAC
 AGTGACCCGCAGCCGCACATCCAGTGGCTAAAGCACATCGAGGTGAATGGGAGCAAGATT
 GGCCCAAGACAACCTGCCTTATGTCCAGATCTTGAAGACTGCTGGAGTTAATACCACCGAC
 AAAGAGATGGAGGTGCTTCACTTAAGAAATGTCTCCTTTGAGGACGCAGGGGAGTATACG

TGCTTGGCGGGTAACTCTATCGGACTCTCCATCACTCTGCATGGTTGACCGTTCTGGAA
 GCCCTGGAAGAGAGGgggGCAGTGATGACCTCGCCCCTGTACCTGGAG

ES 2 336 832 T3

SEC. ID. N° 63 HG1020183N1 NP_000595_1-376_P366M_M369N

ATGTGGAGCTGGAAGTGCCTCCTCTTCTGGGCTGTGCTGGTCACAGCCACACTCTGCACC
 5 GCTAGGCCGTCCCCGACCTTGCCTGAACAAGCCCAGCCCTGGGGAGCCCCCTGTGGAAGTG
 GAGTCCTTCTGGTCCACCCCGGTGACCTGCTGCAGCTTCGCTGTGGGTGCGGGACGAT
 GTGCAGAGCATCAACTGGCTGCGGGACGGGGTGCAGCTGGCGGAAAGCAACCGCACCCGC
 ATCACAGGGGAGGAGGTGGAGGTGCAGGACTCCGTGCCCGCAGACTCCGGCCTCTATGCT
 10 TGCCTAACCCAGCAGCCCCCTCCGGAAGTGACACCACCTACTTCTCCGTCAATGTTTCAGAT
 GCTCTCCCCTCCTCGGAGGATGATGATGATGATGATGACTCCTCTTCAGAGGAGAAAGAA
 ACAGATAACACCAAACCAAAACagaatgCCCGTAGCTCCATATTGGACATCCCCAGAAAAG
 ATGGAAGAAAGAAATTGCATGCAGTGCCGGCTGCCAAGACAGTGAAGTTCAAATGCCCTTCC
 AGTGGGACCCCAACCCCACTGCGCTGGTTGAAAAATGGCAAAGAATTCAAACCTGAC
 15 CACAGAATTGGAGGCTACAAGGTCCGTTATGCCACCTGGAGCATCATAATGGACTCTGTG
 GTGCCCTCTGACAAGGGCAACTACACCTGCATTGTGGAGAATGAGTACGGCAGCATCAAC
 CACACATAACCAGCTGGATGTCGTGGAGCGGTCCCCTCACCGCCCCATCCTGCAAGCAGGG
 TTGCCCGCCAACAAAACAGTGGCCCTGGGTAGCAACGTGGAGTTCATGTGTAAGGTGTAC
 AGTGACCCGCAGCCGCACATCCAGTGGCTAAAGCACATCGAGGTGAATGGGAGCAAGATT
 20 GGCCAGACAACCTGCCTTATGTCCAGATCTTGAAGACTGCTGGAGTTAATACCACCGAC
 AAAGAGATGGAGGTGCTTCACTTAAGAAATGTCTCCTTTGAGGACGCAGGGGAGTATACG
 TGCTTGGCGGGTAACTCTATCGGACTCTCCCATCACTCTGCATGGTTGACCGTTCTGGAA
 GCCCTGGAAGAGAGGatgGcAGTGaacACCTCGCCCCCTGTACCTGGAG

SEC. ID. N° 64 HG1020184N1 182571_1-369

ATGCGGCTGCTGCTGGCCCTGTTGGGGGTCTGCTGAGTGTGCCTGGGCCTCCAGTCTTG
 TCCCTGGAGGCCTCTGAGGAAGTGGAGCTTGAGCCCTGCCTGGCTCCAGCCTGGAGCAG
 30 CAAGAGCAGGAGCTGACAGTAGCCCTTGGGCAGCCTGTGCGTCTGTGCTGTGGGCGGGCT
 GAGCGTGGTGGCCACTGGTACAAGGAGGGCAGTCGCCTGGCACCTGCTGGCCGTGTACGG
 GGCTGGAGGGGCGCCTAGAGATTGCCAGCTTCCTACCTGAGGATGCTGGCCGTACCTC
 TGCCTGGCACGAGGCTCCATGATCGTCCTGCAGAATCTCACCTTGATTACAGGTGACTCC
 35 TTGACCTCCAGCAACGATGATGAGGACCCCAAGTCCCATAGGGACCCCTCGAATAGGCAC
 AGTTACCCCCAGCAAGCACCCCTACTGGACACACCCCCAGCGCATGGAGAAGAAACTGCAT
 GCAGTACCTGCGGGGAACACCGTCAAGTTCCGCTGTCCAGCTGCAGGCAACCCACGCCC
 ACCATCCGCTGGCTTAAGGATGGACAGGCCTTTCATGGGGAGAACCGCATTGGAGGCATT
 CGGCTGCGCCATCAGCACTGGAGTCTCGTGATGGAGAGCGTGGTGGCCCTCGGACCGCGGC
 40 ACATACACCTGCCTGGTAGAGAACGCTGTGGGCAGCATCCGCTATAACTACCTGCTAGAT
 GTGCTGGAGCGGTCCCCGCACCGGCCCATCCTGCAGGCGGGCTCCCGGCCAACACCACA
 GCCGTGGTGGGCAGCGACGTGGAGCTGCTGTGCAAGGTGTACAGCGATGCCAGCCCCAC
 ATCCAGTGGCTGAAGCACATCGTCATCAACGGCAGCAGCTTCGGAGCCGACGGTTTCCCC
 45 TATGTGCAAGTCCTAAAGACTGCAGACATCAATAGCTCAGAGGTGGAGGTCTGTACCTG
 CGGAACGTGTCAGCCGAGGACGCAGGCGAGTACACCTGCCTCGCAGGCAATTCCATCGGC
 CTCTCCTACCACTCTGCCTGGCTCACGGTGTGCTGCCAGAGGAGGACCCACATGGACCGCA
 GCAGCGCCCGAGGCCAGGTATACGGAC

ES 2 336 832 T3

SEC. ID. N° 65 HG1020185N1 182571_1-369_17939658_233-464_C237S

ATGCGGCTGCTGCTGGCCCTGTTGGGGGTCTGCTGAGTGTGCCTGGGCCTCCAGTCTTG
 TCCCTGGAGGCCTCTGAGGAAGTGGAGCTTGAGCCCTGCCTGGCTCCCAGCCTGGAGCAG
 5 CAAGAGCAGGAGCTGACAGTAGCCCTTGGGCAGCCTGTGCGTCTGTGCTGTGGGCGGGCT
 GAGCGTGGTGGCCACTGGTACAAGGAGGGCAGTCGCCTGGCACCTGCTGGCCGTGTACGG
 GGCTGGAGGGGCGCCTAGAGATTGCCAGCTTCTACCTGAGGATGCTGGCCGCTACCTC
 TGCCTGGCACGAGGCTCCATGATCGTCTGCAGAATCTCACCTTGATTACAGGTGACTCC
 10 TTGACCTCCAGCAACGATGATGAGGACCCCAAGTCCCATAGGGACCCCTCGAATAGGCAC
 AGTTACCCCAAGCAAGCACCCCTACTGGACACACCCCAAGCGCATGGAGAAGAACTGCAT
 GCAGTACCTGCGGGGAACACCGTCAAGTTCCGCTGTCCAGCTGCAGGCAACCCACGCCC
 ACCATCCGCTGGCTTAAGGATGGACAGGCCTTTCATGGGGAGAACCGCATTGGAGGCATT
 15 CGGCTGCGCCATCAGCACTGGAGTCTCGTGATGGAGAGCGTGGTGGCCCTCGGACCGCGGC
 ACATACACCTGCCTGGTAGAGAACGCTGTGGGCAGCATCCGCTATAACTACCTGCTAGAT
 GTGCTGGAGCGGTCCCCGCACCGGCCCATCCTGCAGGCCGGGCTCCCGGCCAACACCACA
 GCCGTGGTGGGCAGCGACGTGGAGCTGCTGTGCAAGGTGTACAGCGATGCCAGCCCCAC
 ATCCAGTGGCTGAAGCACATCGTCATCAACGGCAGCAGCTTCGGAGCCGACGGTTTCCCC

TATGTGCAAGTCCTAAAGACTGCAGACATCAATAGCTCAGAGGTGGAGGTCTGTACCTG
 CGGAACGTGTCAGCCGAGGACGCAGGCGAGTACACCTGCCTCGCAGGCAATTCCATCGGC
 CTCTCCTACCAGTCTGCCTGGCTCACGGTGCTGCCAGAGGAGGACCCACATGGACCGCA
 25 GCAGCGCCCGAGGCCAGGTATACGGACGGATCCGAGCCCAAATCTTCTGACAAAATCAC
 ACATGCCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCC
 CCAAAACCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTG
 GACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTG
 30 CATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGC
 GTCCTCACCGTCCTGCACCAAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCC
 ACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGA
 GAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGAGC
 CTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAT
 35 GGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTC
 TTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCA
 TGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCT
 CCGGGTAAA

ES 2 336 832 T3

SEC. ID. N° 66 HG1021610N1 182571_1-369_nolinker_17939658_233-464_C237S
 ATGCGGCTGCTGCTGGCCCTGTTGGGGGTCTGCTGAGTGTGCCTGGGCCTCCAGTCTTG
 TCCCTGGAGGCCTCTGAGGAAGTGGAGCTTGAGCCCTGCCTGGCTCCCAGCCTGGAGCAG
 5 CAAGAGCAGGAGCTGACAGTAGCCCTTGGGCAGCCTGTGCGTCTGTGCTGTGGGCGGGCT
 GAGCGTGGTGGCCACTGGTACAAGGAGGGCAGTCGCCTGGCACCTGCTGGCCGTGTACGG
 GGCTGGAGGGGGCCGCTAGAGATTGCCAGCTTCCTACCTGAGGATGCTGGCCGCTACCTC
 TGCCTGGCACGAGGCTCCATGATCGTCCTGCAGAATCTCACCTTGATTACAGGTGACTCC
 10 TTGACCTCCAGCAACGATGATGAGGACCCCAAGTCCCATAGGGACCCCTCGAATAGGCAC
 AGTTACCCCCAGCAAGCACCCCTACTGGACACACCCCCAGCGCATGGAGAAGAACTGCAT
 GCAGTACCTGCGGGGAACACCGTCAAGTTCGCTGTCCAGCTGCAGGCAACCCACGCCC
 ACCATCCGCTGGCTTAAGGATGGACAGGCCTTTCATGGGGAGAACCGCATTGGAGGCATT
 CGGCTGCGCCATCAGCACTGGAGTCTCGTGATGGAGAGCGTGGTGGCCCTCGGACCGCGGC
 15 ACATACACCTGCCTGGTAGAGAACGCTGTGGGCAGCATCCGCTATAACTACCTGCTAGAT
 GTGCTGGAGCGGTCCCCGCACCGGCCATCCTGCAGGCCGGGCTCCCGGCCAACACCACA
 GCGTGGTGGGCAGCGAGCTGGAGCTGCTGTGCAAGGTGTACAGCGATGCCAGGCCAC
 ATCCAGTGGCTGAAGCACATCGTCATCAACGGCAGCAGCTTCGGAGCCGACCGTTTCCCC
 20 TATGTGCAAGTCCTAAAGACTGCAGACATCAATAGCTCAGAGGTGGAGGTCTGTACCTG
 CGGAACGTGTACGCCGAGGACGCAGGCGAGTACACCTGCCTCGCAGGCAATTCCATCGGC
 CTCTCCTACCAGTCTGCCTGGCTCACGGTGTGCTGCCAGAGGAGGACCCACATGGACCGCA
 GCAGCGCCCCGAGGCCAGGTATACGGACGAGCCCAAATCTTCTGACAAAACACACATGC
 CCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTCCCCCAAAA
 25 CCAAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTG
 AGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAAT
 GCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTC
 ACCGTCTGCAACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAA
 30 GCCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCA
 CAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACC
 TGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAG
 CCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTCCTC
 35 TACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCC
 GTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT
 AAA

SEC. ID. N° 67 HG1020186N1 13991618_1-159
 ATGGAGAGCGTGGTGCCCTCGGACCGCGGCACATACACCTGCCTGGTAGAGAACGCTGTG
 GGCAGCATCCGTTATAACTACCTGCTAGATGTGCTGGAGCGGTCCCCGCACCGGCCCATC
 45 CTGCAGGCCGGGCTCCCGGCCAACACCACAGCCGTGGTGGGCAGCGACGTGGAGCTGCTG
 TGCAAGGTGTACAGCGATGCCAGCCCCACATCCAGTGGCTGAAGCACATCGTCATCAAC
 GGCAGCAGCTTCGGAGCCGACGGTTTCCCTATGTGCAAGTCCTAAAGACTGCAGACATC
 AATAGCTCAGAGGTGGAGGTCTGTACCTGCGGAACGTGTCAGCCGAGGACGCAGGCGAG
 TACACCTGCCTCGCAGGCAATTCCATCGGCCTCTCCTACCACTGTGCTGGCTCACGGTG
 50 CTGCCAGAGGAGGACCCACATGGACCGCAGCAGCGCCGAGGCCAGGTATACGGAC

SEC. ID. N° 68 HG1020187N1 NP_002002_1-369

ATGCGGCTGCTGCTGGCCCTGTTGGGGGTCTGCTGAGTGTGCCTGGGCCTCCAGTCTTG
TCCCTGGAGGCCTCTGAGGAAGTGGAGCTTGAGCCCTGCCTGGCTCCCAGCCTGGAGCAG
5 CAAGAGCAGGAGCTGACAGTAGCCCTTGGGCAGCCTGTGCGGCTGTGCTGTGGGCGGGCT
GAGCGTGGTGGCCACTGGTACAAGGAGGGCAGTCGCCTGGCACCTGCTGGCCGTGTACGG
GGCTGGAGGGGCGCCTAGAGATTGCCAGCTTCCTACCTGAGGATGCTGGCCGTACCTC
TGCCTGGCACGAGGCTCCATGATCGTCCTGCAGAATCTCACCTTGATTACAGGTGACTCC
10 TTGACCTCCAGCAACGATGATGAGGACCCCAAGTCCCATAGGGACCTCTCGAATAGGCAC
AGTTACCCCCAGCAAGCACCCCTACTGGACACACCCCCAGCGCATGGAGAAGAACTGCAT
GCAGTACCTGCGGGGAACACCGTCAAGTTCCGCTGTCCAGCTGCAGGCAACCCACGCCC
ACCATCCGCTGGCTTAAGGATGGACAGGCCCTTCATGGGGAGAACCGCATTGGAGGCATT
CGGCTGCGCCATCAGCACTGGAGTCTCGTGATGGAGAGCGTGGTGGCCCTCGGACCGCGGC
15 ACATACACCTGCCTGGTAGAGAACGCTGTGGGCAGCATCCGCTATAACTACCTGCTAGAT
GTGCTGGAGCGGTCCCCGCACCGGCCATCCTGCAGGCGGGCTCCCGGCCAACACCACA
GCCGTGGTGGGCAGCGACGTGGAGCTGCTGTGCAAGGTGTACAGCGATGCCAGCCCCAC
ATCCAGTGGCTGAAGCACATCGTCATCAACGGCAGCAGCTTCGGAGCCGACGGTTTCCCC
20 TATGTGCAAGTCCTAAAGACTGCAGACATCAATAGCTCAGAGGTGGAGGTCCTGTACCTG
CGGAACGTGTACGCCGAGGACGCAGGCGAGTACACCTGCCTCGCAGGCAATTCCATCGGC
CTCTCCTACCAGTCTGCCTGGCTCACGGTGCTGCCAGAGGAGGACCCACATGGACCGCA
GCAGCGCCCGAGGCCAGGTATACGGAC

SEC. ID. N° 69 HG1020188N1 31372_1-369

ATGCGGCTGCTGCTGGCCCTGTTGGGGGTCTGCTGAGTGTGCCTGGGCCTCCAGTCTTG
TCCCTGGAGGCCTCTGAGGAAGTGGAGCTTGAGCCCTGCCTGGCTCCCAGCCTGGAGCAG
30 CAAGAGCAGGAGCTGACAGTAGCCCTTGGGCAGCCTGTGCGTCTGTGCTGTGGGCGGGCT
GAGCGTGGTGGCCACTGGTACAAGGAGGGCAGTCGCCTGGCACCTGCTGGCCGTGTACGG
GGCTGGAGGGGCGCCTAGAGATTGCCAGCTTCCTACCTGAGGATGCTGGCCGTACCTC
TGCCTGGCACGAGGCTCCATGATCGTCCTGCAGAATCTCACCTTGATTACAGGTGACTCC
TTGACCTCCAGCAACGATGATGAGGACCCCAAGTCCCATAGGGACCCCTCGAATAGGCAC
35 AGTTACCCCCAGCAAGCACCCCTACTGGACACACCCCCAGCGCATGGAGAAGAACTGCAT
GCAGTACCTGCGGGGAACACCGTCAAGTTCCGCTGTCCAGCTGCAGGCAACCCACGCCC
ACCATCCGCTGGCTTAAGGATGGACAGGCCCTTCATGGGGAGAACCGCATTGGAGGCATT
CGGCTGCGCCATCAGCACTGGAGTCTCGTGATGGAGAGCGTGGTGGCCCTCGGACCGCGGC
40 ACATACACCTGCCTGGTAGAGAACGCTGTGGGCAGCATCCGCTATAACTACCTGCTAGAT
GTGCTGGAGCGGTCCCCGCACCGGCCATCCTGCAGGCGGGCTCCCGGCCAACACCACA
GCCGTGGTGGGCAGCGACGTGGAGCTGCTGTGCAAGGTGTACAGCGATGCCAGCCCCAC
ATCCAGTGGCTGAAGCACATCGTCATCAACGGCAGCAGCTTCGGAGCCGACGGTTTCCCC
45 TATGTGCAAGTCCTAAAGACTGCAGACATCAATAGCTCAGAGGTGGAGGTCCTGTACCTG
CGGAACGTGTACGCCGAGGACGCAGGCGAGTACACCTGCCTCGCAGGCAATTCCATCGGC
CTCTCCTACCAGTCTGCCTGGCTCACGGTGCTGCCAGAGGAGGACCCACATGGACCGCA
GCAGCGCCCGAGGCCAGGTATACGGAC

ES 2 336 832 T3

SEC. ID. N° 70 HG1020189N1 2832350_1-369

ATGCGGCTGCTGCTGGCCCTGTTGGGGATCCTGCTGAGTGTGCCTGGGCCTCCAGTCTTG
 TCCCTGGAGGCCCTCTGAGGAAGTGGAGCTTGAGCCCTGCCTGGCTCCCAGCCTGGAGCAG
 CAAGAGCAGGAGCTGACAGTAGCCCTTGGGCAGCCTGTGCGGCTGTGCTGTGGGCGGGCT
 GAGCGTGGTGGCCACTGGTACAAGGAGGGCAGTCGCCTGGCACCTGCTGGCCGTGTACGG
 GGCTGGAGGGGCCGCTAGAGATTGCCAGCTTCCTACCTGAGGATGCTGGCCGCTACCTC
 TGCCTGGCACGAGGCTCCATGATCGTCCTGCAGAATCTCACCTTGATTACAGGTGACTCC
 TTGACCTCCAGCAACGATGATGAGGACCCCAAGTCCCATAGGGACCTCTCGAATAGGCAC
 AGTTACCCCCAGCAAGCACCCCTACTGGACACACCCCCAGCGCATGGAGAAGAACTGCAT
 GCAGTACCTGCGGGGAACACCGTCAAGTTCCGCTGTCCAGCTGCAGGCAACCCCCACGCCC
 ACCATCCGCTGGCTTAAGGATGGACAGGCCCTTTCATGGGGAGAACC GCATTGGAGGCATT
 CGGCTGCGCCATCAGCACTGGAGTCTCGTGATGGAGAGCGTGGTGGCCTCGGACCGCGGC
 ACATACACCTGCCTGGTAGAGAACGCTGTGGGCAGCATCCGCTATAACTACCTGCTAGAT
 GTGCTGGAGCGGTCCCCGCACCGGCCATCCTGCAGGCCGGGCTCCCGGCCAACACCACA
 GCGCTGGTGGGCGAGCGACGTGGAGCTGCTGTGCAAGGTGTACAGCGATGCCAGCCCCAC
 ATCCAGTGGCTGAAGCACATCGTCATCAACGGCAGCAGCTTCGGAGCCGACGGTTTCCCC
 TATGTGCAAGTCCTAAAGACTGCAGACATCAATAGCTCAGAGGTGGAGGTCTGTACCTG
 CGGAACGTGTCAGCCGAGGACGCAGGCGAGTACACCTGCCTCGCAGGCAATTCCATCGGC
 CTCTCCTACCAGTCTGCCTGGCTCACGGTGTGCCAGAGGAGGACCCACATGGACCGCA
 GCAGCGCCCGAGGCCAGGTATACGGAC

SEC. ID. N° 71 HG1021616N1 182571_1-364_17939658_233-464_C237S

ATGCGGCTGCTGCTGGCCCTGTTGGGGTCTCTGCTGAGTGTGCCTGGGCCTCCAGTCTTG
 TCCCTGGAGGCCCTCTGAGGAAGTGGAGCTTGAGCCCTGCCTGGCTCCCAGCCTGGAGCAG
 CAAGAGCAGGAGCTGACAGTAGCCCTTGGGCAGCCTGTGCGTCTGTGCTGTGGGCGGGCT
 GAGCGTGGTGGCCACTGGTACAAGGAGGGCAGTCGCCTGGCACCTGCTGGCCGTGTACGG
 GGCTGGAGGGGCCGCTAGAGATTGCCAGCTTCCTACCTGAGGATGCTGGCCGCTACCTC
 TGCCTGGCACGAGGCTCCATGATCGTCCTGCAGAATCTCACCTTGATTACAGGTGACTCC
 TTGACCTCCAGCAACGATGATGAGGACCCCAAGTCCCATAGGGACCCCTCGAATAGGCAC
 AGTTACCCCCAGCAAGCACCCCTACTGGACACACCCCCAGCGCATGGAGAAGAACTGCAT
 GCAGTACCTGCGGGGAACACCGTCAAGTTCCGCTGTCCAGCTGCAGGCAACCCCCACGCCC
 ACCATCCGCTGGCTTAAGGATGGACAGGCCCTTTCATGGGGAGAACC GCATTGGAGGCATT
 CGGCTGCGCCATCAGCACTGGAGTCTCGTGATGGAGAGCGTGGTGGCCTCGGACCGCGGC
 ACATACACCTGCCTGGTAGAGAACGCTGTGGGCAGCATCCGCTATAACTACCTGCTAGAT
 GTGCTGGAGCGGTCCCCGCACCGGCCATCCTGCAGGCCGGGCTCCCGGCCAACACCACA
 GCCGTGGTGGGCAGCGACGTGGAGCTGCTGTGCAAGGTGTACAGCGATGCCAGCCCCAC
 ATCCAGTGGCTGAAGCACATCGTCATCAACGGCAGCAGCTTCGGAGCCGACGGTTTCCCC
 TATGTGCAAGTCCTAAAGACTGCAGACATCAATAGCTCAGAGGTGGAGGTCTGTACCTG
 CGGAACGTGTCAGCCGAGGACGCAGGCGAGTACACCTGCCTCGCAGGCAATTCCATCGGC
 CTCTCCTACCAGTCTGCCTGGCTCACGGTGTGCCAGAGGAGGACCCACATGGACCGCA
 GCAGCGCCCGAGGAGCCCAAATCTTctGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCA
 CCTGAATCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCCAAAGGACACCCCTC
 ATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCT
 GAGGTCAAGTTCAACTGTGAGTGCAGCGGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCG
 CGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCTACCGTCTGTACCCAG
 GACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCC
 ATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCTG
 CCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTACGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGC
 TTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACA ACTAC
 AAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACC
 GTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCT
 CTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

ES 2 336 832 T3

SEC. ID. N° 72 HG1021617N1 182571_1-359_17939658_233-464_C237S

ATGCGGGCTGCTGCTGGCCCTGTTGGGGGTCCTGCTGAGTGTGCCTGGGCCTCCAGTCTTG
 5 TCCCTGGAGGCCTCTGAGGAAGTGGAGCTTGAGCCCTGCCTGGCTCCCAGCCTGGAGCAG
 CAAGAGCAGGAGCTGACAGTAGCCCTTGGGCAGCCTGTGCGTCTGTGCTGTGGGCGGGCT
 GAGCGTGGTGGCCACTGGTACAAGGAGGGCAGTCGCCTGGCACCTGCTGGCCGTGTACGG
 GGCTGGAGGGGCGCCTAGAGATTGCCAGCTTCTACCTGAGGATGCTGGCCGCTACCTC
 10 TGCCTGGCACGAGGCTCCATGATCGTCCTGCAGAATCTCACCTTGATTACAGGTGACTCC
 TTGACCTCCAGCAACGATGATGAGGACCCCAAGTCCCATAGGGACCCCTCGAATAGGCAC
 AGTTACCCCCAGCAAGCACCCCTACTGGACACACCCCCAGCGCATGGAGAAGAACTGCAT
 GCAGTACCTGCGGGGAACACCGTCAAGTTCGCTGTCCAGCTGCAGGCAACCCACGCCC
 ACCATCCGCTGGCTTAAGGATGGACAGGCCTTTCATGGGGAGAACCGCATTGGAGGCATT
 15 CGGCTGCGCCATCAGCACTGGAGTCTCGTGATGGAGAGCGTGGTGGCCCTCGGACCGCGGC
 ACATACACCTGCCTGGTAGAGAACGCTGTGGGCAGCATCCGCTATAACTACCTGCTAGAT
 GTGCTGGAGCGGTCCCCGCACCGGCCCATCCTGCAGGCGGGCTCCCGGCCAACACCACA
 GCCGTGGTGGGCAGCGACGTGGAGCTGCTGTGCAAGGTGTACAGCGATGCCAGCCCCAC
 20 ATCCAGTGGCTGAAGCACATCGTCATCAACGGCAGCAGCTTCGAGCCGACGGTTTCCCC
 TATGTGCAAGTCTAAAGACTGCAGACATCAATAGCTCAGAGGTGGAGGTCTGTACCTG
 CGGAACGTGTCAGCCGAGGACGCAGGCGAGTACACCTGCCTCGCAGGCAATTCCATCGGC
 CTCTCCTACCACTGCTGCCTGGCTCACGGTGCTGCCAGAGGAGGACCCACATGGACCGAG
 CCCAAATCTtGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGG
 25 GGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACC
 CCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAAC
 TGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTAC
 AACAGCACGTACCGTGTGGTACAGCGTCTCACCGTCTGACCAGGACTGGCTGAATGGC
 30 AAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATC
 TCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCGGGAT
 GAGCTGACCAAGAACCAGGTACGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGAC
 ATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCC
 35 GTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGG
 TGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTAC
 ACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

ES 2 336 832 T3

SEC. ID. N° 73 HG1021618N1 182571_1-354_17939658_233-464_C237S

ATGCGGCTGCTGCTGGCCCTGTTGGGGGTCCTGCTGAGTGTGCCTGGGCCTCCAGTCTTG
 5 TCCCTGGAGGCCTCTGAGGAAGTGGAGCTTGAGCCCTGCCTGGCTCCCAGCCTGGAGCAG
 CAAGAGCAGGAGCTGACAGTAGCCCTTGGGCAGCCTGTGCGTCTGTGCTGTGGGCGGGCT
 GAGCGTGGTGGCCACTGGTACAAGGAGGGCAGTCGCCTGGCACCTGCTGGCCGTGTACGG
 GGCTGGAGGGGCGCCTAGAGATTGCCAGCTTCCTACCTGAGGATGCTGGCCGCTACCTC
 TGCCTGGCACGAGGCTCCATGATCGTCCTGCAGAATCTCACCTTGATTACAGGTGACTCC
 10 TTGACCTCCAGCAACGATGATGAGGACCCCAAGTCCCATAGGGACCCCTCGAATAGGCAC
 AGTTACCCCCAGCAAGCACCCCTACTGGACACACCCCCAGCGCATGGAGAAGAACTGCAT
 GCAGTACCTGCGGGGAACACCGTCAAGTTCCGCTGTCCAGCTGCAGGCAACCCCAAGCCC
 ACCATCCGCTGGCTTAAGGATGGACAGGCCTTTCATGGGGAGAACCGCATTGGAGGCATT
 15 CGGCTGCGCCATCAGCACTGGAGTCTCGTGATGGAGAGCGTGGTGGCCCTCGGACCGCGGC
 ACATACACCTGCCTGGTAGAGAACGCTGTGGGCAGCATCCGCTATAACTACCTGCTAGAT
 GTGCTGGAGCGGTCCCCGCACCGGCCCATCCTGCAGGCCGGGCTCCCGGCCAACACCACA
 GCCGTGGTGGGCAGCGACGTGGAGCTGCTGTGCAAGGTGTACAGCGATGCCCAGCCCCAC
 ATCCAGTGGCTGAAGCATCGTCATCAACGGCAGCAGCTTCGGAGCCGACGGTTTCCCC
 20 TATGTGCAAGTCCTAAAGACTGCAGACATCAATAGCTCAGAGGTGGAGGTCTGTACCTG
 CGGAACGTGTCAGCCGAGGACGCAGGCGAGTACACCTGCCTCGCAGGCAATTCCATCGGC
 CTCTCCTACCAGTCTGCCTGGCTCACGGTGCTGCCAGAGGAGGAGCCCAAATCTTctGAC
 AAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTC
 25 CTCTTCCCCC AAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGC
 GTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGC
 GTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGT
 GTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGC
 AAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGG
 30 CAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAAC
 CAGGTACGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGG
 GAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGAC
 GGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAAC
 GTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTC
 35 TCCCTGTCTCCGGGTAAA

ES 2 336 832 T3

SEC. ID. N° 74 HG1021619N1 182571_1-352_17939658_233-464_C237S

ATGCGGCTGCTGCTGGCCCTGTTGGGGGTCTGCTGAGTGTGCCTGGGCCTCCAGTCTTG
 TCCCTGGAGGCCTCTGAGGAAGTGGAGCTTGAGCCCTGCCTGGCTCCCAGCCTGGAGCAG
 5 CAAGAGCAGGAGCTGACAGTAGCCCTTGGGCAGCCTGTGCGTCTGTGCTGTGGGCGGGCT
 GAGCGTGGTGGCCACTGGTACAAGGAGGGCAGTCGCCTGGCACCTGCTGGCCGTGTACGG
 GGCTGGAGGGGGCCGCTAGAGATTGCCAGCTTCTACCTGAGGATGCTGGCCGCTACCTC
 TGCCTGGCACGAGGCTCCATGATCGTCTGCAGAATCTCACCTTGATTACAGGTGACTCC
 10 TTGACCTCCAGCAACGATGATGAGGACCCCAAGTCCCATAGGGACCCCTCGAATAGGCAC
 AGTTACCCCCAGCAAGCACCCCTACTGGACACACCCCCAGCGCATGGAGAAGAACTGCAT
 GCAGTACCTGCGGGGAACACCGTCAAGTTCCGCTGTCCAGCTGCAGGCAACCCACGCCC
 ACCATCCGCTGGCTTAAGGATGGACAGGCCCTTTCATGGGGAGAACC GCATTGGAGGCATT
 CGGCTGCGCCATCAGCACTGGAGTCTCGTGATGGAGAGCGTGGTGGCCCTCGGACCGCGGC
 15 ACATACACCTGCCTGGTAGAGAACGCTGTGGGCAGCATCCGCTATAACTACCTGTAGAT
 GTGCTGGAGCGGTCCCCGCACCGGCCCTCTGCAGGCGGGCTCCCGGCCAACACCACA
 GCCGTGGTGGGCAGCGAGCTGGAGCTGCTGTGCAAGGTGTACAGCGATGCCAGCCCCAC
 ATCCAGTGGCTGAAGCACATCGTCATCAACGGCAGCAGCTTCGGAGCCGACGGTTTCCCC
 20 TATGTGCAAGTCTAAAGACTGCAGACATCAATAGCTCAGAGGTGGAGGTCCTGTACCTG
 CGGAACGTGTCAGCCGAGGACGCAGGCGAGTACACCTGCCTCGCAGGCAATTCCATCGGC
 CTCTCCTACCAGTCTGCCTGGCTCACGGTGCTGCCAGAGCCCAAATCTTctGACAAAAC
 CACACATGCCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTC
 25 CCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTG
 GTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAG
 GTGCATAATGCCAAGACAAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTC
 AGCGTCCTACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTC
 TCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCC

CGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTC
 AGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC
 AATGGGCAGCCGGAGAACAACCTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC
 35 TTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTC
 TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTG
 TCTCCGGGTAAA

ES 2 336 832 T3

SEC. ID. N° 75 HG1021620N1 182571_1-351_17939658_233-464_C237S

ATGCGGCTGCTGCTGGCCCTGTTGGGGGTCCTGCTGAGTGTGCCTGGGCCTCCAAGTCTTG
 TCCCTGGAGGCCTCTGAGGAAGTGGAGCTTGAGCCCTGCCTGGCTCCCAGCCTGGAGCAG
 CAAGAGCAGGAGCTGACAGTAGCCCTTGGGCAGCCTGTGCGTCTGTGCTGTGGGCGGGCT
 GAGCGTGGTGGCCACTGGTACAAGGAGGGCAGTCGCCTGGCACCTGCTGGCCGTGTACGG
 GGCTGGAGGGGGCCGCCTAGAGATTGCCAGCTTCCTACCTGAGGATGCTGGCCGCTACCTC
 TGCCTGGCACGAGGCTCCATGATCGTCTGCGAATCTCACCTTGATTACAGGTGACTCC
 TTGACCTCCAGCAACGATGATGAGGACCCCAAGTCCCATAGGGACCCCTCGAATAGGCAC
 AGTTACCCCCAGCAAGCACCCCTACTGGACACACCCCCAGCGCATGGAGAAGAACTGCAT
 GCAGTACCTGCGGGGAACACCGTCAAGTTCCGCTGTCCAGCTGCAGGCAACCCACGCCC
 ACCATCCGCTGGCTTAAGGATGGACAGGCCTTTTCATGGGGAGAACCGCATTGGAGGCATT
 CGGCTGCGCCATCAGCACTGGAGTCTCGTGATGGAGAGCGTGGTGCCCTCGGACCCGCGGC
 ACATACACCTGCCTGGTAGAGAACGCTGTGGGCAGCATCCGCTATAACTACCTGCTAGAT
 GTGCTGGAGCGGTCCCCGCACCGGCCCATCCTGCAGGCGGGCTCCCGGCCAACACCACA
 GCCGTGGTGGGCAGCGACGTGGAGCTGCTGTGCAAGGTGTACAGCGATGCCCAGCCCCAC
 ATCCAGTGGCTGAAGCACATCGTCATCAACGGCAGCAGCTTCGGAGCCGACGGTTTCCCC
 TATGTGCAAGTCTCTAAAGACTGCAGACATCAATAGCTCAGAGGTGGAGGTCCTGTACCTG
 CGGAACGTGTGAGCCGAGGACGCGAGGCGAGTACACCTGCCTCGCAGGCAATTCCATCGGC
 CTCTCTACCAGTCTGCCTGGCTCACGGTGTGAGGCCAAATCTTtGACAAAACCTCAC
 ACATGCCCACCGTGCCAGCACCTGAACCTCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCC
 CCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTG
 GACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTG
 CATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGC
 GTCCTCACCGTCTGCAACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCC
 AACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGGCAGCCCCGA
 GAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTCAGC
 CTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAT
 GGGCAGCCGGAGAACAATAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTC
 TTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCA
 TGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCT
 CCGGGTAAA

SEC. ID. N° 76 HG1020190N1 NP_056934_1-19

ATGTGGAGCTGGAAGTGCCTCCTCTTCTGGGCTGTGCTGGTCACAGCCACACTCTGC

SEC. ID. N° 77 HG1020191N1 182571_1-19

ATGCGGCTGCTGCTGGCCCTGTTGGGGGTCCTGCTGAGTGTGCCTGGGCCTCCAAGTC

SEC. ID. N° 78 HG1020192N1 2832350_1-21

ATGCGGCTGCTGCTGGCCCTGTTGGGGATCCTGCTGAGTGTGCCTGGGCCTCCAAGTCTTG
 TCC

SEC. ID. N° 79 HG1020118N1 linker_sequence

GGATCC

ES 2 336 832 T3

SEC. ID. N° 80 HG1020119N1 17939658_233-464_C237S

GAGCCCAAATCTtctGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTG
 GGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGG
 ACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTC
 AACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAG
 TACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAAT
 GGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACC
 ATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGG
 GATGAGCTGACCAAGAACCAGGTACGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGC

GACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACCTACAAGACCACGCCT
 CCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGC
 AGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCAC
 TACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

SEC. ID. N° 81 HG1020120N1 34528298_241-468

GAGCGCAAATGTTGTGTCGAGTGCCACCGTGCCAGCACCACTGTGGCAGGACCGTCA
 GTCTTCTCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCT
 ACGTGCCTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTG
 GACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCACGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACG
 TTCCGTGTGGTCAGCGTCCTACCGTCGTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTAC
 AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGGCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAACC
 AAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACC
 AAGAACCAGGTACGCCTGACCTGAGCTGCTCAAAGGCTTCTACCCAGCGCATCGCCGTG
 GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACCTACAAGACCACGCCTCCCATGTCTGGAC
 TCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAG
 GGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAG
 AGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

SEC. ID. N° 82 HG1020121N1 19684073_245-473

GTCGTGGAGCGGTCCCCTCACCGCCCCATCCTGCAAGCAGGGTTGCCCGCCAACAAAACA
 GTGGCCCTGGGTAGCAACGTGGAGTTCATGTGTAAGGTGTACAGTGACCCGCAGCCGCAC
 ATCCAGTGGCTAAAGCACATCGAGGTGAATGGGAGCAAGATTGGCCAGACAACCTGCCT
 TATGTCCAGATCTTGAAGACTGCTGGAGTTAATACCACCGACAAAGAGATGGAGGTGCTT
 CACTTAAGAAATGTCTCCTTTGAGGACGCAGGGGAGTATACGTGCTTGGCGGGTAACTCT
 ATCGGACTCTCCCATCACTCTGCATGGTTGACCGTTCTGGAAGCCCTGGAAGAGAGGCCG
 GCAGTGATGACCTCGCCCCGTGACCTGGAGATCATCATCTATTGCACAGGGGCCCTTCCTC
 ATCTCCTGCATGGTGGGGTCGGTCATCGTCTACAAGATGAAGAGTGGTACCAAGAAGAGT
 GACTTCCACAGCCAGATGGCTGTGCACAAGCTGGCCAAGAGCATCCCTCTGCGCAGACAG
 GTAACAGTGTCTGTGACTCCAGTGCATCCATGAACTCTGGGGTTCTTCTGGTTCGGCCA
 TCACGGCTCTCCTCCAGTGGGACTCCCATGCTAGCAGGGGTCTCTGAGTATGAGCTTCCC
 GAAGACCCTCGCTGGGAGCTGCCTCGG

ES 2 336 832 T3

SEC. ID. N° 83 HG1020374N1 NP_000133_1-375

ATGGGCGCCCCTGCCTGCGCCCTCGCGCTCTGCGTGGCCGTGGCCATCGTGGCCGGCGCC
 TCCTCGGAGTCCTTGGGGACGGAGCAGCGCGTCTGTTGGGGCGAGCGGCAGAAGTCCCGGGC
 CCAGAGCCCGGCCAGCAGGAGCAGTTGGTCTTTCGGCAGCGGGGATGCTGTGGAGCTGAGC
 TGTCCCCCGCCCGGGGGTGGTCCCATGGGGCCCACTGTCTGGGTCAAGGATGGCACAGGG
 CTGGTGGCCTCGGAGCGTGTCTGGTGGGGCCCCAGCGGTGCAGGTGCTGAATGCCTCC
 CACGAGGACTCCGGGGCCTACAGCTGCCGGCAGCGGCTCACGCAGCGCGTACTGTGCCAC
 TTCAGTGTGCGGGTGACAGACGCTCCATCCTCGGGAGATGACGAAGACGGGGAGGACGAG
 GCTGAGGACACAGGTGTGGACACAGGGGGCCCCTTACTGGACACGGCCCCGAGCGGATGGAC
 AAGAAGCTGCTGGCCGTGCCGGCCGCAACACCGTCCGCTTCCGCTGCCAGCCGCTGGC
 AACCCCACTCCCTCCATCTCCTGGCTGAAGAACGGCAGGGAGTTCCGCGGCGAGCACCGC
 ATTGGAGGCATCAAGCTGCGGCATCAGCAGTGGAGCCTGGTCATGGAAAGCGTGGTGCCC
 TCGGACCGCGGCAACTACACCTGCGTCTGGAGACAAGTTTGGCAGCATCCGGCAGACG
 TACACGCTGGACGTGCTGGAGCGCTCCCCGCACCGGCCATCCTGCAGGCGGGGCTGCCG
 GCCAACCAGACGGCGGTGCTGGGCAGCGACGTGGAGTTCCACTGCAAGGTGTACAGTGAC
 GCACAGCCCCACATCCAGTGGCTCAAGCACGTGGAGGTGAACGGCAGCAAGGTGGGCCCCG
 GACGGCACACCCTACGTTACCGTGCTCAAGACGGCGGGCGCTAACACCACCGACAAGGAG
 CTAGAGGTTCTCTCCTTGACAACGTACCTTTGAGGACGCCGGGGAGTACACCTGCCTG
 GCGGGCAATTCTATTGGGTTTTCTCATCACTCTGCGTGGCTGGTGGTGCTGCCAGCCGAG
 GAGGAGCTGGTGGAGGCTGACGAGGCGGGCAGTGTGTATGCAGGC

SEC. ID. N° 84 HG1020375N1 NP_075254_1-310

ATGGGCGCCCCTGCCTGCGCCCTCGCGCTCTGCGTGGCCGTGGCCATCGTGGCCGGCGCC
 TCCTCGGAGTCCTTGGGGACGGAGCAGCGCGTCTGTTGGGGCGAGCGGCAGAAGTCCCGGGC
 CCAGAGCCCGGCCAGCAGGAGCAGTTGGTCTTTCGGCAGCGGGGATGCTGTGGAGCTGAGC
 TGTCCCCCGCCCGGGGGTGGTCCCATGGGGCCCACTGTCTGGGTCAAGGATGGCACAGGG
 CTGGTGGCCTCGGAGCGTGTCTGGTGGGGCCCCAGCGGTGCAGGTGCTGAATGCCTCC
 CACGAGGACTCCGGGGCCTACAGCTGCCGGCAGCGGCTCACGCAGCGCGTACTGTGCCAC

TTCAGTGTGCGGGTGACAGACGCTCCATCCTCGGGAGATGACGAAGACGGGGAGGACGAG
 GCTGAGGACACAGGTGTGGACACAGGGGGCCCCTTACTGGACACGGCCCCGAGCGGATGGAC
 AAGAAGCTGCTGGCCGTGCCGGCCGCAACACCGTCCGCTTCCGCTGCCAGCCGCTGGC
 AACCCCACTCCCTCCATCTCCTGGCTGAAGAACGGCAGGGAGTTCCGCGGCGAGCACCGC
 ATTGGAGGCATCAAGCTGCGGCATCAGCAGTGGAGCCTGGTCATGGAAAGCGTGGTGCCC
 TCGGACCGCGGCAACTACACCTGCGTCTGGAGACAAGTTTGGCAGCATCCGGCAGACG
 TACACGCTGGACGTGCTGGAGCGCTCCCCGCACCGGCCATCCTGCAGGCGGGGCTGCCG
 GCCAACCAGACGGCGGTGCTGGGCAGCGACGTGGAGTTCCACTGCAAGGTGTACAGTGAC
 GCACAGCCCCACATCCAGTGGCTCAAGCACGTGGAGGTGAACGGCAGCAAGGTGGGCCCCG
 GACGGCACACCCTACGTTACCGTGCTCAAG

SEC. ID N° 85 HG1021603N1 NP_000133_1-375_GS_17939658_233-464_C237S

ATGGGCGCCCCTGCCTGCGCCCTCGCGCTCTGCGTGGCCGTGGCCATCGTGGCCGGCGCC
TCCTCGGAGTCCTTGGGGACGGAGCAGCGCGTCTGTTGGGCGAGCGGCAGAAGTCCCGGGC
CCAGAGCCCGGCCAGCAGGAGCAGTTGGTCTTCGGCAGCGGGGATGCTGTGGAGCTGAGC
TGTCCCCCGCCCGGGGGTGGTCCCATGGGGCCCACTGTCTGGGTCAAGGATGGCACAGGG
CTGGTGGCCTCGGAGCGTGTCTGGTGGGGCCCCAGCGGCTGCAGGTGCTGAATGCCTCC
CACGAGGACTCCGGGGCCTACAGCTGCCGGCAGCGGCTCACGCAGCGCGTACTGTGCCAC
TTCAGTGTGCGGGTGACAGACGCTCCATCCTCGGGAGATGACGAAGACGGGGAGGACGAG
GCTGAGGACACAGGTGTGGACACAGGGGGCCCCCTTACTGGACACGGCCCCGAGCGGATGGAC
AAGAAGCTGCTGGCCGTGCCGGCCGCCAACACCGTCCGCTCCGCTGCCAGCCGCTGGC
AACCCCACTCCCTCCATCTCCTGGCTGAAGAACGGCAGGGAGTTCCGCGGCGAGCACCGC
ATTGGAGGCATCAAGCTGCGGCATCAGCAGTGGAGCCTGGTCATGGAAAGCGTGGTGCCC
TCGGACCGCGGCAACTACACCTGCGTCGTGGAGAACAAAGTTTGGCAGCATCCGGCAGACG
TACACGCTGGACGTGCTGGAGCGCTCCCCGCACCGGCCCATCCTGCAGGCGGGGCTGCCG
GCCAACCAGACGGCGGTGCTGGGCAGCGACGTGGAGTTCCAAGGTGTACAGTGAC
GCACAGCCCCACATCCAGTGGCTCAAGCACGTGGAGGTGAACGGCAGCAAGGTGGGCCCCG
GACGGCACACCCTACGTTACCGTGCTCAAGACGGCGGGCGCTAACACCACCGACAAGGAG
CTAGAGGTTCTCTCCTTGACACAACGTACCTTTGAGGACGCGGGGAGTACACCTGCCTG
GCGGGCAATTCTATTGGGTTTTCTCATCACTCTGCGTGGCTGGTGGTGGTGCCAGCCGAG
GAGGAGCTGGTGGAGGCTGACGAGGCGGGCAGTGTGTATGCAGGCggaaccGAGCCAAA
TCTctGACAAAACCTACACATGCCAACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCG
TCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAG
GTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTAC
GTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGC
ACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTTACCCTGCTGCACCAAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAG
TACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAA
GCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTG
ACCAAGAACCAGGTGACCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCC
GTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTG
GACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAG
CAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAG
AAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTA

SEC. ID. N° 86 HG1021604N1 NP_000133_1-375_17939658_233-464_C237S

ATGGGCGCCCCTGCCTGCGCCCTCGCGCTCTGCGTGGCCGTGGCCATCGTGGCCGGCGCC
TCCTCGGAGTCCTTGGGGACGGAGCAGCGCGTCTGTTGGGCGAGCGGCAGAAGTCCCGGGC
CCAGAGCCCGGCCAGCAGGAGCAGTTGGTCTTCGGCAGCGGGGATGCTGTGGAGCTGAGC
TGTCCCCCGCCCGGGGGTGGTCCCATGGGGCCCACTGTCTGGGTCAAGGATGGCACAGGG
CTGGTGGCCTCGGAGCGTGTCTGGTGGGGCCCCAGCGGCTGCAGGTGCTGAATGCCTCC
CACGAGGACTCCGGGGCCTACAGCTGCCGGCAGCGGCTCACGCAGCGCGTACTGTGCCAC
TTCAGTGTGCGGGTGACAGACGCTCCATCCTCGGGAGATGACGAAGACGGGGAGGACGAG
GCTGAGGACACAGGTGTGGACACAGGGGGCCCCCTTACTGGACACGGCCCCGAGCGGATGGAC
AAGAAGCTGCTGGCCGTGCCGGCCGCCAACACCGTCCGCTCCGCTGCCAGCCGCTGGC
AACCCCACTCCCTCCATCTCCTGGCTGAAGAACGGCAGGGAGTTCCGCGGCGAGCACCGC
ATTGGAGGCATCAAGCTGCGGCATCAGCAGTGGAGCCTGGTCATGGAAAGCGTGGTGCCC
TCGGACCGCGGCAACTACACCTGCGTCGTGGAGAACAAAGTTTGGCAGCATCCGGCAGACG
TACACGCTGGACGTGCTGGAGCGCTCCCCGCACCGGCCCATCCTGCAGGCGGGGCTGCCG
GCCAACCAGACGGCGGTGCTGGGCAGCGACGTGGAGTTCCAAGGTGTACAGTGAC
GCACAGCCCCACATCCAGTGGCTCAAGCACGTGGAGGTGAACGGCAGCAAGGTGGGCCCCG
GACGGCACACCCTACGTTACCGTGCTCAAGACGGCGGGCGCTAACACCACCGACAAGGAG

ES 2 336 832 T3

CTAGAGGTTCTCTCCTTGCACAACGTCACCTTTGAGGACGCCGGGGAGTACACCTGCCTG
GCGGGCAATTCTATTGGGTTTTCTCATCACTCTGCGTGGCTGGTGGTGGTGGCAGCCGAG
5 GAGGAGCTGGTGGAGGCTGACGAGGCGGGCAGTGTGTATGCAGGCGAGCCCAAATCTtct
GACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTC
TTCCTCTTCCCCCAAAAACCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACA
TGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGAC
GGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTAC
10 CGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAG
TGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAA
GGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAG
AACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAG
15 TGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACCTACAAGACCACGCCTCCCGTGGTGGACTCC
GACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGG
AACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGC
CTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

SEC. ID. N° 87 HG1021605N1 NP_000133_1-371_17939658_233-464_C237S
ATGGGCGCCCCCTGCCTGCGCCCTCGCGCTCTGCGTGGCCGTGGCCATCGTGGCCGGCGCC
TCCTCGGAGTCCTTGGGGACGGAGCAGCGCGTCGTGGGGCGAGCGGCAGAAGTCCCGGGC
25 CCAGAGCCCCGGCCAGCAGGAGCAGTTGGTCTTCGGCAGCGGGGATGCTGTGGAGCTGAGC
TGTCCCCCGCCCCGGGGGTGGTCCCATGGGGCCCACTGTCTGGGTCAAGGATGGCACAGGG
CTGGTGGCCTCGGAGCGTGTCTGGTGGGGCCCCAGCGGCTGCAGGTGCTGAATGCCTCC
CACGAGGACTCCGGGGCCTACAGCTGCCGGCAGCGGCTCACGCAGCGCGTACTGTGCCAC
TTCAGTGTGCGGGTGACAGACGCTCCATCCTCGGGAGATGACGAAGACGGGGAGGACGAG
30 GCTGAGGACACAGGTGTGGACACAGGGGGCCCCCTTACTGGACACGGCCCCGAGCGGATGGAC
AAGAAGCTGCTGGCCGTGCCGGCCGCCAACACCGTCCGCTTCCGCTGCCAGCCGCTGGC
AACCCCACTCCCTCCATCTCCTGGCTGAAGAACGGCAGGGAGTTCGCGGGCAGCACCGC
ATTGGAGGCATCAAGCTGCGGCATCAGCAGTGGAGCCTGGTCATGGAAAGCGTGGTGCCC
35 TCGGACCGCGGCAACTACACCTGCGTCGTGGAGAACAAGTTTGGCAGCATCCGGCAGACG
TACACGCTGGACGTGCTGGAGCGCTCCCCGCACCGGCCCATCCTGCAGGCGGGGCTGCCG
GCCAACCAAGCGCGGTGCTGGGCAAGCAGCTGGAGTTCCACTGCAAGGTGTACAGTGAC
GCACAGCCCCACATCCAGTGGCTCAAGCACGTGGAGGTGAACGGCAGCAAGGTGGGCCCCG
GACGGCACACCCTACGTTACCGTGCTCAAGACGGCGGGCGCTAACACCACCGACAAGGAG
40 CTAGAGGTTCTCTCCTTGCACAACGTCACCTTTGAGGACGCCGGGGAGTACACCTGCCTG
GCGGGCAATTCTATTGGGTTTTCTCATCACTCTGCGTGGCTGGTGGTGGTGGCAGCCGAG
GAGGAGCTGGTGGAGGCTGACGAGGCGGGCAGTGTAGCCCAAATCTtctGACAAAACCTCAC
ACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCC
45 CCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTG
GACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTG
CATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGC
GTCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCC
AACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGA
50 GAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGAGC
CTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAT
GGGCAGCCGGAGAACAACCTACAAGACCACGCCTCCCGTGGTGGACTCCGACGGCTCCTTC
TTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCA
55 TGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCT
CCGGGTAAA

ES 2 336 832 T3

SEC. ID. N° 88 HG1021606N1 NP_000133_1-367_17939658_233-464_C237S

ATGGGCGCCCCTGCCTGCGCCCTCGCGCTCTGCGTGGCCGTGGCCATCGTGGCCGGCGCC
 TCCTCGGAGTCCTTGGGGACGGAGCAGCGCGTCTGTTGGGCGAGCGGCAGAAGTCCCGGGC
 CCAGAGCCCGGCCAGCAGGAGCAGTTGGTCTTCGGCAGCGGGGATGCTGTGGAGCTGAGC
 TGTCCCCCGCCCGGGGGTGGTCCCATGGGGCCCACTGTCTGGGTCAAGGATGGCACAGGG
 CTGGTGGCCTCGGAGCGTGTCTGGTGGGGCCCCAGCGGCTGCAGGTGCTGAATGCCTCC
 CACGAGGACTCCGGGGCCTACAGCTGCCGGCAGCGGCTCACGCAGCGCGTACTGTGCCAC
 TTCAGTGTGCGGGTGACAGACGCTCCATCCTCGGGAGATGACGAAGACGGGGAGGACGAG
 GCTGAGGACACAGGTGTGGACACAGGGGGCCCCTTACTGGACACGGCCCCGAGCGGATGGAC
 AAGAAGCTGCTGGCCGTGCCGGCCGCAACACCGTCCGCTTCCGCTGCCAGCCGCTGGC
 AACCCCACTCCCTCCATCTCCTGGCTGAAGAACGGCAGGGAGTTCCGCGGCGAGCACCGC
 ATTGGAGGCATCAAGCTGCGGCATCAGCAGTGGAGCCTGGTCATGGAAAGCGTGGTGCCC

TCGGACCGCGGCAACTACACCTGCGTCTGTTGGAGAACAAGTTTGGCAGCATCCGGCAGACG
 TACACGCTGGACGTGCTGGAGCGCTCCCCGCACCGGCCCATCCTGCAGGCGGGGGCTGCCG
 GCCAACCAGACGGCGGTGCTGGGCAGCGACGTGGAGTTCCACTGCAAGGTGTACAGTGAC
 GCACAGCCCCACATCCAGTGGCTCAAGCACGTGGAGGTGAACGGCAGCAAGGTGGGGCCG
 GACGGCACACCCTACGTTACCGTGCTCAAGACGGCGGGCGCTAACACCACCGACAAGGAG
 CTAGAGGTTCTCTCCTTGCAAACTGACCTTTGAGGACGCCGGGGAGTACACCTGCCTG
 GCGGGCAATTCTATTGGGTTTTCTCATCACTCTGCGTGGCTGGTGGTGCTGCCAGCCGAG
 GAGGAGCTGGTGGAGGCTGACGAGCCCAAATCTTACGACAAAACCTCACACATGCCACCG
 TGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTTCCCCCAAAACCCAAG
 GACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAC
 GAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAG
 ACAAGCCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTC
 CTGCACCAAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTC
 CCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTG
 TACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAAGGTCAGCCTGACCTGCCTG
 GTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAG
 AACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGC
 AAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATG
 CATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

ES 2 336 832 T3

SEC. ID. N° 89 HG1021607N1 NP_000133_1-366_17939658_233-464_C237S

ATGGGCGCCCCCTGCCTGCGCCCTCGCGCTCTGCGTGGCCGTGGCCATCGTGGCCGGCGCC
 TCCTCGGAGTCCTTGGGGACGGAGCAGCGCGTCGTGGGGCGAGCGGCAGAAAGTCCCGGGC
 5 CCAGAGCCCCGGCCAGCAGGAGCAGTTGGTCTTCGGCAGCGGGGATGCTGTGGAGCTGAGC
 TGTCCCCCGCCCCGGGGGTGGTCCCATGGGGCCCACTGTCTGGGTCAAGGATGGCACAGGG
 CTGGTGCCCTCGGAGCGTGTCTGGTGGGGCCCCAGCGGCTGCAGGTGCTGAATGCCTCC
 CACGAGGACTCCGGGGCCTACAGCTGCCGGCAGCGGCTCACGCAGCGCGTACTGTGCCAC
 10 TTCAGTGTGCGGGTGACAGACGCTCCATCCTCGGGAGATGACGAAGACGGGGAGGACGAG
 GCTGAGGACACAGGTGTGGACACAGGGGCCCTTACTGGACACGGCCCGAGCGGATGGAC
 AAGAAGCTGCTGGCCGTGCCGGCCGCCAACACCGTCCGCTTCCGCTGCCAGCCGCTGGC
 AACCCCACTCCCTCCATCTCCTGGCTGAAGAACGGCAGGGAGTTCCGCGGCGAGCACCGC
 ATTGGAGGCATCAAGCTGCGGCATCAGCAGTGGAGCCTGGTCATGGAAAGCGTGGTGCCC
 15 TCGGACCGCGGCAACTACACCTGCGTGGAGAACAAAGTTTGGCAGCATCCGGCAGACG
 TACACGCTGGACGTGCTGGAGCGCTCCCCGCACCGGCCATCCTGCAGGCGGGGCTGCCG
 GCCAACAGACGGCGGTGCTGGGCAGCGACGTGGAGTTCCAAGGTGTACAGTGAC
 GCACAGCCCCACATCCAGTGGCTCAAGCACGTGGAGGTGAACGGCAGCAAGGTGGGCCCG
 20 GACGGCACACCCTACGTTACCGTGCTCAAGACGGCGGGCGCTAACACCACCGACAAGGAG
 CTAGAGGTTCTCTCCTTGACAAACGTACCTTTGAGGACGCCGGGGAGTACACCTGCCTG
 GCGGGCAATTCTATTGGGTTTTCTCATCACTCTGCGTGGCTGGTGGTGCTGCCAGCCGAG
 GAGGAGCTGGTGGAGGCTGAGCCCAAATCTTGGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGC
 CCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCCTAACCAAGGAC
 25 ACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAA
 GACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA
 AAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTACCGTCCTG
 CACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCA
 30 GCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTAC
 ACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTC
 AAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAAC
 AACTACAAGACCAACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAG
 35 CTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCAT
 GAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

SEC. ID. N° 90 HG1021608N1 NP_000133_1-361_17939658_233-464_C237S

ATGGGCGCCCCCTGCCTGCGCCCTCGCGCTCTGCGTGGCCGTGGCCATCGTGGCCGGCGCC
 TCCTCGGAGTCCTTGGGGACGGAGCAGCGCGTCGTGGGGCGAGCGGCAGAAAGTCCCGGGC
 45 CCAGAGCCCCGGCCAGCAGGAGCAGTTGGTCTTCGGCAGCGGGGATGCTGTGGAGCTGAGC
 TGTCCCCCGCCCCGGGGGTGGTCCCATGGGGCCCACTGTCTGGGTCAAGGATGGCACAGGG
 CTGGTGCCCTCGGAGCGTGTCTGGTGGGGCCCCAGCGGCTGCAGGTGCTGAATGCCTCC
 CACGAGGACTCCGGGGCCTACAGCTGCCGGCAGCGGCTCACGCAGCGCGTACTGTGCCAC
 TTCAGTGTGCGGGTGACAGACGCTCCATCCTCGGGAGATGACGAAGACGGGGAGGACGAG
 50 GCTGAGGACACAGGTGTGGACACAGGGGCCCTTACTGGACACGGCCCGAGCGGATGGAC

AAGAAGCTGCTGGCCGTGCCGGCCGCCAACACCGTCCGCTTCCGCTGCCCAGCCGCTGGC
 AACCCCACTCCCTCCATCTCCTGGCTGAAGAACGGCAGGGAGTTCCGCGGCGAGCACCGC
 ATTGGAGGCATCAAGCTGCGGCATCAGCAGTGGAGCCTGGTCATGGAAAGCGTGGTGCCC
 5 TCGGACCGCGGCAACTACACCTGCGTCGTGGAGAACAAGTTTGGCAGCATCCGGCAGACG
 TACACGCTGGACGTGCTGGAGCGCTCCCCGCACCGGCCCATCCTGCAGGCGGGGCTGCCG
 GCCAACCAGACGGCGGTGCTGGGCAGCGACGTGGAGTTCCACTGCAAGGTGTACAGTGAC
 GCACAGCCCCACATCCAGTGGCTCAAGCACGTGGAGGTGAACGGCAGCAAGGTGGGCCCCG
 10 GACGGCACACCCTACGTTACCGTGCTCAAGACGGCGGGCGCTAACACCACCGACAAGGAG
 CTAGAGGTTCTCTCCTTGCACAACGTACCTTTGAGGACGCCGGGGAGTACACCTGCCTG
 GCGGGCAATTCTATTGGGTTTTCTCATCACTCTGCGTGGCTGGTGGTGCTGCCAGCCGAG
 GAGGAGCCCAAATCTtctGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTC
 CTGGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCC
 15 CGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAG
 TTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAG
 CAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAAGCTCCTCACCGTCCAGCAGGAGTGGCTG
 AATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAA
 20 ACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCC
 CGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGACCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCC
 AGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACCTACAAGACCACG
 CCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAG
 25 AGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC
 CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

SEC. ID. N° 91 HG1021609N1 NP_000133_1-355_17939658_233-464_C237S
 ATGGGCGCCCCCTGCCTGCGCCCTCGCGCTCTGCGTGGCCGTGGCCATCGTGGCCGGCGCC
 30 TCCTCGGAGTCCTTGGGGACGGAGCAGCGCGTCTGTTGGGCGAGCGGCAGAAAGTCCCGGGC
 CCAGAGCCCGGCCAGCAGGAGCAGTTGGTCTTCGGCAGCGGGGATGCTGTGGAGCTGAGC
 TGTCCCCCGCCCGGGGGTGGTCCCATGGGGCCCACTGTCTGGGTCAAGGATGGCACAGGG
 CTGGTGGCCTCGGAGCGTGTCTGGTGGGGCCCCAGCGGCTGCAGGTGCTGAATGCCTCC
 35 CACGAGGACTCCGGGGCCTACAGCTGCCGGCAGCGGCTCACGCAGCGCGTACTGTGCCAC
 TTCAGTGTGCGGGTGACAGACGCTCCATCCTCGGGAGATGACGAAGACGGGGAGGACGAG
 GCTGAGGACACAGGTGTGGACACAGGGGGCCCTTACTGGACACGGCCCCGAGCGGATGGAC
 AAGAAGCTGCTGGCCGTGCCGGCCGCCAACACCGTCCGCTTCCGCTGCCCAGCCGCTGGC
 40 AACCCCACTCCCTCCATCTCCTGGCTGAAGAACGGCAGGGAGTTCCGCGGCGAGCACCGC
 ATTGGAGGCATCAAGCTGCGGCATCAGCAGTGGAGCCTGGTCATGGAAAGCGTGGTGCCC
 TCGGACCGCGGCAACTACACCTGCGTCGTGGAGAACAAGTTTGGCAGCATCCGGCAGACG
 TACACGCTGGACGTGCTGGAGCGCTCCCCGCACCGGCCCATCCTGCAGGCGGGGCTGCCG
 45 GCCAACCAGACGGCGGTGCTGGGCAGCGACGTGGAGTTCCACTGCAAGGTGTACAGTGAC
 GCACAGCCCCACATCCAGTGGCTCAAGCACGTGGAGGTGAACGGCAGCAAGGTGGGCCCCG
 GACGGCACACCCTACGTTACCGTGCTCAAGACGGCGGGCGCTAACACCACCGACAAGGAG
 CTAGAGGTTCTCTCCTTGCACAACGTACCTTTGAGGACGCCGGGGAGTACACCTGCCTG
 GCGGGCAATTCTATTGGGTTTTCTCATCACTCTGCGTGGCTGGTGGAGCCCAAATCTtct
 50 GACAAAACCTCACACATGCCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAATC
 TTCTCTTCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACA
 TGGCTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGAC
 GGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTAC
 CGTGTGGTCAGCGTCCTACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAG
 55 TGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAA
 GGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAG
 AACCAGGTGACCTGACCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAG
 TGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACCTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCC
 60 GACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGG
 AACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGC
 CTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

ES 2 336 832 T3

SEC. ID. N° 92 HG1020122P1 NP_056934_1-374

MWSWKCLLFWAVLVTATLCTARPSPTLPEQAQPWGAPVEVESFLVHPGDLLQLRCRLRDD
VQSINWLRDGVQLAESNRTRITGEEVEVQDSVPADSGLYACVTSSPSGSDTTYFSVNVSD
ALPSEDDDDDDDDSSSEEKETDNTKPNPVAPYWTSPEKMEKKLHAVPAAKTVKFKCPSSG
TPNPTLRWLKNGKEFKPDHRIGGYKVRYATWSIIMDSVVP SDKGNYTCIVENEYGSINHT
YQLDVVERSHPRPILQAGLPANKTV ALGSNVEFMCKVYSDPQPHIQWLKHIEVNGSKIGP

DNLPHYVQILKTAGVNTT DKEMEVLHLRNV SFEDAGEYTCLAGNSIGLSHHS AWLTVLEAL
EERPAVMTSPLYLE

SEC. ID. N° 93 HG1020123P1 NP_075594_1-285

MWSWKCLLFWAVLVTATLCTARPSPTLPEQDALPSEDDDDDDDDSSSEEKETDNTKPNPV
APYWTSPEKMEKKLHAVPAAKTVKFKCPSSGTPNPTLRWLKNGKEFKPDHRIGGYKVRYA
TWSIIMDSVVP SDKGNYTCIVENEYGSINHTYQLDVVERSHPRPILQAGLPANKTV ALGS
NVEFMCKVYSDPQPHIQWLKHIEVNGSKIGPDNLPHYVQILKTAGVNTT DKEMEVLHLRNV
SFEDAGEYTCLAGNSIGLSHHS AWLTVLEAL EERPAVMTSPLYLE

SEC. ID. N° 94 HG1020124P1 NP_000595_1-376

MWSWKCLLFWAVLVTATLCTARPSPTLPEQAQPWGAPVEVESFLVHPGDLLQLRCRLRDD
VQSINWLRDGVQLAESNRTRITGEEVEVQDSVPADSGLYACVTSSPSGSDTTYFSVNVSD
ALPSEDDDDDDDDSSSEEKETDNTKPNRMPVAPYWTSPEKMEKKLHAVPAAKTVKFKCPS
SGTPNPTLRWLKNGKEFKPDHRIGGYKVRYATWSIIMDSVVP SDKGNYTCIVENEYGSIN
HTYQLDVVERSHPRPILQAGLPANKTV ALGSNVEFMCKVYSDPQPHIQWLKHIEVNGSKI
GPDNLPHYVQILKTAGVNTT DKEMEVLHLRNV SFEDAGEYTCLAGNSIGLSHHS AWLTVLE
ALEERPAVMTSPLYLE

SEC. ID. N° 95 HG1021602P1 NP_056934_1-374 GS_17939658_233-464_C237S

MWSWKCLLFWAVLVTATLCTARPSPTLPEQAQPWGAPVEVESFLVHPGDLLQLRCRLRDD
VQSINWLRDGVQLAESNRTRITGEEVEVQDSVPADSGLYACVTSSPSGSDTTYFSVNVSD
ALPSEDDDDDDDDSSSEEKETDNTKPNPVAPYWTSPEKMEKKLHAVPAAKTVKFKCPSSG
TPNPTLRWLKNGKEFKPDHRIGGYKVRYATWSIIMDSVVP SDKGNYTCIVENEYGSINHT
YQLDVVERSHPRPILQAGLPANKTV ALGSNVEFMCKVYSDPQPHIQWLKHIEVNGSKIGP
DNLPHYVQILKTAGVNTT DKEMEVLHLRNV SFEDAGEYTCLAGNSIGLSHHS AWLTVLEAL
EERPAVMTSPLYLE GSEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV
TCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY
KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV
EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQK
SLSLSPGK

SEC. ID. N° 96 HG1020125P1 NP_056934_1-374_17939658_233-464_C237S
MWSWKCLLFWAVLVTATLCTARPSPTLPEQAQPWGAPVEVESFLVHPGDLLQLRCRLRDD
VQSINWLRDGVQLAESNRTRITGEEVEVQDSVPADSGLYACVTSSPSGSDTTYFSVNVSD
5 ALPSEDDDDDDDDSSSEEKETDNTKPNPVAPYWTSPEKMEKKLHAVPAAKTVKFKCPSSG
TPNPTLRWLKNGKEFKPDHRIGGYKVRYATWSIIMDSVVP SDKGNYTCIVENEYGSINHT
YQLDVVERSHPHPILQAGLPANKTVALGSNVEFMCKVYSDPQPHIQWLKHIEVNGSKIGP
DNLPLYVQILKTAGVNTTDDKEMEVLHLRNVSFEDAGEYTCLAGNSIGLSHHS AWLTVLEAL
10 EERPAVMTSPLYLEEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC
VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC
KVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW
ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSL
15 SLSPGK

SEC. ID. N° 97 HG1020127P1 NP_056934_1-370_17939658_233-464_C237S
MWSWKCLLFWAVLVTATLCTARPSPTLPEQAQPWGAPVEVESFLVHPGDLLQLRCRLRDD
20 VQSINWLRDGVQLAESNRTRITGEEVEVQDSVPADSGLYACVTSSPSGSDTTYFSVNVSD
ALPSEDDDDDDDDSSSEEKETDNTKPNPVAPYWTSPEKMEKKLHAVPAAKTVKFKCPSSG
TPNPTLRWLKNGKEFKPDHRIGGYKVRYATWSIIMDSVVP SDKGNYTCIVENEYGSINHT
YQLDVVERSHPHPILQAGLPANKTVALGSNVEFMCKVYSDPQPHIQWLKHIEVNGSKIGP
25 DNLPLYVQILKTAGVNTTDDKEMEVLHLRNVSFEDAGEYTCLAGNSIGLSHHS AWLTVLEAL
EERPAVMTSPEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD
VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN
KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG
30 QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP

SEC. ID. N° 98 HG1020126P1 NP_056934_1-366_17939658_233-464_C237S
35 MWSWKCLLFWAVLVTATLCTARPSPTLPEQAQPWGAPVEVESFLVHPGDLLQLRCRLRDD
VQSINWLRDGVQLAESNRTRITGEEVEVQDSVPADSGLYACVTSSPSGSDTTYFSVNVSD

ALPSEDDDDDDDDSSSEEKETDNTKPNPVAPYWTSPEKMEKKLHAVPAAKTVKFKCPSSG
40 TPNPTLRWLKNGKEFKPDHRIGGYKVRYATWSIIMDSVVP SDKGNYTCIVENEYGSINHT
YQLDVVERSHPHPILQAGLPANKTVALGSNVEFMCKVYSDPQPHIQWLKHIEVNGSKIGP
DNLPLYVQILKTAGVNTTDDKEMEVLHLRNVSFEDAGEYTCLAGNSIGLSHHS AWLTVLEAL
EERPAVEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE
DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP
45 APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN
NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

ES 2 336 832 T3

SEC. ID. N° 99 HG1020128P1 NP_056934_1-365_17939658_233-464_C237S
MWSWKCLLFWAVLVTATLCTARPSPTLPEQAQPWGAPVEVESFLVHPGDLLQLRCRLRDD
VQSINWLRDGVQLAESNRTRITGEEVEVQDSVPADSGLYACVTSSPSGSDTTYFSVNVSD
5 ALPSEDDDDDDDDSSSEEKETDNTKPNPVAPYWTSPKMEKKLHAVPAAKTVKFKCPSSG
TPNPTLRWLKNGKEFKPDHRIGGYKVRYATWSIIMDSVVP SDKGNYTCIVENEYGSINHT
YQLDVVERSPHRPILQAGLPANKTVALGNSNVEFMCKVYSDPQPHIQWLKHIEVNGSKIGP
DNLPLYVQILKTAGVNTTDKEMEVLHLRNVSFEDAGEYTCLAGNSIGLSHHS AWLTVLEAL
10 EERPAEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED
PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN
YKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEC. ID. N° 100 HG1020129P1 NP_056934_1-360_17939658_233-464_C237S
MWSWKCLLFWAVLVTATLCTARPSPTLPEQAQPWGAPVEVESFLVHPGDLLQLRCRLRDD
VQSINWLRDGVQLAESNRTRITGEEVEVQDSVPADSGLYACVTSSPSGSDTTYFSVNVSD
20 ALPSEDDDDDDDDSSSEEKETDNTKPNPVAPYWTSPKMEKKLHAVPAAKTVKFKCPSSG
TPNPTLRWLKNGKEFKPDHRIGGYKVRYATWSIIMDSVVP SDKGNYTCIVENEYGSINHT
YQLDVVERSPHRPILQAGLPANKTVALGNSNVEFMCKVYSDPQPHIQWLKHIEVNGSKIGP
DNLPLYVQILKTAGVNTTDKEMEVLHLRNVSFEDAGEYTCLAGNSIGLSHHS AWLTVLEAL
25 EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF
NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT
ISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTP
PVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEC. ID. N° 101 HG1020130P1 NP_056934_1-355_17939658_233-464_C237S
MWSWKCLLFWAVLVTATLCTARPSPTLPEQAQPWGAPVEVESFLVHPGDLLQLRCRLRDD
VQSINWLRDGVQLAESNRTRITGEEVEVQDSVPADSGLYACVTSSPSGSDTTYFSVNVSD
35 ALPSEDDDDDDDDSSSEEKETDNTKPNPVAPYWTSPKMEKKLHAVPAAKTVKFKCPSSG
TPNPTLRWLKNGKEFKPDHRIGGYKVRYATWSIIMDSVVP SDKGNYTCIVENEYGSINHT
YQLDVVERSPHRPILQAGLPANKTVALGNSNVEFMCKVYSDPQPHIQWLKHIEVNGSKIGP
DNLPLYVQILKTAGVNTTDKEMEVLHLRNVSFEDAGEYTCLAGNSIGLSHHS AWLTVLEAL
40 DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK
GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDS
DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEC. ID. N° 102 HG1020131P1 NP_056934_1-374_D364-D365_17939658_233-464_C237
MWSWKCLLFWAVLVTATLCTARPSPTLPEQAQPWGAPVEVESFLVHPGDLLQLRCRLRDD
VQSINWLRDGVQLAESNRTRITGEEVEVQDSVPADSGLYACVTSSPSGSDTTYFSVNVSD
50 ALPSEDDDDDDDDSSSEEKETDNTKPNPVAPYWTSPKMEKKLHAVPAAKTVKFKCPSSG
TPNPTLRWLKNGKEFKPDHRIGGYKVRYATWSIIMDSVVP SDKGNYTCIVENEYGSINHT
YQLDVVERSPHRPILQAGLPANKTVALGNSNVEFMCKVYSDPQPHIQWLKHIEVNGSKIGP
DNLPLYVQILKTAGVNTTDKEMEVLHLRNVSFEDAGEYTCLAGNSIGLSHHS AWLTVLEAL
55 EERVMTSPLYLEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV
VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV
SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES
NGQPENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL
60 SPGK

SEC. ID. N° 103 HG1020133P1 NP_056934_1-374_P364M_17939658_233-464_C237S
MWSWKCLLFWAVLVTATLCTARPSPTLPEQAQPWGAPVEVESFLVHPGDLLQLRCRLRDD
VQSINWLRDGVQLAESNRTRITGEEVEVQDSVPADSGLYACVTSSPSGSDTTYFSVNVSD

5

ALPSSDDDDDDSSSEEKETDNTKPNPVAPYWTSPEKMEKKLHAVPAAKTVKFKCPSSG
TPNPTLRWLKNGKEFKPDHRIGGYKVRYATWSIIMDSVVP SDKGNYTCIVENEYGSINHT
YQLDVVERSHPRPILQAGLPANKTV ALGSNVEFMCKVYSDPQPHIQWLKHIEVNGSKIGP
DNLPLYVQILKTAGVNTTDKEMEVLHLRNVSFEDAGEYTCLAGNSIGLSHHS AWLTVLEAL
EERMAVMTSPLYLEEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC
VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC
KVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW
ESNGQPENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL
SLSPGK

10

15

SEC. ID. N° 104 HG1020134P1 NP_056934_1-374_M367N_17939658_233-464_C237S
MWSWKCLLFWAVLVTATLCTARPSPTLPEQAQPWGAPVEVESFLVHPGDLLQLRCRLRDD
VQSINWLRDGVQLAESNRTRITGEEVEVQDSVPADSGLYACVTSSPSGSDTTYFSVNVSD
ALPSSDDDDDDSSSEEKETDNTKPNPVAPYWTSPEKMEKKLHAVPAAKTVKFKCPSSG
TPNPTLRWLKNGKEFKPDHRIGGYKVRYATWSIIMDSVVP SDKGNYTCIVENEYGSINHT
YQLDVVERSHPRPILQAGLPANKTV ALGSNVEFMCKVYSDPQPHIQWLKHIEVNGSKIGP
DNLPLYVQILKTAGVNTTDKEMEVLHLRNVSFEDAGEYTCLAGNSIGLSHHS AWLTVLEAL
EERMAVNTSPLYLEEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC
VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC
KVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW
ESNGQPENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL
SLSPGK

20

25

30

35

SEC. ID N° 105 HG1020132P1 NP_056934_1-374_P364G_17939658_233-464_C237S
MWSWKCLLFWAVLVTATLCTARPSPTLPEQAQPWGAPVEVESFLVHPGDLLQLRCRLRDD
VQSINWLRDGVQLAESNRTRITGEEVEVQDSVPADSGLYACVTSSPSGSDTTYFSVNVSD
ALPSSDDDDDDSSSEEKETDNTKPNPVAPYWTSPEKMEKKLHAVPAAKTVKFKCPSSG
TPNPTLRWLKNGKEFKPDHRIGGYKVRYATWSIIMDSVVP SDKGNYTCIVENEYGSINHT
YQLDVVERSHPRPILQAGLPANKTV ALGSNVEFMCKVYSDPQPHIQWLKHIEVNGSKIGP
DNLPLYVQILKTAGVNTTDKEMEVLHLRNVSFEDAGEYTCLAGNSIGLSHHS AWLTVLEAL
EERGAVMTSPLYLEEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC
VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC
KVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW
ESNGQPENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL
SLSPGK

40

45

50

55

60

65

SEC. ID. N° 106 HG1020135P1 NP_056934_1-374_P364M_M367N_17939658_233-464_C237
 MWSWKCLLFWAVLVTATLCTARPSPTLPEQAQPWGAPVEVESFLVHPGDLLQLRCRLRDD
 VQSINWLRDGVQLAESNRTRITGEEVEVQDSVPADSGLYACVTSSPSGSDTTYFSVNVS
 5 ALPSSDDDDDDSSSEEKETDNTKPNPVAPYWTSPEKMEKKLHAVPAAKTVKFKCPSSG
 TPNPTLRWLKNGKEFKPDHRIGGYKVRYATWSIIMDSVVPSPDKGNYTCIVENEYGSINHT
 YQLDVVERSPHRPILQAGLPANKTVALGSNVEFMCKVYSDPQPHIQWLKHIEVNGSKIGP
 DNLPYVQILKTAGVNTTDKEMEVLHLRNVSFEDAGEYTCLAGNSIGLSHHS AWLTVLEAL
 10 EERMAVNTSPLYLEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC
 VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC
 KVSNAKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW
 ESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL
 15 SLSPGK

SEC. ID. N° 107 HG1020136P1 NP_075594_1-285_17939658_233-464_C237S
 MWSWKCLLFWAVLVTATLCTARPSPTLPEQDALPSSDDDDDDSSSEEKETDNTKPNPV
 20 APYWTSPEKMEKKLHAVPAAKTVKFKCPSSGTPNPTLRWLKNGKEFKPDHRIGGYKVRYA
 TWSIIMDSVVPSPDKGNYTCIVENEYGSINHTYQLDVVERSPHRPILQAGLPANKTVALGS
 NVEFMCKVYSDPQPHIQWLKHIEVNGSKIGPDNLPYVQILKTAGVNTTDKEMEVLHLRNV
 SFEDAGEYTCLAGNSIGLSHHS AWLTVLEALEERPAVMTSPLYLEPKSSDKTHTCPPCP
 25 APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK
 PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT
 LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYSKL
 TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEC. ID. N° 108 HG1020138P1 NP_075594_1-281_17939658_233-464_C237S
 MWSWKCLLFWAVLVTATLCTARPSPTLPEQDALPSSDDDDDDSSSEEKETDNTKPNPV
 35 APYWTSPEKMEKKLHAVPAAKTVKFKCPSSGTPNPTLRWLKNGKEFKPDHRIGGYKVRYA
 TWSIIMDSVVPSPDKGNYTCIVENEYGSINHTYQLDVVERSPHRPILQAGLPANKTVALGS
 NVEFMCKVYSDPQPHIQWLKHIEVNGSKIGPDNLPYVQILKTAGVNTTDKEMEVLHLRNV
 SFEDAGEYTCLAGNSIGLSHHS AWLTVLEALEERPAVMTSPEPKSSDKTHTCPPCPAPEL
 40 LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
 QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
 RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDK
 SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEC. ID. N° 109 HG1020137P1 NP_075594_1-277_17939658_233-464_C237S
 MWSWKCLLFWAVLVTATLCTARPSPTLPEQDALPSSDDDDDDSSSEEKETDNTKPNPV
 45 APYWTSPEKMEKKLHAVPAAKTVKFKCPSSGTPNPTLRWLKNGKEFKPDHRIGGYKVRYA
 TWSIIMDSVVPSPDKGNYTCIVENEYGSINHTYQLDVVERSPHRPILQAGLPANKTVALGS
 50 NVEFMCKVYSDPQPHIQWLKHIEVNGSKIGPDNLPYVQILKTAGVNTTDKEMEVLHLRNV
 SFEDAGEYTCLAGNSIGLSHHS AWLTVLEALEERPAVEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGP
 SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS
 TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL
 55 TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQ
 QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEC. ID. N° 110 HG1020139P1 NP_075594_1-276_17939658_233-464_C237S
 MWSWKCLLFWAVLVTATLCTARPSPTLPEQDALPSSSEDDDDDDSSSEEKETDNTKPNPV
 APYWTSPEKMEKKLHAVPAAKTVKFKCPSSGTPNPTLRWLKNGKEFKPDHRIGGYKVRYA
 TWSIIMDSVVPSPDKGNYTCIVENEYGSINHTYQLDVVERSHPRPILQAGLPANKTVALGS
 NVEFMCKVYSDPQPHIQWLKHIEVNGSKIGPDNLPYVQILKTAGVNTTDKEMEVLHLRNV
 SFEDAGEYTCLAGNSIGLSHHS AWLTVLEALEERPAEPKSSDKTHTCPPCPAPPELLGGPS
 VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST
 YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL
 TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ
 GNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEC. ID N° 111 HG1020140P1 NP_075594_1-271_17939658_233-464_C237S
 MWSWKCLLFWAVLVTATLCTARPSPTLPEQDALPSSSEDDDDDDSSSEEKETDNTKPNPV
 APYWTSPEKMEKKLHAVPAAKTVKFKCPSSGTPNPTLRWLKNGKEFKPDHRIGGYKVRYA
 TWSIIMDSVVPSPDKGNYTCIVENEYGSINHTYQLDVVERSHPRPILQAGLPANKTVALGS
 NVEFMCKVYSDPQPHIQWLKHIEVNGSKIGPDNLPYVQILKTAGVNTTDKEMEVLHLRNV
 SFEDAGEYTCLAGNSIGLSHHS AWLTVLEALEPKSSDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFP
 PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS
 VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS
 LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS
 CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEC. ID. N° 112 HG1020141P1 NP_075594_1-285_D275-D276_17939658_233-464_C2
 MWSWKCLLFWAVLVTATLCTARPSPTLPEQDALPSSSEDDDDDDSSSEEKETDNTKPNPV
 APYWTSPEKMEKKLHAVPAAKTVKFKCPSSGTPNPTLRWLKNGKEFKPDHRIGGYKVRYA
 TWSIIMDSVVPSPDKGNYTCIVENEYGSINHTYQLDVVERSHPRPILQAGLPANKTVALGS
 NVEFMCKVYSDPQPHIQWLKHIEVNGSKIGPDNLPYVQILKTAGVNTTDKEMEVLHLRNV
 SFEDAGEYTCLAGNSIGLSHHS AWLTVLEALEERVMTSPLYLEPKSSDKTHTCPPCPAP
 ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
 EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
 PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTV
 DKSRWQQGNVFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEC. ID. N° 113 HG1020143P1 NP_075594_1-285_P275M_17939658_233-464_C237S
 MWSWKCLLFWAVLVTATLCTARPSPTLPEQDALPSSSEDDDDDDSSSEEKETDNTKPNPV
 APYWTSPEKMEKKLHAVPAAKTVKFKCPSSGTPNPTLRWLKNGKEFKPDHRIGGYKVRYA
 TWSIIMDSVVPSPDKGNYTCIVENEYGSINHTYQLDVVERSHPRPILQAGLPANKTVALGS
 NVEFMCKVYSDPQPHIQWLKHIEVNGSKIGPDNLPYVQILKTAGVNTTDKEMEVLHLRNV
 SFEDAGEYTCLAGNSIGLSHHS AWLTVLEALEERMAVMTSPLYLEPKSSDKTHTCPPCP

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK
 PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT
 LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKL
 TVDKSRWQQGNVFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

ES 2 336 832 T3

SEC. ID. N° 114 HG1020144P1 NP_075594_1-285_M278N_17939658_233-464_C237S
MWSWKCLLFWAVLVTATLCTARPSPTLPEQDALPSSSEDDDDDDSSSEEKETDNTKPNPV
APYWTSPEKMEKKLHAVPAAKTVKFKCPSSGTPNPTLRWLKNGKEFKPDHRIGGYKVRYA
TWSIIMDSVVPSPDKGNYTCIVENEYGSINHTYQLDVVERSHPILQAGLPANKTVALGS
NVEFMCKVYSDPQPHIQWLKHIEVNGSKIGPDNLPYVQILKTAGVNTTDKEMEVLHLRNV
SFEDAGEYTCLAGNSIGLSHHS AWLTVLEALEERPAVNTSPLYLEEPKSSDKTHTCPPCP
APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK
PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT
LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL
TVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEC. ID. N° 115 HG1020142P1 NP_075594_1-285_P275G_17939658_233-464_C237S
MWSWKCLLFWAVLVTATLCTARPSPTLPEQDALPSSSEDDDDDDSSSEEKETDNTKPNPV
APYWTSPEKMEKKLHAVPAAKTVKFKCPSSGTPNPTLRWLKNGKEFKPDHRIGGYKVRYA
TWSIIMDSVVPSPDKGNYTCIVENEYGSINHTYQLDVVERSHPILQAGLPANKTVALGS
NVEFMCKVYSDPQPHIQWLKHIEVNGSKIGPDNLPYVQILKTAGVNTTDKEMEVLHLRNV
SFEDAGEYTCLAGNSIGLSHHS AWLTVLEALEERGA VMTSPLYLEEPKSSDKTHTCPPCP
APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK
PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT
LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL
TVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEC. ID. N° 116 HG1020145P1 NP_075594_1-285_P275M_M278N_17939658_233-464_C237S
MWSWKCLLFWAVLVTATLCTARPSPTLPEQDALPSSSEDDDDDDSSSEEKETDNTKPNPV
APYWTSPEKMEKKLHAVPAAKTVKFKCPSSGTPNPTLRWLKNGKEFKPDHRIGGYKVRYA
TWSIIMDSVVPSPDKGNYTCIVENEYGSINHTYQLDVVERSHPILQAGLPANKTVALGS
NVEFMCKVYSDPQPHIQWLKHIEVNGSKIGPDNLPYVQILKTAGVNTTDKEMEVLHLRNV
SFEDAGEYTCLAGNSIGLSHHS AWLTVLEALEERMAVNTSPLYLEEPKSSDKTHTCPPCP
APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK
PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT
LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL
TVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEC. ID. N° 117 HG1020146P1 NP_000595_1-376_17939658_233-464_C237S
MWSWKCLLFWAVLVTATLCTARPSPTLPEQAQPWGAPVEVESFLVHPGDLQLRCRLRDD
VQSINWLRDGVQLAESNRTRITGEEVEVQDSVPADSGLYACVTSSPSGSDTTYFSVNVSD
ALPSSSEDDDDDDSSSEEKETDNTKPNRMPVAPYWTSPEKMEKKLHAVPAAKTVKFKCPS
SGTPNPTLRWLKNGKEFKPDHRIGGYKVRYATWSIIMDSVVPSPDKGNYTCIVENEYGSIN
HTYQLDVVERSHPILQAGLPANKTVALGSNVEFMCKVYSDPQPHIQWLKHIEVNGSKI
GPDNLPYVQILKTAGVNTTDKEMEVLHLRNVSFEDAGEYTCLAGNSIGLSHHS AWLTVLE
ALEERPAVMTSPLYLEEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV
TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY
KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV
EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHNHYTQK
SLSLSPGK

SEC. ID. N° 118 HG1020148P1 NP_000595_1-372_17939658_233-464_C237S
MWSWKCLLFWAVLVTATLCTARPSPTLPEQAQPWGAPVEVESFLVHPGDLLQLRCRLRDD
VQSINWLRDGVQLAESNRTRITGEEVEVQDSVPADSGLYACVTSSPSGSDTTYFSVNVSD
5 ALPSEDDDDDDDDSSSEEKETDNTKPNRMPVAPYWTSPEKMEKKLHAVPAAKTVKFKCPS
SGTPNPTLRWLKNGKEFKPDHRIGGYKVRYATWSIIMDSVVP SDKGNYTCIVENEYGSIN
HTYQLDVVERSHPRPILQAGLPANKTVALGNSVEFMCKVYSDPQPHIQWLKHIEVNGSKI
GPDNLPHYVQILKTAGVNTTDKEMEVLHLRNVSFEDAGEYTCLAGNSIGLSHHS AWLTVLE
10 ALEERPAVMTSPEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV
VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV
SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES

15 NGQPENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL
SPGK

20 SEC. ID. N° 119 HG1020147P1 NP_000595_1-368_17939658_233-464_C237S
MWSWKCLLFWAVLVTATLCTARPSPTLPEQAQPWGAPVEVESFLVHPGDLLQLRCRLRDD
VQSINWLRDGVQLAESNRTRITGEEVEVQDSVPADSGLYACVTSSPSGSDTTYFSVNVSD
ALPSEDDDDDDDDSSSEEKETDNTKPNRMPVAPYWTSPEKMEKKLHAVPAAKTVKFKCPS
25 SGTPNPTLRWLKNGKEFKPDHRIGGYKVRYATWSIIMDSVVP SDKGNYTCIVENEYGSIN
HTYQLDVVERSHPRPILQAGLPANKTVALGNSVEFMCKVYSDPQPHIQWLKHIEVNGSKI
GPDNLPHYVQILKTAGVNTTDKEMEVLHLRNVSFEDAGEYTCLAGNSIGLSHHS AWLTVLE
ALEERPAVEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS
30 HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA
LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
ENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

35 SEC. ID. N° 120 HG1020149P1 NP_000595_1-367_17939658_233-464_C237S
MWSWKCLLFWAVLVTATLCTARPSPTLPEQAQPWGAPVEVESFLVHPGDLLQLRCRLRDD
VQSINWLRDGVQLAESNRTRITGEEVEVQDSVPADSGLYACVTSSPSGSDTTYFSVNVSD
ALPSEDDDDDDDDSSSEEKETDNTKPNRMPVAPYWTSPEKMEKKLHAVPAAKTVKFKCPS
40 SGTPNPTLRWLKNGKEFKPDHRIGGYKVRYATWSIIMDSVVP SDKGNYTCIVENEYGSIN
HTYQLDVVERSHPRPILQAGLPANKTVALGNSVEFMCKVYSDPQPHIQWLKHIEVNGSKI
GPDNLPHYVQILKTAGVNTTDKEMEVLHLRNVSFEDAGEYTCLAGNSIGLSHHS AWLTVLE
ALEERPAEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH
45 EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL
PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE
NNYKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEC. ID. N° 121 HG1020150P1 NP_000595_1-362_17939658_233-464_C237S
 MWSWKCLLFWAVLVTATLCTARPSPTLPEQAQPWGAPVEVESFLVHPGDLLQLRCRLRDD
 VQSINWLRDGVQLAESNRTRITGEEVEVQDSVPADSGLYACVTSSPSGSDTTYFSVNVSD
 ALPSEDDDDDDDDSSSEEKETDNTKPNRMPVAPYWTSPEKMEKKLHAVPAAKTVKFKCPS
 SGTNPNTLRWLKNGKEFKPDHRIGGYKVRYATWSIIMDSVVP SDKGNYTCIVENEYGSIN
 HTYQLDVVERSHPRPILQAGLPANKTV ALGSNVEFMCKVYSDPQPHIQWLKHIEVNGSKI
 GPDNLPLYVQILKTAGVNTTDKEMEVLHLRNVSFEDAGEYTCLAGNSIGLSHHS AWLTVLE
 ALEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEV
 KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE
 KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT
 TPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEC. ID. N° 122 HG1020151P1 NP_000595_1-376_D366-D367_17939658_233-464_C237S
 MWSWKCLLFWAVLVTATLCTARPSPTLPEQAQPWGAPVEVESFLVHPGDLLQLRCRLRDD
 VQSINWLRDGVQLAESNRTRITGEEVEVQDSVPADSGLYACVTSSPSGSDTTYFSVNVSD
 ALPSEDDDDDDDDSSSEEKETDNTKPNRMPVAPYWTSPEKMEKKLHAVPAAKTVKFKCPS
 SGTNPNTLRWLKNGKEFKPDHRIGGYKVRYATWSIIMDSVVP SDKGNYTCIVENEYGSIN
 HTYQLDVVERSHPRPILQAGLPANKTV ALGSNVEFMCKVYSDPQPHIQWLKHIEVNGSKI
 GPDNLPLYVQILKTAGVNTTDKEMEVLHLRNVSFEDAGEYTCLAGNSIGLSHHS AWLTVLE
 ALEERVM TSPLYLEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC
 VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK
 KVSNAKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW
 ESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHNHYTQKS
 LSLSPGK

SEC. ID. N° 123 HG1020153P1 NP_000595_1-376_P366M_17939658_233-464_C237S
 MWSWKCLLFWAVLVTATLCTARPSPTLPEQAQPWGAPVEVESFLVHPGDLLQLRCRLRDD
 VQSINWLRDGVQLAESNRTRITGEEVEVQDSVPADSGLYACVTSSPSGSDTTYFSVNVSD
 ALPSEDDDDDDDDSSSEEKETDNTKPNRMPVAPYWTSPEKMEKKLHAVPAAKTVKFKCPS
 SGTNPNTLRWLKNGKEFKPDHRIGGYKVRYATWSIIMDSVVP SDKGNYTCIVENEYGSIN
 HTYQLDVVERSHPRPILQAGLPANKTV ALGSNVEFMCKVYSDPQPHIQWLKHIEVNGSKI
 GPDNLPLYVQILKTAGVNTTDKEMEVLHLRNVSFEDAGEYTCLAGNSIGLSHHS AWLTVLE
 ALEERMAVMTSPLYLEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV

TCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY
 KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV
 EWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHNHYTQK
 SLSLSPGK

SEC. ID. N° 124 HG1020154P1 NP_000595_1-376_M369N_17939658_233-464_C237S
 MWSWKCLLFWAVLVTATLCTARPSPTLPEQAQPWGAPVEVESFLVHPGDLLQLRCRLRDD
 VQSINWLRDGVQLAESNRTRITGEEVEVQDSVPADSGLYACVTSSPSGSDTTYFSVNVSD
 ALPSEDDDDDDDDSSSEEKETDNTKPNRMPVAPYWTSPEKMEKKLHAVPAAKTVKFKCPS
 SGTNPNTLRWLKNGKEFKPDHRIGGYKVRYATWSIIMDSVVP SDKGNYTCIVENEYGSIN
 HTYQLDVVERSHPRPILQAGLPANKTV ALGSNVEFMCKVYSDPQPHIQWLKHIEVNGSKI
 GPDNLPLYVQILKTAGVNTTDKEMEVLHLRNVSFEDAGEYTCLAGNSIGLSHHS AWLTVLE
 ALEERPAVNTSPLYLEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV
 TCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY
 KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV
 EWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHNHYTQK
 SLSLSPGK

SEC. ID. N° 125 HG1020152P1 NP_000595_1-376_P366G_17939658_233-464_C237S
MWSWKCLLFWAVLVTATLCTARPSPTLPEQAQPWGAPVEVESFLVHPGDLLQLRCRLRDD
VQSINWLRDGVQLAESNRTRITGEEVEVQDSVPADSGLYACVTSSPSGSDTTYFSVNVSD
ALPSSDDDDDDDDSSSEEKETDNTKPNRMPVAPYWTSPEKMEKKLHAVPAAKTVKFKCPS
SGTPNPTLRWLKNGKEFKPDHRIGGYKVRYATWSIIMDSVVP SDKGNYTCIVENEYGSIN
HTYQLDVVERSHPRPILQAGLPANKTV ALG SNVEFMCKVYSDPQPHIQWLKHIEVNGSKI
GPDNLPLYVQILKTAGVNTT DKEMEVLHLRNV SFEDAGEYTCLAGNSIGLSHHS AWLTVLE
ALEERGAVMTSPLYLEEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV
TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY
KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV
EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHNHYTQK
SLSLSPGK

SEC. ID. N° 126 HG1020155P1 NP_000595_1-376_P366M_M369N_17939658_233-464_C237S
MWSWKCLLFWAVLVTATLCTARPSPTLPEQAQPWGAPVEVESFLVHPGDLLQLRCRLRDD
VQSINWLRDGVQLAESNRTRITGEEVEVQDSVPADSGLYACVTSSPSGSDTTYFSVNVSD
ALPSSDDDDDDDDSSSEEKETDNTKPNRMPVAPYWTSPEKMEKKLHAVPAAKTVKFKCPS
SGTPNPTLRWLKNGKEFKPDHRIGGYKVRYATWSIIMDSVVP SDKGNYTCIVENEYGSIN
HTYQLDVVERSHPRPILQAGLPANKTV ALG SNVEFMCKVYSDPQPHIQWLKHIEVNGSKI
GPDNLPLYVQILKTAGVNTT DKEMEVLHLRNV SFEDAGEYTCLAGNSIGLSHHS AWLTVLE
ALEERMAVNTSPLYLEEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV
TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY
KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV
EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHNHYTQK
SLSLSPGK

SEC. ID. N° 127 HG1020157P1 NP_056934_1-370
MWSWKCLLFWAVLVTATLCTARPSPTLPEQAQPWGAPVEVESFLVHPGDLLQLRCRLRDE
VQSINWLRDGVQLAESNRTRITGEEVEVQDSVPADSGLYACVTSSPSGSDTTYFSVNVSD
ALPSSDDDDDDDDSSSEEKETDNTKPNPVAPYWTSPEKMEKKLHAVPAAKTVKFKCPSSG
TPNPTLRWLKNGKEFKPDHRIGGYKVRYATWSIIMDSVVP SDKGNYTCIVENEYGSINHT
YQLDVVERSHPRPILQAGLPANKTV ALG SNVEFMCKVYSDPQPHIQWLKHIEVNGSKIGP
DNLPLYVQILKTAGVNTT DKEMEVLHLRNV SFEDAGEYTCLAGNSIGLSHHS AWLTVLEAL
EERPAVMTSP

SEC. ID. N° 128 HG1020156P1 NP_056934_1-366
MWSWKCLLFWAVLVTATLCTARPSPTLPEQAQPWGAPVEVESFLVHPGDLLQLRCRLRDD
VQSINWLRDGVQLAESNRTRITGEEVEVQDSVPADSGLYACVTSSPSGSDTTYFSVNVSD
ALPSSDDDDDDDDSSSEEKETDNTKPNPVAPYWTSPEKMEKKLHAVPAAKTVKFKCPSSG
TPNPTLRWLKNGKEFKPDHRIGGYKVRYATWSIIMDSVVP SDKGNYTCIVENEYGSINHT
YQLDVVERSHPRPILQAGLPANKTV ALG SNVEFMCKVYSDPQPHIQWLKHIEVNGSKIGP
DNLPLYVQILKTAGVNTT DKEMEVLHLRNV SFEDAGEYTCLAGNSIGLSHHS AWLTVLEAL
EERPAV

ES 2 336 832 T3

SEC. ID. N° 129 HG1020158P1 NP_056934_1-365
MWSWKCLLFWAVLVTATLCTARPSPTLPEQAQPWGAPVEVESFLVHPGDLLQLRCRLRDD
VQSINWLRDGVQLAESNRTRITGEEVEVQDSVPADSGLYACVTSSPSGSDTTYFSVNVSD
ALPSSSEDDDDDDSSSEEKETDNTKPNPVAPYWTSPEKMEKKLHAVPAAKTVKFKCPSSG
TPNPTLRWLKNGKEFKPDHRIGGYKVRYATWSIIMDSVVP SDKGNYTCIVENEYGSINHT
YQLDVVERSHPRPILQAGLPANKTV ALGSNVEFMCKVYSDPQPHIQWLKHIEVNGSKIGP
DNLPLYVQILKTAGVNTTDKEMEVLHLRNVSFEDAGEYTCLAGNSIGLSHHS AWLTVLEAL
EERPA

SEC. ID. N° 130 HG1020159P1 NP_056934_1-360
MWSWKCLLFWAVLVTATLCTARPSPTLPEQAQPWGAPVEVESFLVHPGDLLQLRCRLRDD
VQSINWLRDGVQLAESNRTRITGEEVEVQDSVPADSGLYACVTSSPSGSDTTYFSVNVSD
ALPSSSEDDDDDDSSSEEKETDNTKPNPVAPYWTSPEKMEKKLHAVPAAKTVKFKCPSSG
TPNPTLRWLKNGKEFKPDHRIGGYKVRYATWSIIMDSVVP SDKGNYTCIVENEYGSINHT
YQLDVVERSHPRPILQAGLPANKTV ALGSNVEFMCKVYSDPQPHIQWLKHIEVNGSKIGP
DNLPLYVQILKTAGVNTTDKEMEVLHLRNVSFEDAGEYTCLAGNSIGLSHHS AWLTVLEAL

SEC. ID. N° 131 HG1020160P1 NP_056934_1-355
MWSWKCLLFWAVLVTATLCTARPSPTLPEQAQPWGAPVEVESFLVHPGDLLQLRCRLRDD
VQSINWLRDGVQLAESNRTRITGEEVEVQDSVPADSGLYACVTSSPSGSDTTYFSVNVSD
ALPSSSEDDDDDDSSSEEKETDNTKPNPVAPYWTSPEKMEKKLHAVPAAKTVKFKCPSSG
TPNPTLRWLKNGKEFKPDHRIGGYKVRYATWSIIMDSVVP SDKGNYTCIVENEYGSINHT
YQLDVVERSHPRPILQAGLPANKTV ALGSNVEFMCKVYSDPQPHIQWLKHIEVNGSKIGP
DNLPLYVQILKTAGVNTTDKEMEVLHLRNVSFEDAGEYTCLAGNSIGLSHHS AWLT

SEC. ID. N° 132 HG1020161P1 NP_056934_1-374_D364-D365
MWSWKCLLFWAVLVTATLCTARPSPTLPEQAQPWGAPVEVESFLVHPGDLLQLRCRLRDD
VQSINWLRDGVQLAESNRTRITGEEVEVQDSVPADSGLYACVTSSPSGSDTTYFSVNVSD
ALPSSSEDDDDDDSSSEEKETDNTKPNPVAPYWTSPEKMEKKLHAVPAAKTVKFKCPSSG
TPNPTLRWLKNGKEFKPDHRIGGYKVRYATWSIIMDSVVP SDKGNYTCIVENEYGSINHT
YQLDVVERSHPRPILQAGLPANKTV ALGSNVEFMCKVYSDPQPHIQWLKHIEVNGSKIGP
DNLPLYVQILKTAGVNTTDKEMEVLHLRNVSFEDAGEYTCLAGNSIGLSHHS AWLTVLEAL
EERVMTSPLYLE

SEC. ID. N° 133 HG1020163P1 NP_056934_1-374_P364M
MWSWKCLLFWAVLVTATLCTARPSPTLPEQAQPWGAPVEVESFLVHPGDLLQLRCRLRDD
VQSINWLRDGVQLAESNRTRITGEEVEVQDSVPADSGLYACVTSSPSGSDTTYFSVNVSD
ALPSSSEDDDDDDSSSEEKETDNTKPNPVAPYWTSPEKMEKKLHAVPAAKTVKFKCPSSG
TPNPTLRWLKNGKEFKPDHRIGGYKVRYATWSIIMDSVVP SDKGNYTCIVENEYGSINHT
YQLDVVERSHPRPILQAGLPANKTV ALGSNVEFMCKVYSDPQPHIQWLKHIEVNGSKIGP
DNLPLYVQILKTAGVNTTDKEMEVLHLRNVSFEDAGEYTCLAGNSIGLSHHS AWLTVLEAL
EERMAVMTSPLYLE

ES 2 336 832 T3

SEC. ID. N° 134 HG1020164P1 NP_056934_1-374_M367N
MWSWKCLLFWAVLVTATLCTARPSPTLPEQAQPWGAPVEVESFLVHPGDLLQLRCRLRDD
VQSINWLRDGVQLAESNRTRITGEEVEVQDSVPADSGLYACVTSSPSGSDTTYFSVNVSD
ALPSSSEDDDDDDSSSEEKETDNTKPNPVAPYWTSPEKMEKKLHAVPAAKTVKFKCPSSG
TPNPTLRWLKNGKEFKPDHRIGGYKVRYATWSIIMDSVVP SDKGNYTCIVENEYGSINHT
YQLDVVERSHPRPILQAGLPANKTVALGSNVEFMCKVYSDPQPHIQWLKHIEVNGSKIGP
DNLPHYVQILKTAGVNTT DKEMEVLHLRNVSFEDAGEYTCLAGNSIGLSHHS AWLTVLEAL
EERMAVNTSPLYLE

SEC. ID. N° 135 HG1020162P1 NP_056934_1-374_P364G
MWSWKCLLFWAVLVTATLCTARPSPTLPEQAQPWGAPVEVESFLVHPGDLLQLRCRLRDD
VQSINWLRDGVQLAESNRTRITGEEVEVQDSVPADSGLYACVTSSPSGSDTTYFSVNVSD
ALPSSSEDDDDDDSSSEEKETDNTKPNPVAPYWTSPEKMEKKLHAVPAAKTVKFKCPSSG
TPNPTLRWLKNGKEFKPDHRIGGYKVRYATWSIIMDSVVP SDKGNYTCIVENEYGSINHT
YQLDVVERSHPRPILQAGLPANKTVALGSNVEFMCKVYSDPQPHIQWLKHIEVNGSKIGP
DNLPHYVQILKTAGVNTT DKEMEVLHLRNVSFEDAGEYTCLAGNSIGLSHHS AWLTVLEAL
EERGAVMTSPLYLE

SEC. ID. N° 136 HG1020165P1 NP_056934_1-374_P364M_M367N
MWSWKCLLFWAVLVTATLCTARPSPTLPEQAQPWGAPVEVESFLVHPGDLLQLRCRLRDD
VQSINWLRDGVQLAESNRTRITGEEVEVQDSVPADSGLYACVTSSPSGSDTTYFSVNVSD
ALPSSSEDDDDDDSSSEEKETDNTKPNPVAPYWTSPEKMEKKLHAVPAAKTVKFKCPSSG
TPNPTLRWLKNGKEFKPDHRIGGYKVRYATWSIIMDSVVP SDKGNYTCIVENEYGSINHT
YQLDVVERSHPRPILQAGLPANKTVALGSNVEFMCKVYSDPQPHIQWLKHIEVNGSKIGP
DNLPHYVQILKTAGVNTT DKEMEVLHLRNVSFEDAGEYTCLAGNSIGLSHHS AWLTVLEAL
EERMAVNTSPLYLE

SEC. ID. N° 137 HG1020167P1 NP_075594_1-281
MWSWKCLLFWAVLVTATLCTARPSPTLPEQDALPSSSEDDDDDDSSSEEKETDNTKPNPV
APYWTSPEKMEKKLHAVPAAKTVKFKCPSSGTPNPTLRWLKNGKEFKPDHRIGGYKVRYA
TWSIIMDSVVP SDKGNYTCIVENEYGSINHTYQLDVVERSHPRPILQAGLPANKTVALGS
NVEFMCKVYSDPQPHIQWLKHIEVNGSKIGPDNLPHYVQILKTAGVNTT DKEMEVLHLRNV
SFEDAGEYTCLAGNSIGLSHHS AWLTVLEALEERPAVMTSP

SEC. ID. N° 138 HG1020166P1 NP_075594_1-277
MWSWKCLLFWAVLVTATLCTARPSPTLPEQDALPSSSEDDDDDDSSSEEKETDNTKPNPV
APYWTSPEKMEKKLHAVPAAKTVKFKCPSSGTPNPTLRWLKNGKEFKPDHRIGGYKVRYA
TWSIIMDSVVP SDKGNYTCIVENEYGSINHTYQLDVVERSHPRPILQAGLPANKTVALGS
NVEFMCKVYSDPQPHIQWLKHIEVNGSKIGPDNLPHYVQILKTAGVNTT DKEMEVLHLRNV
SFEDAGEYTCLAGNSIGLSHHS AWLTVLEALEERPAV

ES 2 336 832 T3

SEC. ID. N° 139 HG1020168P1 NP_075594_1-276
MWSWKCLLFWAVLVTATLCTARPSPTLPEQDALPSSSEDDDDDDSSSEEKETDNTKPNPV
APYWTSPEKMEKKLHAVPAAKTVKFKCPSSGTPNPTLRWLKNGKEFKPDHRIGGYKVRYA
TWSIIMDSVVPSPDKGNYTCIVENEYGSINHTYQLDVVERSPHRPILQAGLPANKTVALGS
NVEFMCKVYSDPQPHIQWLKHIEVNGSKIGPDNLPYVQILKTAGVNTT DKEMEVLHLRNV
SFEDAGEYTCLAGNSIGLSHHS AWLTVLEALEERPA

SEC. ID. N° 140 HG1020169P1 NP_075594_1-271
MWSWKCLLFWAVLVTATLCTARPSPTLPEQDALPSSSEDDDDDDSSSEEKETDNTKPNPV
APYWTSPEKMEKKLHAVPAAKTVKFKCPSSGTPNPTLRWLKNGKEFKPDHRIGGYKVRYA
TWSIIMDSVVPSPDKGNYTCIVENEYGSINHTYQLDVVERSPHRPILQAGLPANKTVALGS
NVEFMCKVYSDPQPHIQWLKHIEVNGSKIGPDNLPYVQILKTAGVNTT DKEMEVLHLRNV
SFEDAGEYTCLAGNSIGLSHHS AWLTVLEAL

SEC. ID. N° 141 HG1020170P1 NP_075594_1-285_D275-D276
MWSWKCLLFWAVLVTATLCTARPSPTLPEQDALPSSSEDDDDDDSSSEEKETDNTKPNPV
APYWTSPEKMEKKLHAVPAAKTVKFKCPSSGTPNPTLRWLKNGKEFKPDHRIGGYKVRYA
TWSIIMDSVVPSPDKGNYTCIVENEYGSINHTYQLDVVERSPHRPILQAGLPANKTVALGS
NVEFMCKVYSDPQPHIQWLKHIEVNGSKIGPDNLPYVQILKTAGVNTT DKEMEVLHLRNV
SFEDAGEYTCLAGNSIGLSHHS AWLTVLEALEERVM TSPLYLE

SEC. ID. N° 142 HG1020172P1 NP_075594_1-285_P275M
MWSWKCLLFWAVLVTATLCTARPSPTLPEQDALPSSSEDDDDDDSSSEEKETDNTKPNPV
APYWTSPEKMEKKLHAVPAAKTVKFKCPSSGTPNPTLRWLKNGKEFKPDHRIGGYKVRYA
TWSIIMDSVVPSPDKGNYTCIVENEYGSINHTYQLDVVERSPHRPILQAGLPANKTVALGS
NVEFMCKVYSDPQPHIQWLKHIEVNGSKIGPDNLPYVQILKTAGVNTT DKEMEVLHLRNV
SFEDAGEYTCLAGNSIGLSHHS AWLTVLEALEERPAVNTSPLYLE

SEC. ID. N° 143 HG1020173P1 NP_075594_1-285_M278N
MWSWKCLLFWAVLVTATLCTARPSPTLPEQDALPSSSEDDDDDDSSSEEKETDNTKPNPV
APYWTSPEKMEKKLHAVPAAKTVKFKCPSSGTPNPTLRWLKNGKEFKPDHRIGGYKVRYA
TWSIIMDSVVPSPDKGNYTCIVENEYGSINHTYQLDVVERSPHRPILQAGLPANKTVALGS
NVEFMCKVYSDPQPHIQWLKHIEVNGSKIGPDNLPYVQILKTAGVNTT DKEMEVLHLRNV
SFEDAGEYTCLAGNSIGLSHHS AWLTVLEALEERPAVNTSPLYLE

SEC. ID. N° 144 HG1020171P1 NP_075594_1-285_P275G
MWSWKCLLFWAVLVTATLCTARPSPTLPEQDALPSSSEDDDDDDSSSEEKETDNTKPNPV

APYWTSPEKMEKKLHAVPAAKTVKFKCPSSGTPNPTLRWLKNGKEFKPDHRIGGYKVRYA
TWSIIMDSVVPSPDKGNYTCIVENEYGSINHTYQLDVVERSPHRPILQAGLPANKTVALGS
NVEFMCKVYSDPQPHIQWLKHIEVNGSKIGPDNLPYVQILKTAGVNTT DKEMEVLHLRNV
SFEDAGEYTCLAGNSIGLSHHS AWLTVLEALEERGA VMTSPLYLE

SEC. ID. N° 145 HG1020174P1 NP_075594_1-285_P275M_M278N
MWSWKCLLFWAVLVTATLCTARPSPTLPEQDALPSSDDDDDDSSSEEKETDNTKPNPV
APYWTSPEKMEKKLHAVPAAKTVKFKCPSGTPNPTLRWLKNGKEFKPDHRIGGYKVRYA
TWSIIMDSVVP SDKGNYTCIVENEYGSINHTYQLDVVERSHPRPILQAGLPANKTV ALGS
NVEFMCKVYSDPQPHIQWLKHIEVNGSKI GPDNLPYVQILKTAGVNTTDKEMEVLHLRNV
SFEDAGEYTCLAGNSIGLSHHS AWLTVLEALEERMAVNTSPLYLE

SEC. ID. N° 146 HG1020176P1 NP_000595_1-372
MWSWKCLLFWAVLVTATLCTARPSPTLPEQAQPWGAPVEVESFLVHPGDLLQLRCRLRDD
VQSINWLRDGVQLAESNRTRITGEEVEVQDSVPADSGLYACVTSSPSGSDTTYFSVNVSD
ALPSSDDDDDDSSSEEKETDNTKPNRMPVAPYWTSPEKMEKKLHAVPAAKTVKFKCPS
SGTPNPTLRWLKNGKEFKPDHRIGGYKVRYATWSIIMDSVVP SDKGNYTCIVENEYGSIN
HTYQLDVVERSHPRPILQAGLPANKTV ALGSNVEFMCKVYSDPQPHIQWLKHIEVNGSKI
GPDNLPYVQILKTAGVNTTDKEMEVLHLRNVSFEDAGEYTCLAGNSIGLSHHS AWLTVLE
ALEERPAVMTSP

SEC. ID. N° 147 HG1020175P1 NP_000595_1-368
MWSWKCLLFWAVLVTATLCTARPSPTLPEQAQPWGAPVEVESFLVHPGDLLQLRCRLRDD
VQSINWLRDGVQLAESNRTRITGEEVEVQDSVPADSGLYACVTSSPSGSDTTYFSVNVSD
ALPSSDDDDDDSSSEEKETDNTKPNRMPVAPYWTSPEKMEKKLHAVPAAKTVKFKCPS
SGTPNPTLRWLKNGKEFKPDHRIGGYKVRYATWSIIMDSVVP SDKGNYTCIVENEYGSIN
HTYQLDVVERSHPRPILQAGLPANKTV ALGSNVEFMCKVYSDPQPHIQWLKHIEVNGSKI
GPDNLPYVQILKTAGVNTTDKEMEVLHLRNVSFEDAGEYTCLAGNSIGLSHHS AWLTVLE
ALEERPAV

SEC. ID. N° 148 HG1020177P1 NP_000595_1-367
MWSWKCLLFWAVLVTATLCTARPSPTLPEQAQPWGAPVEVESFLVHPGDLLQLRCRLRDD
VQSINWLRDGVQLAESNRTRITGEEVEVQDSVPADSGLYACVTSSPSGSDTTYFSVNVSD
ALPSSDDDDDDSSSEEKETDNTKPNRMPVAPYWTSPEKMEKKLHAVPAAKTVKFKCPS
SGTPNPTLRWLKNGKEFKPDHRIGGYKVRYATWSIIMDSVVP SDKGNYTCIVENEYGSIN
HTYQLDVVERSHPRPILQAGLPANKTV ALGSNVEFMCKVYSDPQPHIQWLKHIEVNGSKI
GPDNLPYVQILKTAGVNTTDKEMEVLHLRNVSFEDAGEYTCLAGNSIGLSHHS AWLTVLE
ALEERPA

SEC. ID. N° 149 HG1020178P1 NP_000595_1-362
MWSWKCLLFWAVLVTATLCTARPSPTLPEQAQPWGAPVEVESFLVHPGDLLQLRCRLRDD
VQSINWLRDGVQLAESNRTRITGEEVEVQDSVPADSGLYACVTSSPSGSDTTYFSVNVSD
ALPSSDDDDDDSSSEEKETDNTKPNRMPVAPYWTSPEKMEKKLHAVPAAKTVKFKCPS
SGTPNPTLRWLKNGKEFKPDHRIGGYKVRYATWSIIMDSVVP SDKGNYTCIVENEYGSIN
HTYQLDVVERSHPRPILQAGLPANKTV ALGSNVEFMCKVYSDPQPHIQWLKHIEVNGSKI
GPDNLPYVQILKTAGVNTTDKEMEVLHLRNVSFEDAGEYTCLAGNSIGLSHHS AWLTVLE
AL

ES 2 336 832 T3

SEC. ID. N° 150 HG1020179P1 NP_000595_1-376_D366-D367
 MWSWKCLLFWAVLVTATLCTARPSPTLPEQAQPWGAPVEVESFLVHPGDLLQLRCRLRDD
 VQSINWLRDGVQLAESNRTRITGEEVEVQDSVPADSGLYACVTSSPSGSDTTYFSVNVSD
 ALPSSSEDDDDDDSSSEEKETDNTKPNRMPVAPYWTSPEKMEKKLHAVPAAKTVKFKCPS
 SGTPNPTLRWLKNGKEFKPDHRIGGYKVRYATWSIIMDSVVP SDKGNYTCIVENEYGSIN
 HTYQLDVVERSHPRPILQAGLPANKTV ALG SNVEFMCKVYSDPQPHIQWLKHIEVNGSKI
 GPDNL PYVQILKTAGVNTTDKEMEVLHLRNV SFEDAGEYTCLAGNSIGLSHHS AWLTVLE
 ALEERVMTSPLYLE

SEC. ID. N° 151 HG1020181P1 NP_000595_1-376_P366M
 MWSWKCLLFWAVLVTATLCTARPSPTLPEQAQPWGAPVEVESFLVHPGDLLQLRCRLRDD
 VQSINWLRDGVQLAESNRTRITGEEVEVQDSVPADSGLYACVTSSPSGSDTTYFSVNVSD
 ALPSSSEDDDDDDSSSEEKETDNTKPNRMPVAPYWTSPEKMEKKLHAVPAAKTVKFKCPS
 SGTPNPTLRWLKNGKEFKPDHRIGGYKVRYATWSIIMDSVVP SDKGNYTCIVENEYGSIN
 HTYQLDVVERSHPRPILQAGLPANKTV ALG SNVEFMCKVYSDPQPHIQWLKHIEVNGSKI
 GPDNL PYVQILKTAGVNTTDKEMEVLHLRNV SFEDAGEYTCLAGNSIGLSHHS AWLTVLE
 ALEERMAVMTSPLYLE

SEC. ID. N° 152 HG1020182P1 NP_000595_1-376_M369N
 MWSWKCLLFWAVLVTATLCTARPSPTLPEQAQPWGAPVEVESFLVHPGDLLQLRCRLRDD
 VQSINWLRDGVQLAESNRTRITGEEVEVQDSVPADSGLYACVTSSPSGSDTTYFSVNVSD
 ALPSSSEDDDDDDSSSEEKETDNTKPNRMPVAPYWTSPEKMEKKLHAVPAAKTVKFKCPS
 SGTPNPTLRWLKNGKEFKPDHRIGGYKVRYATWSIIMDSVVP SDKGNYTCIVENEYGSIN
 HTYQLDVVERSHPRPILQAGLPANKTV ALG SNVEFMCKVYSDPQPHIQWLKHIEVNGSKI
 GPDNL PYVQILKTAGVNTTDKEMEVLHLRNV SFEDAGEYTCLAGNSIGLSHHS AWLTVLE
 ALEERPAVNTSPLYLE

SEC. ID. N° 153 HG1020180P1 NP_000595_1-376_P366G
 MWSWKCLLFWAVLVTATLCTARPSPTLPEQAQPWGAPVEVESFLVHPGDLLQLRCRLRDD
 VQSINWLRDGVQLAESNRTRITGEEVEVQDSVPADSGLYACVTSSPSGSDTTYFSVNVSD
 ALPSSSEDDDDDDSSSEEKETDNTKPNRMPVAPYWTSPEKMEKKLHAVPAAKTVKFKCPS
 SGTPNPTLRWLKNGKEFKPDHRIGGYKVRYATWSIIMDSVVP SDKGNYTCIVENEYGSIN
 HTYQLDVVERSHPRPILQAGLPANKTV ALG SNVEFMCKVYSDPQPHIQWLKHIEVNGSKI
 GPDNL PYVQILKTAGVNTTDKEMEVLHLRNV SFEDAGEYTCLAGNSIGLSHHS AWLTVLE
 ALEERGAVMTSPLYLE

SEC. ID. N° 154 HG1020183P1 NP_000595_1-376_P366M_M369N
 MWSWKCLLFWAVLVTATLCTARPSPTLPEQAQPWGAPVEVESFLVHPGDLLQLRCRLRDD
 VQSINWLRDGVQLAESNRTRITGEEVEVQDSVPADSGLYACVTSSPSGSDTTYFSVNVSD
 ALPSSSEDDDDDDSSSEEKETDNTKPNRMPVAPYWTSPEKMEKKLHAVPAAKTVKFKCPS
 SGTPNPTLRWLKNGKEFKPDHRIGGYKVRYATWSIIMDSVVP SDKGNYTCIVENEYGSIN
 HTYQLDVVERSHPRPILQAGLPANKTV ALG SNVEFMCKVYSDPQPHIQWLKHIEVNGSKI
 GPDNL PYVQILKTAGVNTTDKEMEVLHLRNV SFEDAGEYTCLAGNSIGLSHHS AWLTVLE
 ALEERMAVNTSPLYLE

SEC. ID. N° 155 HG1020184P1 182571_1-369

MRLLLALLGVLLSVPGPPVLSLEASEEVELEPCLAPSLEQQEQELTVALGQPVRLLCCGRA
 ERGGHWHYKEGSRLAPAGRVRGWRGRLEIASFLPEDAGRYLCLARGSMIVLQNLTLITGDS
 LTSSNDDDEDPKSHRDPSNRHSYPQQAPYWTHPQRMKKLHAVPAGNTVKFRCPAAGNPTP
 TIRWLKDGQAFHGENRIGGIRLRHQHWSLVMSVVPVSDRGTYTCLVENAVGSIRYNYLLD
 VLERSPHRPILQAGLPANTTAVVGSDVELLCKVYSDAQPHIQWLKHIVINGSSFGADGFP
 YVQVLKTADINSSEVEVLRLNVSAEDAGEYTCLAGNSIGLSYQSAWLTVLPEEDPTWTA
 AAPEARYTD

SEC. ID. N° 156 HG1020185P1 182571_1-369_17939658_233-464_C237S

MRLLLALLGVLLSVPGPPVLSLEASEEVELEPCLAPSLEQQEQELTVALGQPVRLLCCGRA
 ERGGHWHYKEGSRLAPAGRVRGWRGRLEIASFLPEDAGRYLCLARGSMIVLQNLTLITGDS
 LTSSNDDDEDPKSHRDPSNRHSYPQQAPYWTHPQRMKKLHAVPAGNTVKFRCPAAGNPTP
 TIRWLKDGQAFHGENRIGGIRLRHQHWSLVMSVVPVSDRGTYTCLVENAVGSIRYNYLLD
 VLERSPHRPILQAGLPANTTAVVGSDVELLCKVYSDAQPHIQWLKHIVINGSSFGADGFP
 YVQVLKTADINSSEVEVLRLNVSAEDAGEYTCLAGNSIGLSYQSAWLTVLPEEDPTWTA
 AAPEARYTDGSEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVTV
 DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV
 NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN
 GQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLS
 PGK

SEC. ID. N° 157 HG1021610P1 182571_1-369_nolinker_17939658_233-464_C237S

MRLLLALLGVLLSVPGPPVLSLEASEEVELEPCLAPSLEQQEQELTVALGQPVRLLCCGRA
 ERGGHWHYKEGSRLAPAGRVRGWRGRLEIASFLPEDAGRYLCLARGSMIVLQNLTLITGDS
 LTSSNDDDEDPKSHRDPSNRHSYPQQAPYWTHPQRMKKLHAVPAGNTVKFRCPAAGNPTP
 TIRWLKDGQAFHGENRIGGIRLRHQHWSLVMSVVPVSDRGTYTCLVENAVGSIRYNYLLD
 VLERSPHRPILQAGLPANTTAVVGSDVELLCKVYSDAQPHIQWLKHIVINGSSFGADGFP
 YVQVLKTADINSSEVEVLRLNVSAEDAGEYTCLAGNSIGLSYQSAWLTVLPEEDPTWTA

AAPEARYTDEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVTV
 SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK
 ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ
 PENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
 K

SEC. ID. N° 158 HG1020186P1 13991618_1-159

MESVVPVSDRGTYTCLVENAVGSIRYNYLLDVLERSPHRPILQAGLPANTTAVVGSDVELL
 CKVYSDAQPHIQWLKHIVINGSSFGADGFPYVQVLKTADINSSEVEVLRLNVSAEDAGE
 YTCLAGNSIGLSYQSAWLTVLPEEDPTWTA

SEC. ID. N° 159 HG1020187P1 NP_002002_1-369

MRLLLALLGVLLSVPGPPVLSLEASEEVELEPCLAPSLEQQEQELTVALGQPVRLLCCGRA
 ERGGHWHYKEGSRLAPAGRVRGWRGRLEIASFLPEDAGRYLCLARGSMIVLQNLTLITGDS
 LTSSNDDDEDPKSHRDPSNRHSYPQQAPYWTHPQRMKKLHAVPAGNTVKFRCPAAGNPTP
 TIRWLKDGQAFHGENRIGGIRLRHQHWSLVMSVVPVSDRGTYTCLVENAVGSIRYNYLLD
 VLERSPHRPILQAGLPANTTAVVGSDVELLCKVYSDAQPHIQWLKHIVINGSSFGADGFP
 YVQVLKTADINSSEVEVLRLNVSAEDAGEYTCLAGNSIGLSYQSAWLTVLPEEDPTWTA
 AAPEARYTD

ES 2 336 832 T3

SEC. ID. N° 160 HG1020188P1 31372_1-369

MRLLLALLGVLLSVPGPPVLSLEASEEVELEPCCLAPSLEQQEQELTVALGQPVRLLCCGRA
 ERGGHWYKEGSRLAPAGRVRGWRGRLEIASFLPEDAGRYLCLARGSMIVLQNLTLITGDS
 LTSSNDDEDPKSHRDPSNRHSYPQQAPYWTHPQRMEKKLHAVPAGNTVKFRCPPAAGNPTP
 TIRWLKDGQAFHGENRIGGIRLRHQHWSLVMESVVPSPDRGTYTCLVENAVGSIRYNYLLD
 VLERSPHRPILQAGLPANTTAVVGSDVELLCKVYSDAQPHIQWLKHIVINGSSFGAVGFP
 YVQVLKTADINSSEVEVL YLRNVSAEDAGEYTCLAGNSIGLSYQSAWLTVLPEEDPTWTA
 AAPEARYTD

SEC. ID. N° 161 HG1020189P1 2832350_1-369

MRLLLALLGILLSVPGPPVLSLEASEEVELEPCCLAPSLEQQEQELTVALGQPVRLLCCGRA
 ERGGHWYKEGSRLAPAGRVRGWRGRLEIASFLPEDAGRYLCLARGSMIVLQNLTLITGDS
 LTSSNDDEDPKSHRDPSNRHSYPQQAPYWTHPQRMEKKLHAVPAGNTVKFRCPPAAGNPTP
 TIRWLKDGQAFHGENRIGGIRLRHQHWSLVMESVVPSPDRGTYTCLVENAVGSIRYNYLLD
 VLERSPHRPILQAGLPANTTAVVGSDVELLCKVYSDAQPHIQWLKHIVINGSSFGADGFP
 YVQVLKTADINSSEVEVL YLRNVSAEDAGEYTCLAGNSIGLSYQSAWLTVLPEEDPTWTA
 AAPEARYTD

SEC. ID. N° 162 HG1021616P1 182571_1-364_17939658_233-464_C237S

MRLLLALLGVLLSVPGPPVLSLEASEEVELEPCCLAPSLEQQEQELTVALGQPVRLLCCGRA
 ERGGHWYKEGSRLAPAGRVRGWRGRLEIASFLPEDAGRYLCLARGSMIVLQNLTLITGDS
 LTSSNDDEDPKSHRDPSNRHSYPQQAPYWTHPQRMEKKLHAVPAGNTVKFRCPPAAGNPTP
 TIRWLKDGQAFHGENRIGGIRLRHQHWSLVMESVVPSPDRGTYTCLVENAVGSIRYNYLLD
 VLERSPHRPILQAGLPANTTAVVGSDVELLCKVYSDAQPHIQWLKHIVINGSSFGADGFP
 YVQVLKTADINSSEVEVL YLRNVSAEDAGEYTCLAGNSIGLSYQSAWLTVLPEEDPTWTA
 AAPEEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP
 EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP
 IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY
 KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEC. ID. N° 163 HG1021617P1 182571_1-359_17939658_233-464_C237S

MRLLLALLGVLLSVPGPPVLSLEASEEVELEPCCLAPSLEQQEQELTVALGQPVRLLCCGRA
 ERGGHWYKEGSRLAPAGRVRGWRGRLEIASFLPEDAGRYLCLARGSMIVLQNLTLITGDS
 LTSSNDDEDPKSHRDPSNRHSYPQQAPYWTHPQRMEKKLHAVPAGNTVKFRCPPAAGNPTP
 TIRWLKDGQAFHGENRIGGIRLRHQHWSLVMESVVPSPDRGTYTCLVENAVGSIRYNYLLD
 VLERSPHRPILQAGLPANTTAVVGSDVELLCKVYSDAQPHIQWLKHIVINGSSFGADGFP
 YVQVLKTADINSSEVEVL YLRNVSAEDAGEYTCLAGNSIGLSYQSAWLTVLPEEDPTWTE
 PKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN
 WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT
 SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTP
 VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEC. ID. N° 164 HG1021618P1 182571_1-354_17939658_233-464_C237S

MRLLLALLGVLLSVPGPPVLSLEASEEVELEPCCLAPSLEQQEQELTVALGQPVRLLCCGRA
 ERGGHWYKEGSRLAPAGRVRGWRGRLEIASFLPEDAGRYLCLARGSMIVLQNLTLITGDS
 LTSSNDDEDPKSHRDPSNRHSYPQQAPYWTHPQRMEKKLHAVPAGNTVKFRCPPAAGNPTP
 TIRWLKDGQAFHGENRIGGIRLRHQHWSLVMESVVPSPDRGTYTCLVENAVGSIRYNYLLD
 VLERSPHRPILQAGLPANTTAVVGSDVELLCKVYSDAQPHIQWLKHIVINGSSFGADGFP
 YVQVLKTADINSSEVEVL YLRNVSAEDAGEYTCLAGNSIGLSYQSAWLTVLPEEPPKSSD
 KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG
 VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG
 QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSD
 GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEC. ID. N° 165 HG1021619P1 182571_1-352_17939658_233-464_C237S
 MRLLLALLGVLLSVPGPPVLSLEASEEVELEPCCLAPSLEQQEQELTVALGQPVRLCCGRA
 ERGGHWYKEGSRLAPAGRVRGWRGRLEIASFLPEDAGRYLCLARGSMIVLQNLTLITGDS
 LTSSNDDDEDPKSHRDPSNRHSYPQQAPYWTHPQRMEKKLHAVPAGNTVKFRCPPAAGNPTP
 TIRWLKDGQAFHGENRIGGIRLRHQHWSLVMESVVPVSDRGTYTCLVENAVGSIRYNYLLD
 VLERSPHRPILQAGLPANTTAVVGSDEVLLCKVYSDAQPHIQWLKHIVINGSSFGADGFP
 YVQVLKTADINSSEVEVL YLRNVSAEDAGEYTCLAGNSIGLSYQSAWLTVLPEPKSSDKT
 HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
 VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR
 REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS
 FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEC. ID. N° 166 HG1021620P1 182571_1-351_17939658_233-464_C237S
 MRLLLALLGVLLSVPGPPVLSLEASEEVELEPCCLAPSLEQQEQELTVALGQPVRLCCGRA
 ERGGHWYKEGSRLAPAGRVRGWRGRLEIASFLPEDAGRYLCLARGSMIVLQNLTLITGDS
 LTSSNDDDEDPKSHRDPSNRHSYPQQAPYWTHPQRMEKKLHAVPAGNTVKFRCPPAAGNPTP
 TIRWLKDGQAFHGENRIGGIRLRHQHWSLVMESVVPVSDRGTYTCLVENAVGSIRYNYLLD
 VLERSPHRPILQAGLPANTTAVVGSDEVLLCKVYSDAQPHIQWLKHIVINGSSFGADGFP
 YVQVLKTADINSSEVEVL YLRNVSAEDAGEYTCLAGNSIGLSYQSAWLTVLEPKSSDKTH
 TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV
 HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR
 EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF
 FLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK.

SEC. ID. N° 167 HG1020190P1 NP_056934_1-19
 MWSWKCLLFWAVLVTATLC

SEC. ID. N° 168 HG1020191P1 182571_1-19
 MRLLLALLGVLLSVPGPPV

SEC. ID. N° 169 HG1020192P1 2832350_1-21
 MRLLLALLGILLSVPGPPVLS

SEQ.ID.NO. 170 HG1020118P1 linker_sequence
 GS

SEC. ID. N° 171 HG1020119P1 17939658_233-464_C237S
 EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF
 NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT
 ISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP
 PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEC. ID. N° 172 HG1020120P1 34528298_241-468
 ERKCCVECPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYV
 DGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISK
 KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPMLD
 SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

ES 2 336 832 T3

SEC. ID. N° 173 HG1020121P1 19684073_245-473

ESKYGPPCPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPVTCVVVDVSQEDPEVQFNWY
VDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISK
AKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHREALHNHYTQKSLSLSPGK

SEC. ID. N° 174 HG1020374P1 NP_000133_1-375

MGAPACALALCVAVAIVAGASSES LGTEQRVVGRAAEVPGPEPGQQEQLVFGSGDAVELS
CPPPGGGPMGPTVWVKDGTGLVPSERVLVGPQRLQVLNASHEDSGAYSCRQRLTQRVLCH
FSVRVTDAPSSGDDDEDGEDEAEDTGVDTGAPYWTRPERMDKKLLAVPAANTVRFRCPAAG
NPTPSISWLKNGREFRGEHRIGGIKLRHQWLSVMESVVPDRGNYTCVVENKFGSIRQT
YTLDVLERSPHRPILQAGLPANQTAVLGSDVEFHCKVYSDAQPHIQWLKHVEVNGSKVGP
DGTPYVTVLKTAGANTTDKELEVLSLHNVTFEDAGEYTCLAGNSIGFSHSAWL VVLP AE
EELVEADEAGSVYAG

SEC. ID. N° 175 HG1020375P1 NP_075254_1-310

MGAPACALALCVAVAIVAGASSES LGTEQRVVGRAAEVPGPEPGQQEQLVFGSGDAVELS
CPPPGGGPMGPTVWVKDGTGLVPSERVLVGPQRLQVLNASHEDSGAYSCRQRLTQRVLCH
FSVRVTDAPSSGDDDEDGEDEAEDTGVDTGAPYWTRPERMDKKLLAVPAANTVRFRCPAAG
NPTPSISWLKNGREFRGEHRIGGIKLRHQWLSVMESVVPDRGNYTCVVENKFGSIRQT
YTLDVLERSPHRPILQAGLPANQTAVLGSDVEFHCKVYSDAQPHIQWLKHVEVNGSKVGP
DGTPYVTVLK

SEC. ID. N° 176 HG1021603P1 NP_000133_1-375_GS_17939658_233-464_C237S

MGAPACALALCVAVAIVAGASSES LGTEQRVVGRAAEVPGPEPGQQEQLVFGSGDAVELS
CPPPGGGPMGPTVWVKDGTGLVPSERVLVGPQRLQVLNASHEDSGAYSCRQRLTQRVLCH
FSVRVTDAPSSGDDDEDGEDEAEDTGVDTGAPYWTRPERMDKKLLAVPAANTVRFRCPAAG
NPTPSISWLKNGREFRGEHRIGGIKLRHQWLSVMESVVPDRGNYTCVVENKFGSIRQT
YTLDVLERSPHRPILQAGLPANQTAVLGSDVEFHCKVYSDAQPHIQWLKHVEVNGSKVGP
DGTPYVTVLKTAGANTTDKELEVLSLHNVTFEDAGEYTCLAGNSIGFSHSAWL VVLP AE
EELVEADEAGSVYAGGSEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP
VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA
VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHREALHNHYTQ
KSLSLSPGK

SEC. ID. N° 177 HG1021604P1 NP_000133_1-375_17939658_233-464_C237S

MGAPACALALCVAVAIVAGASSES LGTEQRVVGRAAEVPGPEPGQQEQLVFGSGDAVELS
CPPPGGGPMGPTVWVKDGTGLVPSERVLVGPQRLQVLNASHEDSGAYSCRQRLTQRVLCH
FSVRVTDAPSSGDDDEDGEDEAEDTGVDTGAPYWTRPERMDKKLLAVPAANTVRFRCPAAG
NPTPSISWLKNGREFRGEHRIGGIKLRHQWLSVMESVVPDRGNYTCVVENKFGSIRQT
YTLDVLERSPHRPILQAGLPANQTAVLGSDVEFHCKVYSDAQPHIQWLKHVEVNGSKVGP
DGTPYVTVLKTAGANTTDKELEVLSLHNVTFEDAGEYTCLAGNSIGFSHSAWL VVLP AE
EELVEADEAGSVYAGEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP
CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK
CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHREALHNHYTQKS
LSLSPGK

SEC. ID. N° 178 HG1021605P1 NP_000133_1-371_17939658_233-464_C237S
 MGAPACALALCVAVAIVAGASSES LGTEQ RVVGRAAEVPGPEPGQQEQLVFGSGDAVELS
 CPPPGGGPMGPTVWVKDGTGLVPSERVLVGPQRLQVLNASHEDSGAYSCRQRLTQRVLCH
 5 FSVRVTDAPSSGDDDEDGEDEAEDTGVDTGAPYWTRPERMDKKLLAVPAANTVRFRCPAAG
 NPTPSISWLKNGREFRGEHRIGGIKLRHQQWSLVMESVVPDRGNYTCVVENKFGSIRQT
 YTLDVRLERSPHRPILQAGLPANQTAVLGSDVEFHCKVYSDAQPHIQWLKHVEVNGSKVGP
 DGTPYVTVLKTAGANTTDKELEVLSLHNVT FEDAGEYTCLAGNSIGFSHSAWLVLPAE
 10 EELVEADEAGSEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV
 DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP
 APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN
 GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEC. ID. N° 179 HG1021606P1 NP_000133_1-367_17939658_233-464_C237S
 MGAPACALALCVAVAIVAGASSES LGTEQ RVVGRAAEVPGPEPGQQEQLVFGSGDAVELS
 20 CPPPGGGPMGPTVWVKDGTGLVPSERVLVGPQRLQVLNASHEDSGAYSCRQRLTQRVLCH
 FSVRVTDAPSSGDDDEDGEDEAEDTGVDTGAPYWTRPERMDKKLLAVPAANTVRFRCPAAG
 NPTPSISWLKNGREFRGEHRIGGIKLRHQQWSLVMESVVPDRGNYTCVVENKFGSIRQT
 YTLDVRLERSPHRPILQAGLPANQTAVLGSDVEFHCKVYSDAQPHIQWLKHVEVNGSKVGP
 25 DGTPYVTVLKTAGANTTDKELEVLSLHNVT FEDAGEYTCLAGNSIGFSHSAWLVLPAE
 EELVEADEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH
 EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL
 APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE
 NNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEC. ID. N° 180 HG1021607P1 NP_000133_1-366_17939658_233-464_C237S
 MGAPACALALCVAVAIVAGASSES LGTEQ RVVGRAAEVPGPEPGQQEQLVFGSGDAVELS
 35 CPPPGGGPMGPTVWVKDGTGLVPSERVLVGPQRLQVLNASHEDSGAYSCRQRLTQRVLCH
 FSVRVTDAPSSGDDDEDGEDEAEDTGVDTGAPYWTRPERMDKKLLAVPAANTVRFRCPAAG
 NPTPSISWLKNGREFRGEHRIGGIKLRHQQWSLVMESVVPDRGNYTCVVENKFGSIRQT
 YTLDVRLERSPHRPILQAGLPANQTAVLGSDVEFHCKVYSDAQPHIQWLKHVEVNGSKVGP
 40 DGTPYVTVLKTAGANTTDKELEVLSLHNVT FEDAGEYTCLAGNSIGFSHSAWLVLPAE
 EELVEAEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH
 DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP
 APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE
 NYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEC. ID. N° 181 HG1021608P1 NP_000133_1-361_17939658_233-464_C237S
 MGAPACALALCVAVAIVAGASSES LGTEQ RVVGRAAEVPGPEPGQQEQLVFGSGDAVELS
 50 CPPPGGGPMGPTVWVKDGTGLVPSERVLVGPQRLQVLNASHEDSGAYSCRQRLTQRVLCH
 FSVRVTDAPSSGDDDEDGEDEAEDTGVDTGAPYWTRPERMDKKLLAVPAANTVRFRCPAAG
 NPTPSISWLKNGREFRGEHRIGGIKLRHQQWSLVMESVVPDRGNYTCVVENKFGSIRQT
 YTLDVRLERSPHRPILQAGLPANQTAVLGSDVEFHCKVYSDAQPHIQWLKHVEVNGSKVGP
 55 DGTPYVTVLKTAGANTTDKELEVLSLHNVT FEDAGEYTCLAGNSIGFSHSAWLVLPAE
 EEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK
 FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK
 TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT
 PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

ES 2 336 832 T3

SEC. ID. N° 182 HG1021609P1 NP_000133_1-355_17939658_233-464_C237S
 MGAPACALALCVAVAIVAGASSES LGTEQ RVVGR AA EVPGPEPGQEQ LVFGSGDAVELS
 C PPPGGGPMGPTVWVKDGTGLVPSERVLVGPQRLQVLNASHEDSGAYSCRQRLTQRVLCH
 5 FSVRVTDAPSSGDDDEDGEDEAEDTGVD TGAPYWTRPERMDKKLLAVPAANTVRFRCPAAG
 NPTPSISWLKNGREFRGEHRIGGIKLRHQQWSLVME SVVP SDRGNYTCVVENKFGSIRQT
 YTL DVLERSPHRPILQAGLPANQTAVLGSDVEFHCKVYSDAQPHIQWLKHVEVNGSKVGP
 DGT PYVTVLKTAGANTTDKELEVL SLHNVT FEDAGEYTCLAGNSIGFSHHS AWLVEPKSS
 10 DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
 GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK
 GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDS
 DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEC. ID. N° 183 HG1021621N1 NP_056934_1-374
 ATGTGGAGCTGGAAGTGCCTCCTCTTCTGGGCTGTGCTGGTCACAGCCACACTCTGCACC
 GCTAGGCCGTCCCCGACCTTGCTGAACAAGCCAGCCCTGGGGAGCCCTGTGGAAGTG
 20 GAGTCCTTCTGGTCCACCCCGGTGACCTGCTGCAGCTTCGCTGTGGCTGCGGGACGAT
 GTGCAGAGCATCAACTGGCTGCGGGACGGGGTGCA GCTGGCGGAAAGCAACCGCACCCGC
 ATCACAGGGGAGGAGGTGGAGGTGCAGGACTCCGTGCGCGCAGACTCCGGCCTCTATGCT
 TCGGTAACCAGCAGCCCTCGGGCAGTGACACCACCTACTTCTCCGTCAATGTTTCAGAT
 GCTCTCCCCTCCTCGGAGGATGATGATGATGATGACTCCTCTTCAGAGGAGAAAGAA
 25 ACAGATAACACCAAACCAAACCCCGTAGCTCCATATTGGACATCCCCAGAAAAGATGGAA
 AAGAAATTGCATGCAGTGCCGGCTGCCAAGACAGTGAAGTTCAAATGCCCTTCCAGTGGG
 ACCCCAAACCCACACTGCGCTGGTTGAAAAATGGCAAAGAATTCAAACCTGACCACAGA
 ATTGGAGGCTACAAGGTCCGTTATGCCACCTGGAGCATCATAATGGACTCTGTGGTGCCC

TCTGACAAGGGCAACTACACCTGCATTGTGGAGAATGAGTACGGCAGCATCAACCACACA
 TACCAGCTGGATGTCGTGGAGCGGTCCCCTACCGGCCCATCCTGCAAGCAGGGTTGCC
 35 GCCAACA AAAACAGTGGCCCTGGGTAGCAACGTGGAGTTCATGTGTAAGGTGTACAGTGAC
 CCGCAGCCGCACATCCAGTGGCTAAAGCACATCGAGGTGAATGGGAGCAAGATTGGCCCA
 GACAACCTGCCTTATGTCCAGATCTTGAAGACTGCTGGAGTTAATACCACCGACAAAGAG
 ATGGAGGTGCTTCACTTAAGAAATGTCTCCTTTGAGGACGCAGGGGAGTATACGTGCTTG
 GCGGGTAACTCTATCGGACTCTCCCATCACTCTGCATGGTTGACCGTTCTGGAAGCCCTG
 40 GAAGAGAGGCCCGCAGTGATGACCTCGCCCCTGTACCTGGAG

SEC. ID. N° 184 HG1021622N1 FGFR1IIIb_1-374_17939658_233-464_C237S

ATGTGGAGCTGGAAGTGCCTCCTCTTCTGGGCTGTGCTGGTCACAGCCACACTCTGCACC
 GCTAGGCCGTCCCCGACCTTGCCTGAACAAGCCAGCCCTGGGGAGCCCCTGTGGAAGTG
 5 GAGTCCTTCCTGGTCCACCCCGGTGACCTGCTGCAGCTTCGCTGTCGGCTGCGGGACGAT
 GTGCAGAGCATCAACTGGCTGCGGGACGGGGTGCAGCTGGCGGAAAGCAACCGCACCCGC
 ATCACAGGGGAGGAGGTGGAGGTGCAGGACTCCGTGCCCGCAGACTCCGGCCTCTATGCT
 TCGTAACCAGCAGCCCCCTCGGGCAGTGACACCACCTACTTCTCCGTCAATGTTTCAGAT
 10 GCTCTCCCCTCCTCGGAGGATGATGATGATGATGATGACTCCTCTTCAGAGGAGAAAGAA
 ACAGATAACACCAAACCAAACCCCGTAGCTCCATATTGGACATCCCCAGAAAAGATGGAA
 AAGAAATTGCATGCAGTGCCGGCTGCCAAGACAGTGAAAGTTCAAATGCCCTTCCAGTGGG
 ACCCCAAACCCACACTGCGCTGGTTGAAAAATGGCAAAGAATTCAAACCTGACCACAGA
 15 ATTGGAGGCTACAAGGTCCGTTATGCCACCTGGAGCATCATAATGGACTCTGTGGTGCCC
 TCTGACAAGGGCAACTACACCTGCATTGTGGAGAATGAGTACGGCAGCATCAACCACACA
 TACCAGCTGGATGTCGTGGAGCGGTCCCCTACCCGGCCCATCCTGCAAGCAGGGTTGCC
 GCCAACAAAACAGTGGCCCTGGGTAGCAACGTGGAGTTCATGTGTAAGGTGTACAGTGAC
 CCGCAGCCGCACATCCAGTGGCTAAAGCACATCGAGGTGAATGGGAGCAAGATTGGCCCA
 20 GACAACCTGCCTTATGTCCAGATCTTGAAGACTGCTGGAGTTAATACCACCGACAAAGAG
 ATGGAGGTGCTTCACTTAAGAAATGTCTCCTTTGAGGACGCAGGGGAGTATACGTGCTTG
 GCGGGTAACTCTATCGGACTCTCCCATCACTCTGCATGGTTGACCGTTCTGGAAGCCCTG
 GAAGAGAGGCCCGCAGTGATGACCTCGCCCCTGTACCTGGAGGAGCCCAAATCTTctGAC
 25 AAAACTCACACATGCCACCGTGCCACGACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTC
 CTCTTCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGC
 GTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGC
 GTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGT
 GTGGTCAGCGTCTCACCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGC
 30 AAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGGCCAAAGGG
 CAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAAC
 CAGGTACGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGG
 GAGAGCAATGGGCAGCCGGAACAACACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGAC
 35 GGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCCTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAAC
 GTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTC
 TCCCTGTCTCCGGGTAAA

SEC. ID. N° 185 HG1021623N1 FGFR1IIIb_1-370_17939658_233-464_C237S

ATGTGGAGCTGGAAGTGCCTCCTCTTCTGGGCTGTGCTGGTCACAGCCACACTCTGCACC
 GCTAGGCCGTCCCCGACCTTGCCTGAACAAGCCAGCCCTGGGGAGCCCCTGTGGAAGTG
 45 GAGTCCTTCCTGGTCCACCCCGGTGACCTGCTGCAGCTTCGCTGTCGGCTGCGGGACGAT
 GTGCAGAGCATCAACTGGCTGCGGGACGGGGTGCAGCTGGCGGAAAGCAACCGCACCCGC
 ATCACAGGGGAGGAGGTGGAGGTGCAGGACTCCGTGCCCGCAGACTCCGGCCTCTATGCT
 TCGTAACCAGCAGCCCCCTCGGGCAGTGACACCACCTACTTCTCCGTCAATGTTTCAGAT
 GCTCTCCCCTCCTCGGAGGATGATGATGATGATGATGACTCCTCTTCAGAGGAGAAAGAA
 50 ACAGATAACACCAAACCAAACCCCGTAGCTCCATATTGGACATCCCCAGAAAAGATGGAA
 AAGAAATTGCATGCAGTGCCGGCTGCCAAGACAGTGAAAGTTCAAATGCCCTTCCAGTGGG
 ACCCCAAACCCACACTGCGCTGGTTGAAAAATGGCAAAGAATTCAAACCTGACCACAGA
 ATTGGAGGCTACAAGGTCCGTTATGCCACCTGGAGCATCATAATGGACTCTGTGGTGCCC
 TCTGACAAGGGCAACTACACCTGCATTGTGGAGAATGAGTACGGCAGCATCAACCACACA
 55 TACCAGCTGGATGTCGTGGAGCGGTCCCCTACCCGGCCCATCCTGCAAGCAGGGTTGCC
 GCCAACAAAACAGTGGCCCTGGGTAGCAACGTGGAGTTCATGTGTAAGGTGTACAGTGAC
 CCGCAGCCGCACATCCAGTGGCTAAAGCACATCGAGGTGAATGGGAGCAAGATTGGCCCA
 GACAACCTGCCTTATGTCCAGATCTTGAAGACTGCTGGAGTTAATACCACCGACAAAGAG
 60 ATGGAGGTGCTTCACTTAAGAAATGTCTCCTTTGAGGACGCAGGGGAGTATACGTGCTTG
 GCGGGTAACTCTATCGGACTCTCCCATCACTCTGCATGGTTGACCGTTCTGGAAGCCCTG

ES 2 336 832 T3

GAAGAGAGGCCGGCAGTGATGACCTCGCCCGAGGCCAAATCTtctGACAAAACCTCACACA
 TGGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCA
 AAACCCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGAC
 5 GTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCAT
 AATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTC
 CTCACCGTCTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAAC
 AAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAA
 10 CCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTTCAGCCTG
 ACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGG
 CAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGTCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTC
 CTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGC
 TCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCG
 15 GGTAAA

SEC. ID. N° 186 HG1021624N1 FGFR1IIIb_1-366_17939658_233-464_C237S
 ATGTGGAGCTGGAAGTGCCTCCTCTTCTGGGCTGTGCTGGTCACAGCCACACTCTGCACC
 20 GCTAGGCCGTCCCCGACCTTGCCCTGAACAAGCCCAGCCCTGGGGAGCCCCTGTGGAAGTG
 GAGTCCTTCTGGTCCACCCCGGTGACCTGCTGCAGCTTCGCTGTGGCTGCGGGACGAT
 GTGCAGAGCATCAACTGGCTGCGGGACGGGGTGCAGCTGGCGGAAAGCAACCGCACCCGC
 ATCACAGGGGAGGAGGTGGAGGTGCAGGACTCCGTGCCCGCAGACTCCGGCCTCTATGCT
 25 TGGCTAACCAGCAGCCCCCTCGGGCAGTGACACCACCTACTTCTCCGTCAATGTTTCAGAT
 GCTCTCCCCTCCTCGGAGGATGATGATGATGATGACTCCTCTTCAGAGGAGAAAGAA
 ACAGATAACACCAAACCAAACCCCGTAGCTCCATATTGGACATCCCCAGAAAAGATGGAA
 AAGAAATTGCATGCAGTGCCGGCTGCCAAGACAGTGAAGTTCAAATGCCCTTCCAGTGGG
 30 ACCCAAACCCACACTGCGCTGGTTGAAAAATGGCAAAGAATTCAAACCTGACCACAGA
 ATTGGAGGCTACAAGGTCCGTTATGCCACCTGGAGCATCATAATGGACTCTGTGGTGGCC
 TCTGACAAGGGCAACTACACCTGCATTGTGGAGAATGAGTACGGCAGCATCAACCACACA
 TACCAGCTGGATGTGCTGGAGCGGTCCCCTCACCGGCCCATCCTGCAAGCAGGGTTGCC
 35 GCCAACAAAACAGTGGCCCTGGGTAGCAACGTGGAGTTCATGTGTAAGGTGTACAGTGAC
 CCGCAGCCGCACATCCAGTGGCTAAAGCACATCGAGGTGAATGGGAGCAAGATTGGCCCA
 GACAACCTGCCTTATGTCCAGATCTTGAAGACTGCTGGAGTTAATACCACCGACAAAGAG
 ATGGAGGTGCTTCACTTAAGAAATGTCTCCTTTGAGGACGCAGGGGAGTATACGTGCTTG
 GCGGGTAACTCTATCGGACTCTCCCATCACTCTGCATGGTTGACCGTTCTGGAAGCCCTG
 40 GAAGAGAGGCCGGCAGTGAGGCCCAAATCTtctGACAAAACCTCACACATGCCCACCGTGC
 CCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCCAAGGAC
 ACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAA
 GACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA
 AAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTACCGTCTCTG
 45 CACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCA
 GCCCCCATCGAGAAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCAAGGTGTAC
 ACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTTCAGCCTGACCTGCCTGGTC
 AAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAAC
 50 AACTACAAGACCACGCCTCCCGTGTCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAG
 CTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCAT
 GAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

ES 2 336 832 T3

SEC. ID. N° 187 HG1021625N1 FGFR1IIIb_1-365_17939658_233-464_C237S
 ATGTGGAGCTGGAAGTGCCTCCTCTTCTGGGCTGTGCTGGTCACAGCCACACTCTGCACC
 GCTAGGCCGTCCCCGACCTTGCTGAACAAGCCAGCCCTGGGGAGCCCCTGTGGAAGTG
 5 GAGTCCTTCCTGGTCCACCCCGGTGACCTGCTGCAGCTTCGCTGTCGGCTGCGGGACGAT
 GTGCAGAGCATCÀACTGGCTGCGGGACGGGGTGACGCTGGCGGAAAGCAACCGCACCCGC
 ATCACAGGGGAGGAGGTGGAGGTGCAGGACTCCGTGCCCCGAGACTCCGGCCTCTATGCT
 TCGTAACCAGCAGCCCCTCGGGCAGTGACACCACCTACTTCTCCGTCAATGTTTCAGAT
 10 GCTCTCCCCTCCTCGGAGGATGATGATGATGATGATGACTCCTCTTCAGAGGAGAAAGAA
 ACAGATAACACCAAACCAAACCCCGTAGCTCCATATTGGACATCCCCAGAAAAGATGGAA
 AAGAAATTGCATGCAGTGCCGGCTGCCAAGACAGTGAAGTTCAAATGCCCTTCCAGTGGG
 ACCCAAACCCACACTGCGCTGGTTGAAAAATGGCAAAGAATTCAAACCTGACCACAGA
 ATTGGAGGCTACAAGGTCCGTTATGCCACCTGGAGCATCATAATGGACTCTGTGGTGCCC
 15 TCTGACAAGGGCAACTACACCTGCATTGTGGAGAATGAGTACGGCAGCATCAACCACACA
 TACCAGCTGGATGTCGTGGAGCGGTCCCCTACCGGCCCATCCTGCAAGCAGGGTTGCC
 CCAAACAAAACAGTGGCCCTGGGTAGCAACGTGGAGTTCATGTGTAAGGTGTACAGTGAC

CCGCAGCCGCACATCCAGTGGCTAAAGCACATCGAGGTGAATGGGAGCAAGATTGGCCCA
 25 GACAACCTGCCTTATGTCCAGATCTTGAAGACTGCTGGAGTTAATACCACCGACAAAGAG
 ATGGAGGTGCTTCACTTAAGAAATGTCTCCTTTGAGGACGCAGGGGAGTATACGTGCTTG
 GCGGGTAACTCTATCGGACTCTCCCATCACTCTGCATGGTTGACCGTTCTGGAAGCCCTG
 GAAGAGAGGCCCGGCAGAGCCCAAATCTTctGACAAAACCTCACACATGCCCCACGTGCCCA
 30 GCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCAAACCCAAGGACACC
 CTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGAC
 CCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAG
 CCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCTGCAC
 35 CAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCC
 CCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACC
 CTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAA
 GGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAAAC
 TACAAGACCACGCCTCCCCTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTC
 40 ACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAG
 GCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

ES 2 336 832 T3

SEC. ID. N° 188 HG1021626N1 FGFR1IIIb_1-360_17939658_233-464_C237S
 ATGTGGAGCTGGAAGTGCCTCCTCTTCTGGGCTGTGCTGGTCACAGCCACACTCTGCACC
 GCTAGGCCGTCCCCGACCTTGCCTGAACAAGCCCAGCCCTGGGGAGCCCCTGTGGAAGTG
 5 GAGTCCTTCTCGGTCCACCCCGGTGACCTGCTGCAGCTTCGCTGTCGGCTGCGGGACGAT
 GTGCAGAGCATCAACTGGCTGCGGGACGGGGTGCAGCTGGCGGAAAGCAACCGCACCCGC
 ATCACAGGGGAGGAGGTGGAGGTGCAGGACTCCGTGCCCCGAGACTCCGGCCTCTATGCT
 TGCCTAACAGCAGCCCCCTCGGGCAGTGACACCACCTACTTCTCCGTCAATGTTTCAGAT
 10 GCTCTCCCCCTCCTCGGAGGATGATGATGATGATGATGACTCCTCTTCAGAGGAGAAAGAA
 ACAGATAACACCAAACCAAACCCCGTAGCTCCATATTGGACATCCCCAGAAAAGATGGAA
 AAGAAATTGCATGCAGTGCCGGCTGCCAAGACAGTGAAGTTCAAATGCCCTTCCAGTGGG
 ACCCCAAACCCCACTGCGCTGGTTGAAAAATGGCAAAGAATTCAAACCTGACCACAGA
 ATTGGAGGCTACAAGGTCCGTTATGCCACCTGGAGCATCATAATGGACTCTGTGGTGCCC
 15 TCTGACAAGGGCAACTACACCTGCATTGTGGAGAATGAGTACGGCAGCATCAACCACACA
 TACCAGCTGGATGTCGTGGAGCGGTCCCTCACCGGCCCATCCTGCAAGCAGGGTTGCC
 GCCAACAAAACAGTGGCCCTGGGTAGCAACGTGGAGTTCATGTGTAAGGTGTACAGTGAC
 CCGCAGCCGCACATCCAGTGGCTAAAGCACATCGAGGTGAATGGGAGCAAGATTGGCCCA
 20 GACAACCTGCCTTATGTCCAGATCTTGAAGACTGCTGGAGTTAATACCACCGACAAAGAG
 ATGGAGGTGCTTCACTTAAGAAATGTCTCCTTTGAGGACGCAGGGGAGTATACGTGCTTG
 GCGGGTAACTCTATCGGACTCTCCCATCACTCTGCATGGTTGACCGTTCTGGAAGCCCTG
 GAGCCCAAATCTTctGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTC
 CTGGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCCAAGGACACCTCATGATCTCC
 25 CGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCTGAGGTCAAG
 TTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAG
 CAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTG
 AATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAA
 30 ACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCC
 CGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGACCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCC
 AGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACG
 CCTCCCGTGCTGGAATCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAG
 35 AGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC
 CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

SEC. ID. N° 189 HG1021627N1 FGFR1IIIb_1-355_17939658_233-464_C237S
 ATGTGGAGCTGGAAGTGCCTCCTCTTCTGGGCTGTGCTGGTCACAGCCACACTCTGCACC
 GCTAGGCCGTCCCCGACCTTGCCTGAACAAGCCCAGCCCTGGGGAGCCCCTGTGGAAGTG
 45 GAGTCCTTCTGGTCCACCCCGGTGACCTGCTGCAGCTTCGCTGTCGGCTGCGGGACGAT
 GTGCAGAGCATCAACTGGCTGCGGGACGGGGTGCAGCTGGCGGAAAGCAACCGCACCCGC
 ATCACAGGGGAGGAGGTGGAGGTGCAGGACTCCGTGCCCCGAGACTCCGGCCTCTATGCT
 TGCCTAACAGCAGCCCCCTCGGGCAGTGACACCACCTACTTCTCCGTCAATGTTTCAGAT
 GCTCTCCCCCTCCTCGGAGGATGATGATGATGATGATGACTCCTCTTCAGAGGAGAAAGAA
 50 ACAGATAACACCAAACCAAACCCCGTAGCTCCATATTGGACATCCCCAGAAAAGATGGAA
 AAGAAATTGCATGCAGTGCCGGCTGCCAAGACAGTGAAGTTCAAATGCCCTTCCAGTGGG
 ACCCCAAACCCCACTGCGCTGGTTGAAAAATGGCAAAGAATTCAAACCTGACCACAGA
 ATTGGAGGCTACAAGGTCCGTTATGCCACCTGGAGCATCATAATGGACTCTGTGGTGCCC

TCTGACAAGGGCAACTACACCTGCATTGTGGAGAATGAGTACGGCAGCATCAACCACACCA
TACCAGCTGGATGTCGTGGAGCGGTCCCCTCACCGGCCCATCCTGCAAGCAGGGTTGCC
GCCAACAAAACAGTGGCCCTGGGTAGCAACGTGGA^gTTTCATGTGTAAAGGTGTACAGTGAC
CCGCAGCCGCACATCCAGTGGCTAAAGCACATCGAGGTGAATGGGAGCAAGATTGGCCCA
GACAACTGCCTTATGTCCAGATCTTGAAGACTGCTGGAGTTAATACCACCGACAAAGAG
ATGGAGGTGCTTCACTTAAGAAATGTCTCCTTTGAGGACGCAGGGGAGTATACGTGCTTG
GCGGGTAACTCTATCGGACTCTCCCATCACTCTGCATGGTTGACCGAGCCCAAATCT^{tct}
GACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTC
TTCCTCTTCCCCCAAACCCAAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACA
TGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGAC
GGCGTGAGGTTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTAC
CGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAG
TGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAA
GGGCAGCCCCGAGAACACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAG
AACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAG
TGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCC
GACGGTCTCTTCTTCTCTACGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGG
AACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGC
CTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

SEC. ID. N° 190 HG1021628N1 P22607_1-375

ATGGGCGCCCCCTGCCTGCGCCCTCGCGCTCTGCGTGGCCGTGGCCATCGTGGCCGGGCGCC
TCCTCGGAGTCCTTGGGGACGGAGCAGCGCGTCTGTTGGGCGAGCGGCAGAAGTCCCGGGC
CCAGAGCCCCGGCCAGCAGGAGCAGTTGGTCTTCGGCAGCGGGGATGCTGTGGAGCTGAGC
TGTCCCCCGCCCCGGGGGTGGTCCCATGGGGCCCACTGTCTGGGTCAAGGATGGCACAGGG
CTGGTGCCCTCGGAGCGTGTCTGGTGGGGCCCCAGCGGCTGCAGGTGCTGAATGCCTCC
CACGAGGACTCCGGGGCCTACAGCTGCCGGCAGCGGCTCACGCAGCGCGTACTGTGCCAC
TTCAGTGTGCGGGTGACAGACGCTCCATCCTCGGGAGATGACGAAGACGGGGAGGACGAG
GCTGAGGACACAGGTGTGGACACAGGGGGCCCCTTACTGGACACGGCCCAGCGGATGGAC
AAGAAGCTGCTGGCCGTGCCGGCCGCCAACACCGTCCGCTTCCGCTGCCAGCCGCTGGC
AACCCCACTCCCTCCATCTCCTGGCTGAAGAACGGCAGGGAGTTCCGCGGGCAGCACCCG
ATTGGAGGCATCAAGCTGCGGCATCAGCAGTGGAGCCTGGTCATGGAAAGCGTGGTGCC
TCGGACCGCGGCAACTACACCTGCGTCTGTGGAGAAACAAGTTTGGCAGCATCCGGCAGACG
TACACGCTGGACGTGCTGGAGCGCTCCCCGCACCGGCCCATCCTGCAGGCGGGGCTGCCG
GCCAACCAAGACGGCGGTGCTGGGCAGCGACGTGGAGTTCCTACTGCAAGGTGTACAGTGAC
GCACAGCCCCACATCCAGTGGCTCAAGCACGTGGAGGTGAACGGCAGCAAGGTGGGGCCC
GACGGCACACCCCTACGTTACCGTGCTCAAGACGGCGGGCGCTAACACCACCGACAAGGAG
CTAGAGGTTCTCTCCTTGACACAGTCACCTTTGAGGACGCCGGGGAGTACACCTGCCTG
GCGGGCAATTCTATTGGGTTTTCTCATCACTTGTGCGTGGCTGGTGGTGCTGCCAGCCGAG
GAGGAGCTGGTGGAGGCTGACGAGGCGGGGCAGTGTGTATGCAGGC

ES 2 336 832 T3

SEC. ID. N° 191 HG1021629N1 P22607_1-375_17939658_233-464_C237S

ATGGGCGCCCCTGCCTGCGCCCTCGCGCTCTGCGTGGCCGTGGCCATCGTGGCCGGCGCC
 TCCTCGGAGTCCTTGGGGACGGAGCAGCGCTCGTGGGGCGAGCGGCAGAAAGTCCCGGGC
 CCAGAGCCCGGCCAGCAGGAGCAGTTGGTCTTCGGCAGCGGGGATGCTGTGGAGCTGAGC
 TGTCCCCCGCCCGGGGGTGGTCCCATGGGGCCCACTGTCTGGGTCAAGGATGGCACAGGG
 CTGGTGGCCTCGGAGCGTGTCTGGTGGGGCCCCAGCGGCTGCAGGTGCTGAATGCCTCC
 CACGAGGACTCCGGGGCCTACAGCTGCCGGCAGCGGCTCACGCAGCGCGTACTGTGCCAC
 TTCAGTGTGCGGGTGACAGACGCTCCATCCTCGGGAGATGACGAAGACGGGGAGGACGAG
 GCTGAGGACACAGGTGTGGACACAGGGGCCCCCTTACTGGACACGGCCCCGAGCGGATGGAC
 AAGAAGCTGCTGGCCGTGCCGGCCGCCAACACCGTCCGCTTCCGCTGCCCAGCCGCTGGC
 AACCCCACTCCCTCCATCTCCTGGCTGAAGAACGGCAGGGAGTTCCGCGGCGAGCACCGC
 ATTGGAGGCATCAAGCTGCGGCATCAGCAGTGGAGCCTGGTCATGGAAAGCGTGGTGCCC
 TCGGACCGCGGCAACTACACCTGCGTCTGAGGAGAACAAAGTTTGGCAGCATCCGGCAGACG
 TACACGCTGGACGTGCTGGAGCGCTCCCCGCACCGGCCCATCCTGCAGGCGGGGCTGCCG
 GCCAACGAGACGGCGGTGCTGGGCAGCGACGTGGAGTTCCACTGCAAGGTGTACAGTGAC
 GCACAGCCCCACATCCAGTGGCTCAAGCAGTGGAGGTGAACGGCAGCAAGGTGGGCCCCG
 GACGGCACACCCTACGTTACCGTGGCTCAAGACGGCGGGCGCTAACACCACCGACAAGGAG
 CTAGAGGTTCTCTCCTTGACAAACGTACCTTTGAGGACGCCGGGGAGTACACCTGCCTG
 GCGGGCAATTCTATTGGGTTTTCTCATCACTCTGCGTGGCTGGTGGTGTGCCAGCCGAG
 GAGGAGCTGGTGGAGGCTGACGAGGCGGGCAGTGTGTATGCAGGCGAGCCCAAATCTtct

GACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTC
 TTCCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACA
 TGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGAC
 GCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTAC
 CGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCTGCACCAAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAG
 TGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGGCCAAA
 GGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAG
 AACGAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAG
 TGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCC
 GACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGG
 AACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGAGAAGAGC
 CTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

ES 2 336 832 T3

SEC. ID. N° 192 HG1021630N1 P22607_1-371_17939658_233-464_C237S

ATGGGCGCCCTGCCTGCGCCCTCGCGCTCTGCGTGGCCGTGGCCATCGTGGCCGGCGCC
 TCCTCGGAGTCCTTGGGGACGGAGCAGCGCGTCTGTTGGGCGAGCGGCAGAAGTCCCGGGC
 CCAGAGCCCGGCCAGCAGGAGCAGTTGGTCTTCGGCAGCGGGGATGCTGTGGAGCTGAGC
 TGTCCCCCGCCCGGGGGTGGTCCCATGGGGCCCCACTGTCTGGGTCAAGGATGGCACAGGG
 CTGGTGCCCTCGGAGCGTGTCTGTGGGGCCCCAGCGGCTGCAGGTGCTGAATGCCTCC
 CACGAGGACTCCGGGGCCTACAGCTGCCGGCAGCGGCTCACGCAGCGCGTACTGTGCCAC
 TTCAGTGTGCGGGTGACAGACGCTCCATCCTCGGGAGATGACGAAGACGGGGAGGACGAG
 GCTGAGGACACAGGTGTGGACACAGGGGCCCCCTTACTGGACACGGCCCCGAGCGGATGGAC
 AAGAAGCTGCTGGCCGTGCCGGCCGCCAACACCGTCCGCTTCCGCTGCCAGCCGCTGGC
 AACCCCACTCCCTCCATCTCCTGGCTGAAGAACGGCAGGGAGTTCCGCGGCGAGCACCGC
 ATTGGAGGCATCAAGCTGCGGCATCAGCAGTGGAGCCTGGTCATGGAAAGCGTGGTGCCC
 TCGGACCGCGGCAACTACACCTGCGTCTGGAGAACAAAGTTTGGCAGCATCCGGCAGACG
 TACACGCTGGACGTGCTGGAGCGCTCCCCGCACCGGCCCATCCTGCAGGCGGGGCTGCCG
 GCCAACCCAGACGGCGGTGCTGGGCAGCGACGTGGAGTTCCACTGCAAGGTGTACAGTGAC
 GCACAGCCCCACATCCAGTGGCTCAAGCACGTGGAGGTGAACGGCAGCAAGGTGGGCCCG
 GACGGCACACCCCTACGTTACCGTGCTCAAGACGGCGGGCGCTAACACCACCGACAAGGAG
 CTAGAGGTTCTCTCCTTGACAACGTCACCTTTGAGGACGCCGGGGAGTACACCTGCCTG
 GCGGGCAATTCTATTGGGTTTTCTCATCACTCTGCGTGGCTGGTGGTGTGCCAGCCGAG
 GAGGAGCTGGTGGAGGCTGACGAGGCGGGCAGTGAGCCCAAATCTTACAAAACTCAC
 ACATGCCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCC
 CCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTG
 GACGTGAGCCACGAAGACCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTG
 CATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGC
 GTCCTCACCGTCTGCAACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCC
 AACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGA
 GAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTCAGC
 CTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAT
 GGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTC
 TTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCA
 TGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCT
 CCGGGTAAA

SEC. ID. N° 193 HG1021631N1 P22607_1-367_17939658_233-464_C237S

ATGGGCGCCCTGCCTGCGCCCTCGCGCTCTGCGTGGCCGTGGCCATCGTGGCCGGCGCC
 TCCTCGGAGTCCTTGGGGACGGAGCAGCGCGTCTGTTGGGCGAGCGGCAGAAGTCCCGGGC
 CCAGAGCCCGGCCAGCAGGAGCAGTTGGTCTTCGGCAGCGGGGATGCTGTGGAGCTGAGC
 TGTCCCCCGCCCGGGGGTGGTCCCATGGGGCCCCACTGTCTGGGTCAAGGATGGCACAGGG
 CTGGTGCCCTCGGAGCGTGTCTGGTGGGGCCCCAGCGGCTGCAGGTGCTGAATGCCTCC
 CACGAGGACTCCGGGGCCTACAGCTGCCGGCAGCGGCTCACGCAGCGCGTACTGTGCCAC
 TTCAGTGTGCGGGTGACAGACGCTCCATCCTCGGGAGATGACGAAGACGGGGAGGACGAG
 GCTGAGGACACAGGTGTGGACACAGGGGCCCCCTTACTGGACACGGCCCCGAGCGGATGGAC
 AAGAAGCTGCTGGCCGTGCCGGCCGCCAACACCGTCCGCTTCCGCTGCCAGCCGCTGGC
 AACCCCACTCCCTCCATCTCCTGGCTGAAGAACGGCAGGGAGTTCCGCGGCGAGCACCGC
 ATTGGAGGCATCAAGCTGCGGCATCAGCAGTGGAGCCTGGTCATGGAAAGCGTGGTGCCC
 TCGGACCGCGGCAACTACACCTGCGTCTGGAGAACAAAGTTTGGCAGCATCCGGCAGACG
 TACACGCTGGACGTGCTGGAGCGCTCCCCGCACCGGCCCATCCTGCAGGCGGGGCTGCCG
 GCCAACCCAGACGGCGGTGCTGGGCAGCGACGTGGAGTTCCACTGCAAGGTGTACAGTGAC

SEC. ID. Nº 194 HG1021632N1 P22607_1-366_17939658_233-464_C237S
ATGGGCGCCCCCTGCCTGCGCCCTCGCGCTTCGCTGGCCGTGGCCATCGTGGCCGGCGCC
TCCTCGGAGTCCTTGGGGACGGAGCAGCGCTCGTGGGGCGAGCGGCAGAAGTCCCGGGC
CCAGAGCCCCGGCCAGCAGGAGCAGTTGGTCTTCGGCAGCGGGGATGCTGTGGAGCTGAGC
TGTCCCCCGCCCGGGGGTGGTCCCATGGGGCCCCACTGTCTGGGTCAAGGATGGCACAGGG
CTGGTGCCCTCGGAGCGTGTCTTGGTGGGGCCCCAGCGGCTGCAGGTGCTGAATGCCTCC
CACGAGGACTCCGGGGCCTACAGCTGCCGGCAGCGGCTCACGCAGCGCGTACTGTGCCAC
TTCAGTGTGCGGGTGACAGACGCTCCATCCTCGGGAGATGACGAAGACGGGGAGGACGAG
GCTGAGGACACAGGTGTGGACACAGGGGGCCCCCTTACTGGACACGGCCCCGAGCGGATGGAC
AAGAAGCTGCTGGCCGTGCCGGCCGCCAACACCGTCCGCTTCCGCTGCCCAGCCGCTGGC
AACCCCACTCCCTCCATCTCCTGGCTGAAGAACGGCAGGGAGTTCCGCGGCGAGCACCCG
ATTGGAGGCATCAAGCTGCGGCATCAGCAGTGGAGCCTGGTCATGGAAAGCGTGGTGCC
TCGGACCGCGGCAACTACACCTGCGTCGTGGAGAAACAAGTTTGGCAGCATCCGGCAGACG
TACACGCTGGACGTGCTGGAGCGCTCCCCGCACCGGCCCATCCTGCAGGCGGGGCTGCCG
GCCAACAGACGGCGGTGCTGGGCAGCGACGTGGAGTTCCAAGGTGTACAGTGAC
GCACAGCCCCACATCCAGTGGCTCAAGCACGTGGAGGTGAACGGCAGCAAGGTGGGCCCCG
GACGGCACACCCTACGTTACCGTGCTCAAGACGGCGGGCGCTAACACCACCGACAAGGAG
CTAGAGGTTCTCTCCTTGCAACCGTCACCTTTGAGGACGCCGGGGAGTACACCTGCCTG
GCGGGCAATTCTATTGGGTTTTCTCATCACTCTGCGTGGCTGGTGGTGTGTCAGCCGAG
GAGGAGCTGGTGGAGGCTGAGCCCAAATCTTACAAAATCTACACATGCCCACCGTGC
CCAGCACCTGAATCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCCAAAGGAC
ACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAA
GACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA
AAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAAGCGTCTCACCGTCTCTG
CACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAAAGACCCCTCCCA
GCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACACACAGGTGTAC
ACCTTGCCCCCATCCCGGGATGAGTGTACCAAGAACACAGGTGACCTGACCTGCCTGGTC
AAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAAC
AACTACAAGACCAACGCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTCTCTACAGCAAG
CTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCAT
GAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

ES 2 336 832 T3

SEC. ID. N° 195 HG1021633N1 P22607_1-361_17939658_233-464_C237S

ATGGGCGCCCTGCCTGCGCCCTCGCGCTCTGCGTGGCCGTGGCCATCGTGGCCGGCGCC
 TCCTCGGAGTCCTTGGGGACGGAGCAGCGCGTCGTGGGGCGAGCGGCAGAAGTCCCGGGC
 CCAGAGCCCGGCCAGCAGGAGCAGTTGGTCTTCGGCAGCGGGGATGCTGTGGAGCTGAGC
 TGTCCCCCGCCCGGGGGTGGTCCCATGGGGCCCACTGTCTGGGTCAAGGATGGCACAGGG
 CTGGTGCCCTCGGAGCGTGTCTGGTGGGGCCCCAGCGGCTGCAGGTGCTGAATGCCTCC
 CACGAGGACTCCGGGGCCTACAGCTGCCGGCAGCGGCTCACGCAGCGCGTACTGTGCCAC
 TTCAGTGTGCGGGTGACAGACGCTCCATCCTCGGGAGATGACGAAGACGGGGAGGACGAG
 GCTGAGGACACAGGTGTGGACACAGGGGGCCCCCTTACTGGACACGGCCCCGAGCGGATGGAC
 AAGAAGCTGCTGGCCGTGCCGGCCGCCAACACCGTCCGCTTCCGCTGCCACGGCTGGC
 AACCCCACTCCCTCCATCTCCTGGCTGAAGAACGGCAGGGAGTTCCGCGGCAGCACCGC
 ATTGGAGGCATCAAGCTGCGGCATCAGCAGTGGAGCCTGGTCATGGAAGCGTGGTGCCC

TCGGACCGCGGCAACTACACCTGCGTCGTGGAGAACAAGTTTGGCAGCATCCGGCAGACG
 TACACGCTGGACGTGCTGGAGCGCTCCCCGCACCGGCCCATCCTGCAGGCGGGGCTGCCG
 GCCAACCAGACGGCGGTGCTGGGCAGCGACGTGGAGTTCCACTGCAAGGTGTACAGTGAC
 GCACAGCCCCACATCCAGTGGCTCAAGCACGTGGAGGTGAACGGCAGCAAGGTGGGCCCCG
 GACGGCACACCCTACGTTACCGTGCTCAAGACGGCGGGCGCTAACACCACCGACAAGGAG
 CTAGAGGTTCTCTCCTTGCAACAACGTACCTTTGAGGACGCCGGGGAGTACACCTGCCTG
 GCGGGCAATTCTATTGGGTTTTCTCATCACTCTGCGTGGCTGGTGGTGCTGCCAGCCGAG
 GAGGAGCCCAAATCTtctGACAAAACACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAA
 CTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCCTAACCAAGGACACCCTCATGATC
 TCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTC
 AAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAG
 GAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGG
 CTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAG
 AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCA
 TCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAT
 CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGAGAACTACAAGACC
 ACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGAC
 AAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAC
 AACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

ES 2 336 832 T3

SEC. ID. N° 196 HG1021634N1 P22607_1-355_17939658_233-464_C237S
 ATGGGCGCCCCTGCCTGCGCCCTCGCGCTCTGCGTGGCCGTGGCCATCGTGGCCGGCGCC
 TCCTCGGAGTCCTTGGGGACGGAGCAGCGCGTCTGCGGGGCGAGCGGCAGAAAGTCCCGGGC
 5 CCAGAGCCCGGCCAGCAGGAGCAGTTGGTCTTCGGCAGCGGGGATGCTGTGGAGCTGAGC
 TGTCCCCCGCCCGGGGGTGGTCCCATGGGGCCCACTGTCTGGGTCAAGGATGGCACAGGG
 CTGGTGGCCTCGGAGCGTGTCTGGTGGGGCCCCAGCGGCTGCAGGTGCTGAATGCCTCC
 CACGAGGACTCCGGGGCCTACAGCTGCCGGCAGCGGCTCACGCAGCGCGTACTGTGCCAC
 10 TTCAGTGTGCGGGTGACAGACGCTCCATCCTCGGGAGATGACGAAGACGGGGAGGACGAG
 GCTGAGGACACAGGTGTGGACACAGGGGGCCCTTACTGGACACGGCCCCGAGCGGATGGAC
 AAGAAGCTGCTGGCCGTGCCGGCCGCCAACACCGTCCGCTTCCGCTGCCAGCCGCTGGC
 AACCCCACTCCCTCCATCTCCTGGCTGAAGAACGGCAGGGAGTTCCGCGGCGAGCACCGC
 ATTGGAGGCATCAAGCTGCGGCATCAGCAGTGGAGCCTGGTCATGGAAAGCGTGGTGCCC
 15 TCGGACCGCGGCAACTACACCTGCGTCTGGGAGACAAGTTTGGCAGCATCCGGCAGACG
 TACACGCTGGAGCGTGGAGCGCTCCCGCACCGGCCCATCCTGCAGGCGGGGCTGCCG
 GCCAACCAGACGGCGGTGCTGGGCAGCGACGTGGAGTTCCACTGCAAGGTGTACAGTGAC
 GCACAGCCCCACATCCAGTGGCTCAAGCACGTGGAGGTGAACGGCAGCAAGGTGGGCCCG
 20 GACGGCACACCCTACGTTACCGTGCTCAAGACGGCGGGCGCTAACACCACCGACAAGGAG
 CTAGAGGTTCTCTCCTTGACAACGTACCTTTGAGGACGCCGGGGAGTACACCTGCCTG
 GCGGGCAATTCTATTGGGTTTTCTCATCTCTGCGTGGCTGGTGGAGCCCAAATCTTct
 GACAAAACCTCACACATGCCCACCGTGCCAGCACCTGAATCCTGGGGGGACCGTCAGTC
 25 TTCTCTTCCCCCAAACCCAAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACA
 TGGCTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGAC
 GCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTAC
 CGTGTGGTCAGCGTCTACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAG
 TGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAA
 30 GGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAG
 AACCAGGTCAGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAG
 TGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGTGGACTCC
 GACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGG
 AACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGC
 35 CTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

SEC. ID. N° 197 HG1021621P1 NP_056934_1-374
 MWSWKCLLFWAVLVTATLCTARPSPTLPEQAQPWGAPVEVESFLVHPGDLLQLRCRLRDD
 VQSINWLRDGVQLAESNRTRITGEEVEVQDSVPADSGLYACVTSSPSGSDTTYFSVNVSD
 ALPSEDDDDDDSSSEEKETDNTKPNPVAPYWTSPEKMEKKLHAVPAAKTVKFKCPSSG
 TPNPTLRWLKNGKEFKPDHRIGGYKVRYATWSIIMDSVVP SDKGN YTCIVENEYGSINHT
 45 YQLDVVERSPHRPILQAGLPANKTV ALGSNVEFMCKVYSDPQPHIQWLKHIEVNGSKIGP
 DNLPYVQILKTAGVNTTDKEMEVLHLRNVSFEDAGEYTCLAGNSIGLSHHS AWLTVLEAL
 EERPAVMTSPLYLE

SEC. ID. N° 198 HG1021622P1 FGFR1IIIb_1-374_17939658_233-464_C237S
 MWSWKCLLFWAVLVTATLCTARPSPTLPEQAQPWGAPVEVESFLVHPGDLLQLRCRLRDD
 VQSINWLRDGVQLAESNRTRITGEEVEVQDSVPADSGLYACVTSSPSGSDTTYFSVNVSD
 55 ALPSEDDDDDDSSSEEKETDNTKPNPVAPYWTSPEKMEKKLHAVPAAKTVKFKCPSSG
 TPNPTLRWLKNGKEFKPDHRIGGYKVRYATWSIIMDSVVP SDKGN YTCIVENEYGSINHT
 YQLDVVERSPHRPILQAGLPANKTV ALGSNVEFMCKVYSDPQPHIQWLKHIEVNGSKIGP
 DNLPYVQILKTAGVNTTDKEMEVLHLRNVSFEDAGEYTCLAGNSIGLSHHS AWLTVLEAL
 60 EERPAVMTSPLYLEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC
 VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC
 KVSNAKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW
 ESNQGPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSL
 65 SLSPGK

SEC. ID. N° 199 HG1021623P1 FGFR1IIIb_1-370_17939658_233-464_C237S
 MWSWKCLLFWAVLVTATLCTARPSPTLPEQAQPWGAPVEVESFLVHPGDLLQLRCRLRDD
 VQSINWLRDGVQLAESNRTRITGEEVEVQDSVPADSGLYACVTSSPSGSDTTYFSVNVSD
 ALPSSSEDDDDDDSSSEEKETDNTKPNPVAPYWTSPEKMEKKLHAVPAAKTVKFKCPSSG
 TPNPTLRWLKNGKEFKPDHRIGGYKVRYATWSIIMDSVVP SDKGNYTCIVENEYGSINHT
 YQLDVVERSHPRPILQAGLPANKTVALGSNVEFMCKVYSDPQPHIQWLKHIEVNGSKIGP
 DNLPYVQILKTAGVNTTDKEMEVLHLRNVSFEDAGEYTCLAGNSIGLSHSAWLTVLEAL
 EERPAVMTSPEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD
 VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN
 KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG
 QPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSP
 GK

SEC. ID. N° 200 HG1021624P1 FGFR1IIIb_1-366_17939658_233-464_C237S
 MWSWKCLLFWAVLVTATLCTARPSPTLPEQAQPWGAPVEVESFLVHPGDLLQLRCRLRDD
 VQSINWLRDGVQLAESNRTRITGEEVEVQDSVPADSGLYACVTSSPSGSDTTYFSVNVSD
 ALPSSSEDDDDDDSSSEEKETDNTKPNPVAPYWTSPEKMEKKLHAVPAAKTVKFKCPSSG
 TPNPTLRWLKNGKEFKPDHRIGGYKVRYATWSIIMDSVVP SDKGNYTCIVENEYGSINHT
 YQLDVVERSHPRPILQAGLPANKTVALGSNVEFMCKVYSDPQPHIQWLKHIEVNGSKIGP
 DNLPYVQILKTAGVNTTDKEMEVLHLRNVSFEDAGEYTCLAGNSIGLSHSAWLTVLEAL
 EERPAVEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED
 DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP
 APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN
 NYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEC. ID. N° 201 HG1021625P1 FGFR1IIIb_1-365_17939658_233-464_C237S
 MWSWKCLLFWAVLVTATLCTARPSPTLPEQAQPWGAPVEVESFLVHPGDLLQLRCRLRDD
 VQSINWLRDGVQLAESNRTRITGEEVEVQDSVPADSGLYACVTSSPSGSDTTYFSVNVSD
 ALPSSSEDDDDDDSSSEEKETDNTKPNPVAPYWTSPEKMEKKLHAVPAAKTVKFKCPSSG
 TPNPTLRWLKNGKEFKPDHRIGGYKVRYATWSIIMDSVVP SDKGNYTCIVENEYGSINHT
 YQLDVVERSHPRPILQAGLPANKTVALGSNVEFMCKVYSDPQPHIQWLKHIEVNGSKIGP
 DNLPYVQILKTAGVNTTDKEMEVLHLRNVSFEDAGEYTCLAGNSIGLSHSAWLTVLEAL
 EERPAEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED
 PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
 PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN
 YKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEC. ID. N° 202 HG1021626P1 FGFR1IIIb_1-360_17939658_233-464_C237S
 MWSWKCLLFWAVLVTATLCTARPSPTLPEQAQPWGAPVEVESFLVHPGDLLQLRCRLRDD
 VQSINWLRDGVQLAESNRTRITGEEVEVQDSVPADSGLYACVTSSPSGSDTTYFSVNVSD
 ALPSSSEDDDDDDSSSEEKETDNTKPNPVAPYWTSPEKMEKKLHAVPAAKTVKFKCPSSG
 TPNPTLRWLKNGKEFKPDHRIGGYKVRYATWSIIMDSVVP SDKGNYTCIVENEYGSINHT
 YQLDVVERSHPRPILQAGLPANKTVALGSNVEFMCKVYSDPQPHIQWLKHIEVNGSKIGP
 DNLPYVQILKTAGVNTTDKEMEVLHLRNVSFEDAGEYTCLAGNSIGLSHSAWLTVLEAL
 EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK
 FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK
 TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT
 PPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

ES 2 336 832 T3

SEC. ID. N° 203 HG1021627P1 FGFR1IIIb_1-355_17939658_233-464_C237S
MWSWKCLLFWAVLVTATLCTARPSPTLPEQAQPWGAPVEVESFLVHPGDLLQLRCRLRDD
VQSINWLRDGVQLAESNRTRITGEEVEVQDSVPADSGLYACVTSSPSGSDTTYFSVNVSD
ALPSSDDDDDDSSSEEKETDNTKPNPVAPYWTSPEKMEKKLHAVPAAKTVKFKCPSSG
TPNPTLRWLKNGKEFKPDHRIGGYKVRYATWSIIMDSVVP SDKGNYTCIVENEYGSINHT
YQLDVVERSHPRPILQAGLPANKTV ALGSNVEFMCKVYSDPQPHIQWLKHIEVNGSKIGP
DNLPLYVQILKTAGVNTTDKEMEVLHLRNVSFEDAGEYTCLAGNSIGLSHHS AWLTEPKSS
DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK
GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDS
DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEC. ID. N° 204 HG1021628P1 P22607_1-375
MGAPACALALCVAVAIVAGASSES LGTEQRVVGRAAEVPGPEPGQEQQLVFGSGDAVELS
CPPPGGGPMGPTVWVKDGTGLVPSERVLVGPQRLQVLNASHEDSGAYSCRQRLTQRVLCH
FSVRVTDAPSSGDDDEDGEDEAEDTGVD TGAPYWTRPERMDKKLLAVPAANTVRFRCPAAG
NPTPSISWLKNGREFRGEHRIGGIKLRHQQWSLVMESVVP SDRGNYTCVVENKFGSIRQT
YTLDV LERSPHRPILQAGLPANQTAVLGSDVEFHCKVYSDAQPHIQWLKHVEVNGSKVGP
DGTPYVTVLKTAGANTTDKELEVL SLHNVT FEDAGEYTCLAGNSIGFSHHS AWLVVLP AE
EELVEADEAGSVYAG

SEC. ID. N° 205 HG1021629P1 P22607_1-375_17939658_233-464_C237S
MGAPACALALCVAVAIVAGASSES LGTEQRVVGRAAEVPGPEPGQEQQLVFGSGDAVELS
CPPPGGGPMGPTVWVKDGTGLVPSERVLVGPQRLQVLNASHEDSGAYSCRQRLTQRVLCH
FSVRVTDAPSSGDDDEDGEDEAEDTGVD TGAPYWTRPERMDKKLLAVPAANTVRFRCPAAG
NPTPSISWLKNGREFRGEHRIGGIKLRHQQWSLVMESVVP SDRGNYTCVVENKFGSIRQT
YTLDV LERSPHRPILQAGLPANQTAVLGSDVEFHCKVYSDAQPHIQWLKHVEVNGSKVGP
DGTPYVTVLKTAGANTTDKELEVL SLHNVT FEDAGEYTCLAGNSIGFSHHS AWLVVLP AE
EELVEADEAGSVYAGEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT
CVVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK
CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHNHYTQKS
LSLSPGK

SEC. ID. N° 206 HG1021630P1 P22607_1-371_17939658_233-464_C237S
MGAPACALALCVAVAIVAGASSES LGTEQRVVGRAAEVPGPEPGQEQQLVFGSGDAVELS
CPPPGGGPMGPTVWVKDGTGLVPSERVLVGPQRLQVLNASHEDSGAYSCRQRLTQRVLCH
FSVRVTDAPSSGDDDEDGEDEAEDTGVD TGAPYWTRPERMDKKLLAVPAANTVRFRCPAAG
NPTPSISWLKNGREFRGEHRIGGIKLRHQQWSLVMESVVP SDRGNYTCVVENKFGSIRQT
YTLDV LERSPHRPILQAGLPANQTAVLGSDVEFHCKVYSDAQPHIQWLKHVEVNGSKVGP
DGTPYVTVLKTAGANTTDKELEVL SLHNVT FEDAGEYTCLAGNSIGFSHHS AWLVVLP AE
EELVEADEAGSEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV
DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS
NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN
GQPENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHNHYTQKSLSLS
PGK

SEC. ID. N° 207 HG1021631P1 P22607_1-367_17939658_233-464_C237S
 MGAPACALALCVAVAIVAGASSES LGTEQRVVGRAAEVPGPEPGQEQQLVFGSGDAVELS
 CPPPGGGPMGPTVWVKDGTGLVPSERVLVGPQRLQVLNASHEDSGAYSCRQRLTQRVLCH
 5 FSVRVTDAPSSGDDDEDGEDEAEDTGVDTGAPYWTRPERMDKKLLAVPAANTVRFRCPAAG
 NPTPSISWLKNGREFRGEHRIGGIKLRHQQWSLVMESVVPDRGNYTCVVENKFGSIRQT
 YTLDVLERSPHRPILQAGLPANQTAVLGSDVEFHCKVYSDAQPHIQWLKHVEVNGSKVGP
 DGTPYVTVLKTAGANTTDKELEVLSLHNVT FEDAGEYTCLAGNSIGFSHSAWLVLPAE
 10 EELVEADEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH
 EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL
 PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE
 NNYKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEC. ID. N° 208 HG1021632P1 P22607_1-366_17939658_233-464_C237S
 MGAPACALALCVAVAIVAGASSES LGTEQRVVGRAAEVPGPEPGQEQQLVFGSGDAVELS
 CPPPGGGPMGPTVWVKDGTGLVPSERVLVGPQRLQVLNASHEDSGAYSCRQRLTQRVLCH
 20 FSVRVTDAPSSGDDDEDGEDEAEDTGVDTGAPYWTRPERMDKKLLAVPAANTVRFRCPAAG
 NPTPSISWLKNGREFRGEHRIGGIKLRHQQWSLVMESVVPDRGNYTCVVENKFGSIRQT
 YTLDVLERSPHRPILQAGLPANQTAVLGSDVEFHCKVYSDAQPHIQWLKHVEVNGSKVGP
 DGTPYVTVLKTAGANTTDKELEVLSLHNVT FEDAGEYTCLAGNSIGFSHSAWLVLPAE
 25 EELVEAEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH
 DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP
 APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN
 NYKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEC. ID. N° 209 HG1021633P1 P22607_1-361_17939658_233-464_C237S
 MGAPACALALCVAVAIVAGASSES LGTEQRVVGRAAEVPGPEPGQEQQLVFGSGDAVELS
 CPPPGGGPMGPTVWVKDGTGLVPSERVLVGPQRLQVLNASHEDSGAYSCRQRLTQRVLCH
 35 FSVRVTDAPSSGDDDEDGEDEAEDTGVDTGAPYWTRPERMDKKLLAVPAANTVRFRCPAAG
 NPTPSISWLKNGREFRGEHRIGGIKLRHQQWSLVMESVVPDRGNYTCVVENKFGSIRQT
 YTLDVLERSPHRPILQAGLPANQTAVLGSDVEFHCKVYSDAQPHIQWLKHVEVNGSKVGP
 DGTPYVTVLKTAGANTTDKELEVLSLHNVT FEDAGEYTCLAGNSIGFSHSAWLVLPAE
 EEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV
 40 KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE
 KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT
 TTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEC. ID. N° 210 HG1021634P1 P22607_1-355_17939658_233-464_C237S
 MGAPACALALCVAVAIVAGASSES LGTEQRVVGRAAEVPGPEPGQEQQLVFGSGDAVELS
 CPPPGGGPMGPTVWVKDGTGLVPSERVLVGPQRLQVLNASHEDSGAYSCRQRLTQRVLCH
 50 FSVRVTDAPSSGDDDEDGEDEAEDTGVDTGAPYWTRPERMDKKLLAVPAANTVRFRCPAAG
 NPTPSISWLKNGREFRGEHRIGGIKLRHQQWSLVMESVVPDRGNYTCVVENKFGSIRQT
 YTLDVLERSPHRPILQAGLPANQTAVLGSDVEFHCKVYSDAQPHIQWLKHVEVNGSKVGP
 DGTPYVTVLKTAGANTTDKELEVLSLHNVT FEDAGEYTCLAGNSIGFSHSAWLVEPKSS
 DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
 55 GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK
 GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDS
 DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

ES 2 336 832 T3

SEC. ID. N° 211 HG1021635N1 15281415_1-378

ATGGTCAGCTGGGGTCGTTTCATCTGCCTGGTCGTGGTCACCATGGCAACCTTGTCCCTG
 GCCCGGCCCTCCTTCAGTTTGTAGTTGAGGATACACATTAGAGCCAGAAGAGCCACCAACC
 5 AAATACCAAATCTCTCAACCAGAAGTGTACGTGGCTGCGCCAGGGGAGTCGCTAGAGGTG
 CGCTGCCTGTTGAAAGATGCCGCCGTGATCAGTTGGACTAAGGATGGGGTGCACCTGGGG
 CCCAACAAATAGGACAGTGCTTATTGGGGAGTACTTGCAGATAAAGGGCGCCACGCCTAGA
 GACTCCGGCCTCTATGCTTGTACTGCCAGTAGGACTGTAGACAGTGAAACTTGGTACTTC
 10 ATGGTGAATGTCACAGATGCCATCTCATCCGAGATGATGAGGATGACACCGATGGTGC
 GAAGATTTTGTCAGTGAGAACAGTAACAACAAGAGAGCACCATACTGGACCAACACAGAA
 AAGATGGAAAAGCGGCTCCATGCTGTGCCTGCGGCCAACACTGTCAAGTTTCGCTGCCCCA
 GCCGGGGGGAACCCAATGCCAACCATGCGGTGGCTGAAAAACGGGAAGGAGTTTAAGCAG
 GAGCATCGCATTGGAGGCTACAAGGTACGAAACCAGCACTGGAGCCTCATTATGGAAAGT
 15 GTGGTCCCATCTGACAAGGGAAATTATACCTGTGTGGTGGAGAATGAATACGGGTCCATC
 AATCACACGTACCACCTGGATGTTGTGGAGCGATCGCCTACCGGCCCATCCTCCAAGCC
 GGACTGCCGGCAAATGCCTCCACAGTGGTCGGAGGAGACGTAGAGTTTGTCTGCAAGGTT
 TACAGTGATGCCAGCCCCACATCCAGTGGATCAAGCACGTGGAAAAGAACGGCAGTAAA
 20 TACGGGCCCCGACGGGCTGCCCTACCTCAAGGTTCTCAAGCACTCGGGGATAAATAGTTCC
 AATGCAGAAAGTGCTGGCTCTGTTCAATGTGACCGAGGCGGATGCTGGGGAATATATATGT
 AAGGTCTCCAATTATATAGGGCAGGCCAACCAGTCTGCCTGGCTCACTGTCCTGCCAAAA
 CAGCAAGCGCCTGGAAGAGAAAAGGAGATTACAGCTTCCCCAGACTACCTGGAG

SEC. ID. N° 212 HG1021636N1 15281415_1-378_17939658_233-464_C237S

ATGGTCAGCTGGGGTCGTTTCATCTGCCTGGTCGTGGTCACCATGGCAACCTTGTCCCTG
 GCCCGGCCCTCCTTCAGTTTGTAGTTGAGGATACACATTAGAGCCAGAAGAGCCACCAACC
 30 AAATACCAAATCTCTCAACCAGAAGTGTACGTGGCTGCGCCAGGGGAGTCGCTAGAGGTG
 CGCTGCCTGTTGAAAGATGCCGCCGTGATCAGTTGGACTAAGGATGGGGTGCACCTGGGG
 CCCAACAAATAGGACAGTGCTTATTGGGGAGTACTTGCAGATAAAGGGCGCCACGCCTAGA
 GACTCCGGCCTCTATGCTTGTACTGCCAGTAGGACTGTAGACAGTGAAACTTGGTACTTC
 35 ATGGTGAATGTCACAGATGCCATCTCATCCGAGATGATGAGGATGACACCGATGGTGC
 GAAGATTTTGTCAGTGAGAACAGTAACAACAAGAGAGCACCATACTGGACCAACACAGAA
 AAGATGGAAAAGCGGCTCCATGCTGTGCCTGCGGCCAACACTGTCAAGTTTCGCTGCCCCA
 GCCGGGGGGAACCCAATGCCAACCATGCGGTGGCTGAAAAACGGGAAGGAGTTTAAGCAG
 GAGCATCGCATTGGAGGCTACAAGGTACGAAACCAGCACTGGAGCCTCATTATGGAAAGT
 40 GTGGTCCCATCTGACAAGGGAAATTATACCTGTGTGGTGGAGAATGAATACGGGTCCATC
 AATCACACGTACCACCTGGATGTTGTGGAGCGATCGCCTACCGGCCCATCCTCCAAGCC
 GGACTGCCGGCAAATGCCTCCACAGTGGTCGGAGGAGACGTAGAGTTTGTCTGCAAGGTT
 TACAGTGATGCCAGCCCCACATCCAGTGGATCAAGCACGTGGAAAAGAACGGCAGTAAA
 45 TACGGGCCCCGACGGGCTGCCCTACCTCAAGGTTCTCAAGCACTCGGGGATAAATAGTTCC
 AATGCAGAAAGTGCTGGCTCTGTTCAATGTGACCGAGGCGGATGCTGGGGAATATATATGT
 AAGGTCTCCAATTATATAGGGCAGGCCAACCAGTCTGCCTGGCTCACTGTCCTGCCAAAA
 CAGCAAGCGCCTGGAAGAGAAAAGGAGATTACAGCTTCCCCAGACTACCTGGAGGAGCCC
 50 AAATCTTctGACAAAACCTCACACATGCCACCCTGCCAGCACCTGAACCTCTGGGGGGA
 CCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCAAAAACCCAAGGACACCTCATGATCTCCCGGACCCCT
 GAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGG
 TACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAAC
 AGCAGGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAG
 55 GAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCC
 AAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAG
 CTGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATC
 GCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTG
 CTGGAAGTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGG
 60 CAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACG
 CAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

ES 2 336 832 T3

SEC. ID. N° 213 HG1021637N1 15281415_1-378_GS_17939658_233-464_C237S

ATGGTCAGCTGGGGTTCGTTTCATCTGCCTGGTTCGTGGTCACCATGGCAACCTTGTCCCTG
 GCCCCGGCCCTCCTTCAGTTTAGTTGAGGATACCAATTAGAGCCAGAAGAGCCACCAACC
 5 AAATACCAAATCTCTCAACCAGAAAGTGTACGTGGCTGCGCCAGGGGAGTCGCTAGAGGTG
 CGCTGCCTGTTGAAAGATGCCGCCGTGATCAGTTGGACTAAGGATGGGGTGCACCTTGGGG
 CCCAACAAATAGGACAGTGCTTATTGGGGAGTACTTGCAGATAAAGGGCGCCACGCCTAGA
 GACTCCGGCCTCTATGCTTGTACTGCCAGTAGGACTGTAGACAGTGAAACTTGGTACTTC
 10 ATGGTGAATGTCACAGATGCCATCTCATCCGGAGATGATGAGGATGACACCGATGGTGGC
 GAAGATTTTGTCAAGTGAGAACAGTAACAACAAGAGAGCACCATACTGGACCAACACAGAA
 AAGATGGAAAAGCGGCTCCATGCTGTGCCTGCGGCCAACACTGTCAAGTTTCGCTGCCCCA
 GCCGGGGGGAACCCAATGCCAACCATGCGGTGGCTGAAAAACGGGAAGGAGTTTAAAGCAG
 GAGCATCGCATTGGAGGCTACAAGGTACGAAACCAGCACTGGAGCCTCATTATGGAAAGT
 15 GTGGTCCCATCTGACAAGGGAAATTATACCTGTGTGGTGGAGAATGAATACGGGTCCATC
 AATCACACGTACCACCTGGATGTTGTGGAGCGATCGCCTCACCGGCCCATCTCCAAGCC
 GGACTGCCGGCAAATGCCTCCACAGTGGTCGGAGGAGACGTAGAGTTTGTCTGCAAGGTT
 TACAGTGATGCCAGCCCCACATCCAGTGGATCAAGCACGTGGAAAAGAACGGCAGTAAA
 20 TACGGGCCCCGACGGGCTGCCCTACCTCAAGGTTCTCAAGCACTCGGGGATAAATAGTTCC
 AATGCAGAAGTGCTGGCTCTGTTCAATGTGACCGAGGCGGATGCTGGGGAATATATATGT
 AAGGTCTCCAATTATATAGGGCAGGCCAACAGTCTGCCTGGCTCACTGTCTGCCAAAA
 CAGCAAGCGCCTGGAAGAGAAAAGGAGATTACAGCTTCCCCAGACTACCTGGAGGGATCC
 GAGCCCAAATCTTctGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTG
 25 GGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCAAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGG
 ACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTC
 AACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAG
 TACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAAT
 30 GGCAAGGAGTACAAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACC
 ATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCCG
 GATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGC
 GACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCT
 CCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGC
 35 AGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCAC
 TACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

ES 2 336 832 T3

SEC. ID. N° 214 HG1021638N1 15281415_1-374_17939658_233-464_C237S

ATGGTCAGCTGGGGTCGTTTCATCTGCCTGGTCGTGGTCACCATGGCAACCTTGTCCCTG
 5 GCCCGGCCCTCCTTCAGTTTGTAGTTGAGGATACCACATTAGAGCCAGAAGAGCCACCAACC
 AAATACCAAATCTCTCAACCAGAAGTGTACGTGGCTGCGCCAGGGGAGTCGCTAGAGGTG
 CGCTGCCTGTTGAAAGATGCCGCCGTGATCAGTTGGACTAAGGATGGGGTGCACCTGGGG
 CCAACAATAGGACAGTGCTTATTGGGGAGTACTTGACAGATAAAGGGCGCCACGCCTAGA
 GACTCCGGCCTCTATGCTTGTACTGCCAGTAGGACTGTAGACAGTGAAACTTGGTACTTC
 10 ATGGTGAATGTACAGATGCCATCTCATCCGGAGATGATGAGGATGACACCGATGGTGCG
 GAAGATTTTGTCAGTGAGAACAGTAACAACAAGAGAGCACCATACTGGACCAACACAGAA
 AAGATGGAAAAGCGGCTCCATGCTGTGCCTGCGGCCAACACTGTCAAGTTTCGCTGCCCCA
 GCCGGGGGGAACCCAATGCCAACCATGCGGTGGCTGAAAAACGGGAAGGAGTTTAAGCAG
 GAGCATCGCATTGGAGGCTACAAGGTACGAAACCAGCACTGGAGCCTCATTATGGAAAGT
 15 GTGGTCCCCTCTGACAAGGGAAATTATACCTGTGTGGTGGAGAATGAATACGGGTCCATC
 AATCACACGTACCACCTGGATGTTGTGGAGCGATCGCCTACCGGGCCCATCCTCCAAGCC
 GGCTGCCGGCAAATGCCTCCACAGTGGTCGGAGGAGACGTAGAGTTTGTCTGCAAGGTT
 TACAGTGATGCCAGCCCCACATCCAGTGGATCAAGCACGTGGAAGAAGAACGGCAGTAAA
 20 TACGGGCCCCGACGGGCTGCCCTACCTCAAGGTTCTCAAGCACTCGGGGATAAATAGTTCC
 AATGCAGAAGTGCTGGCTCTGTTCAATGTGACCGAGGCGGATGCTGGGGAATATATATGT
 AAGGTCTCCAATTATATAGGGCAGGCCAACCAAGTCTGCCTGGCTCACTGTCTGCCAAAA
 CAGCAAGCGCCTGGAAGAGAAAAGGAGATTACAGCTTCCCCAGAGCCCAAATCTTctGAC
 25 AAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTC
 CTCTTCCCCCCTAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGC
 GTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGC
 GTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGT
 GTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGC
 30 AAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGG
 CAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAAC
 CAGGTACGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGG
 GAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGAC
 35 GGCTCCTTCTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAAC
 GTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTC
 TCCCTGTCTCCGGGTAAA

ES 2 336 832 T3

SEC. ID. N° 215 HG1021639N1 15281415_1-370_17939658_233-464_C237S

ATGGTCAGCTGGGGTCGTTTCATCTGCCTGGTCGTGGTCA^{cc}CATGGCAACCTTGTCCCTG
 5 GCGCGGCCCTCCTTCAGTTT^{tt}AGTTGAGGATACCA^{cc}CATTAGAGCCAGAAGAGCCACCAACC
 AAATACCAAATCTCTCAACCAGAAGTGTACGTGGCTGCGCCAGGGGAGTCGCTAGAGGTG
 CGCTGCCTGTTGAAAGATGCCGCCGTGATCAGTTGGACTAAGGATGGGGTGCAC^{tt}TGGGG
 CCCAACAATAGGACAGTGCTTATTGGGGAGTACTTGCAGATAAAGGGCGCCACGCCTAGA
 GACTCCGGCCTCTATGCTTGTACTGCCAGTAGGACTGTAGACAGTGAAACTTGGTACTTC
 10 ATGGTGAATGTCACAGATGCCATCTCATCCGGAGATGATGAGGATGACACCGATGGTGC
 GAAGATTTTGTCAGTGAGAACAGTAACAACAAGAGAGCACCATACTGGACCAACACAGAA
 AAGATGGAAAAGCGGCTCCATGCTGTGCCTGCGGCCAACACTGTCAAGTTTCGCTGCCCA
 GCCGGGGGGAACCCAATGCCAACCATGCGGTGGCTGAAAAACGGGAAGGAGTTTAAGCAG
 GAGCATCGCATTGGAGGCTACAAGGTACGA^{aa}ACCAGCACTGGAGCCTCATTATGGAAAGT
 15 GTGGTCCCATCTGACAAGGGAAATTATACCTGTGTGGTGGAGAATGAATACGGGTCCATC
 AATCACACGTACCACTGGATGTTGTGGAGCGATCGCCTCACCGGCCCATCCTCCAAGCC
 GGACTGCCGGCAAATGCCTCCACAGTGGTGGGAGGAGACGTAGAGTTTGTCTGCAAGGTT
 TACAGTGATGCCCAGCCCCACATCCAGTGGATCAAGCACGTGGAAAAGAACGGCAGTAAA
 20 TACGGGCCCGACGGGCTGCCCTACCTCAAGGTTCTCAAGCACTCGGGGATAAATAGTTCC
 AATGCAGAAGTGCTGGCTCTGTTCAATGTGACCGAGGCGGATGCTGGGGAATATATATGT
 AAGGTCTCCAATTATATAGGGCAGGCCAACCAAGTCTGCCTGGCTCACTGTCCTGCCAAAA
 CAGCAAGCGCCTGGAAGAGAAAAAGGAGATTGAGCCCAAATCT^{tt}tGACAAA^{aa}CTCACACA
 25 TGCCCA^{cc}CGTGCCCA^{cc}GACACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCA
 AAACCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGAC
 GTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCAT
 AATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTC
 CTCACCGTCTTGCA^{cc}AGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAAC
 30 AAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAA
 CCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTG
 ACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGG

35

CAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTC
 CTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGC
 40 TCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCG
 GGTA^{aa}

45

50

55

60

65

ES 2 336 832 T3

SEC. ID. N° 216 HG1021640N1 15281415_1-369_17939658_233-464_C237S

ATGGTCAGCTGGGGTCGTTTCATCTGCCTGGTCGTGGTCACCATGGCAACCTTGTCCTTG
 5 GCGCGGCCCTCCTTCAGTTTAGTTGAGGATACCACATTAGAGCCAGAAGAGCCACCAACC
 AAATACCAAATCTCTCAACCAGAAGTGTACGTGGCTGCGCCAGGGGAGTTCGCTAGAGGTG
 CGCTGCCTGTTGAAAGATGCCGCCGTGATCAGTTGGACTAAGGATGGGGTGCACTTGGGG
 CCCAACAAATAGGACAGTGCTTATTGGGGAGTACTTGACAGATAAAGGGCGCCACGCCTAGA
 GACTCCGGCCTCTATGCTTGTACTGCCAGTAGGACTGTAGACAGTGAAACTTGGTACTTC
 10 ATGGTGAATGTCACAGATGCCATCTCATCCGAGATGATGAGGATGACACCGATGGTGCG
 GAAGATTTTGTGAGTGAGAACAGTAACAACAAGAGAGCACCATACTGGACCAACACAGAA
 AAGATGGAAAAGCGGCTCCATGCTGTGCCTGCGGCCAACACTGTCAAGTTTCGCTGCCCA
 GCGGGGGGAACCCAATGCCAACCATGCGGTGGCTGAAAAACGGGAAGGAGTTTAAGCAG
 GAGCATCGCATTGGAGGCTACAAGGTACGAAACCAGCACTGGAGCCTCATTATGGAAAGT
 15 GTGGTCCCATCTGACAAGGAAATTATACCTGTGTGGTGGAGAATGAATACGGGTCCATC
 AATCACACGTACCACCTGGATGTTGTGGAGCGATCGCCTCACCGGCCATCCTCCAAGCC
 GGACTGCCGGCAAATGCCTCCACAGTGGTCGGAGGAGACGTAGAGTTTGTCTGCAAGGTT
 TACAGTGATGCCCAGCCCCACATCCAGTGGATCAAGCACGTGGAAAAAGAACGGCAGTAAA
 20 TACGGGCCCCGACGGGCTGCCCTACCTCAAGGTTCTCAAGCACTCGGGGATAAAATAGTTCC
 AATGCAGAAGTGCTGGCTCTGTTCAATGTGACCGAGGCGGATGCTGGGGAATATATATGT
 AAGGTCTCCAATTATATAGGGCAGGCCAACCAGTCTGCTGGCTCACTGTCCTGCCAAAA
 CAGCAAGCGCCTGGAAGAGAAAAAGGAGGAGCCCAATCTTctGACAAAACCTCACACATGC
 CCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCAAAA
 25 CCAAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTG
 AGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAAT
 GCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTACGCGTCTC
 ACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAA
 30 GCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCA
 CAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACC
 TGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAG
 CCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTC
 35 TACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCC
 GTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT
 AAA

ES 2 336 832 T3

SEC. ID. N° 217 HG1021641N1 15281415_1-364_17939658_233-464_C237S

ATGGTCAGCTGGGGTCGTTTCATCTGCCTGGTCGTGGTCACCATGGCAACCTTGTCCCTG
 5 GCGCGGCCCTCCTTCAGTTTGTAGTTGAGGATACCACATTAGAGCCAGAAGAGCCACCAACC
 AAATACCAAATCTCTCAACCAGAAGTGTACGTGGCTGCGCCAGGGGAGTCGCTAGAGGTG
 CGCTGCCTGTTGAAAGATGCCGCCGTGATCAGTTGGACTAAGGATGGGGTGCACTTGGGG
 CCAACAATAGGACAGTGCTTATTGGGGAGTACTTGCAGATAAAGGGCGCCACGCCTAGA
 GACTCCGGCCTCTATGCTTGTACTGCCAGTAGGACTGTAGACAGTGAAACTTGGTACTTC
 10 ATGGTGAATGTCACAGATGCCATCTCATCCGGAGATGATGAGGATGACACCGATGGTTCG
 GAAGATTTTGTCAGTGAGAACAGTAACAACAAGAGAGCACCATACTGGACCAACACAGAA
 AAGATGGAAAAGCGGCTCCATGCTGTGCCTGCGGCCAACACTGTCAAGTTTCGCTGCCCCA
 GCCGGGGGGAACCAATGCCAACCATGCGGTGGCTGAAAAACGGGAAGGAGTTTAAGCAG
 15 GAGCATCGCATTGGAGGCTACAAGGTACGAAACCAGCACTGGAGCCTCATTATGGAAAGT
 GTGGTCCCATCTGACAAGGGAAATTATACCTGTGTGGTGGAGAATGAATACGGGTCCATC
 AATCACACGTACCACCTGGATGTTGTGGAGCGATCGCCTCACCGGCCCATCCTCCAAGCC
 GGACTGCCGGCAAATGCCTCCACAGTGGTTCGGAGGAGACGTAGAGTTTGTCTGCAAGGTT
 TACAGTGATGCCCAGCCCCACATCCAGTGGATCAAGCACGTGGAAAAGAACGGCAGTAAA
 20 TACGGGCCCCGAGCGGCTGCCCTACCTCAAGGTTCTCAAGCACTCGGGGATAAATAGTTCC
 AATGCAGAAGTGCTGGCTCTGTTCAATGTGACCGAGGCGGATGCTGGGGAATATATATGT
 AAGGTCTCCAATTATATAGGGCAGGCCAACCAAGTCTGCCTGGCTCACTGTCTGCCAAAA
 CAGCAAGCGCCTGAGCCCAAATCTTtGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCCA
 25 GCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCC AAAACCCAAGGACACC
 CTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGAC
 CCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAG

CCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCAC
 CAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCC
 CCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACC
 35 CTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAA
 GGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAAC
 TACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTC
 ACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAG
 GCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

ES 2 336 832 T3

SEC. ID. N° 218 HG1021642N1 15281415_1-356_17939658_233-464_C237S

ATGGTCAGCTGGGGTCGTTTCATCTGCCTGGTCGTGGTCACCATGGCAACCTTGTCCCTG
 5 GCCCGGCCCTCCTTCAGTTTAGTTGAGGATACCACATTAGAGCCAGAAGAGCCACCAACC
 AAATACCAAATCTCTCAACCAGAAGTGTACGTGGCTGCGCCAGGGGAGTCGCTAGAGGTG
 CGCTGCCTGTTGAAAGATGCCGCCGTGATCAGTTGGACTAAGGATGGGGTGCACCTGGGG
 CCCAACAAATAGGACAGTGCTTATTGGGGAGTACTTGCAGATAAAGGGCGCCACGCCTAGA
 GACTCCGGCCTCTATGCTTGTACTGCCAGTAGGACTGTAGACAGTGAAACTTGGTACTTC
 10 ATGGTGAATGTCACAGATGCCATCTCATCCGGAGATGATGAGGATGACACCGATGGTGCG
 GAAGATTTTGTCAGTGAGAACAGTAACAACAAGAGAGCACCATACTGGACCAACACAGAA
 AAGATGGAAAAGCGGCTCCATGCTGTGCCTGCGGCCAACACTGTCAAGTTTCGCTGCCCCA
 GCCGGGGGGAACCCAATGCCAACCATGCGGTGGCTGAAAAACGGGAAGGAGTTTAAGCAG
 15 GAGCATCGCATTGGAGGCTACAAGGTACGAAACCAGCACTGGAGCCTCATTATGGAAAGT
 GTGGTCCCATCTGACAAGGGAAATTATACCTGTGTGGTGGAGAATGAATACGGGTCCATC
 AATCACACGTACCACCTGGATGTTGTGGAGCGATCGCCTACCGGCCCATCCTCCAAGCC
 GGACTGCCGGCAAATGCCTCCACAGTGGTTCGGAGGAGACGTAGAGTTTGTCTGCAAGGTT
 TACAGTGATGCCAGCCCCACATCCAGTGGATCAAGCACGTGGAAAAGAACGGCAGTAAA
 20 TACGGGGCCGACGGGCTGCCCTACCTCAAGTTCTCAAGCACTCGGGGATAAATAGTTCC
 AATGCAGAAGTGCTGGCTCTGTTCAATGTGACCGAGGCGGATGCTGGGGAATATATATGT
 AAGGTCTCCAATTATATAGGGCAGGCCAACAGTCTGCCTGGCTCACTGAGCCCAAATCT
 tctGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCA
 25 GTCTTCTCTTCCCCCAAAACCCAAGGACACCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTC
 ACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTG
 GACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACG
 TACCGTGTGGTCAGCGTCCTACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC
 AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCC
 30 AAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACC
 AAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTG
 GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCACGCCTCCCGTGTGGAC
 TCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAG
 35 GGGAAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAG
 AGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

SEC. ID. N° 219 HG1021643N1 NP_000132_1-377

ATGGTCAGCTGGGGTCGTTTCATCTGCCTGGTCGTGGTCACCATGGCAACCTTGTCCCTG
 40 GCCCGGCCCTCCTTCAGTTTAGTTGAGGATACCACATTAGAGCCAGAAGAGCCACCAACC
 AAATACCAAATCTCTCAACCAGAAGTGTACGTGGCTGCGCCAGGGGAGTCGCTAGAGGTG
 CGCTGCCTGTTGAAAGATGCCGCCGTGATCAGTTGGACTAAGGATGGGGTGCACCTGGGG
 45 CCCAACAAATAGGACAGTGCTTATTGGGGAGTACTTGCAGATAAAGGGCGCCACGCCTAGA
 GACTCCGGCCTCTATGCTTGTACTGCCAGTAGGACTGTAGACAGTGAAACTTGGTACTTC
 ATGGTGAATGTCACAGATGCCATCTCATCCGGAGATGATGAGGATGACACCGATGGTGCG
 GAAGATTTTGTCAGTGAGAACAGTAACAACAAGAGAGCACCATACTGGACCAACACAGAA
 50 AAGATGGAAAAGCGGCTCCATGCTGTGCCTGCGGCCAACACTGTCAAGTTTCGCTGCCCCA
 GCCGGGGGGAACCCAATGCCAACCATGCGGTGGCTGAAAAACGGGAAGGAGTTTAAGCAG
 GAGCATCGCATTGGAGGCTACAAGGTACGAAACCAGCACTGGAGCCTCATTATGGAAAGT
 GTGGTCCCATCTGACAAGGGAAATTATACCTGTGTGGTGGAGAATGAATACGGGTCCATC
 AATCACACGTACCACCTGGATGTTGTGGAGCGATCGCCTACCGGCCCATCCTCCAAGCC
 55 GGACTGCCGGCAAATGCCTCCACAGTGGTTCGGAGGAGACGTAGAGTTTGTCTGCAAGGTT
 TACAGTGATGCCAGCCCCACATCCAGTGGATCAAGCACGTGGAAAAGAACGGCAGTAAA
 TACGGGGCCGACGGGCTGCCCTACCTCAAGTTCTCAAGGCCGCGGTGTTAACACCACG
 GACAAAGAGATTGAGGTTCTCTATATTCGGAATGTAACTTTTGAGGACGCTGGGGAATAT
 60 ACGTGCTTGGCGGGTAATTCTATTGGGATATCCTTTCACTCTGCATGGTTGACAGTTCTG
 CCAGCGCCTGGAAGAGAAAAGGAGATTACAGCTTCCCAGACTACCTGGAG

ES 2 336 832 T3

SEC. ID. N° 220 HG1021644N1 NP_000132_1-377_17939658_233-464_C237S

ATGGTCAGCTGGGGTCGTTTCATCTGCCTGGTCGTGGTCACCATGGCAACCTTGTCCCTG
 5 GCCCGGCCCTCCTTCAGTTTAGTTGAGGATACCACATTAGAGCCAGAAGAGCCACCAACC
 AAATACCAAATCTCTCAACCAGAAGTGTACGTGGCTGCGCCAGGGGAGTCGCTAGAGGTG
 CGCTGCCTGTTGAAAGATGCCGCCGTGATCAGTTGGACTAAGGATGGGGTGCACTTGGGG
 CCAACAATAGGACAGTGCTTATTGGGGAGTACTTGCAGATAAAGGGCGCCACGCCTAGA
 GACTCCGGCCTCTATGCTTGTACTGCCAGTAGGACTGTAGACAGTGAAACTTGGTACTTC
 10 ATGGTGAATGTCACAGATGCCATCTCATCCGGAGATGATGAGGATGACACCGATGGTGGC
 GAAGATTTTGTCAGTGAGAACAGTAACAACAAGAGAGCACCATACTGGACCAACACAGAA
 AAGATGGAAGCGGCTCCATGCTGTGCCTGCGGCCAACACTGTCAAGTTTCGCTGCCCCA
 GCCGGGGGGAACCAATGCCAACCATGCGGTGGCTGAAAAACGGGAAGGAGTTTAAGCAG
 15 GAGCATCGCATTGGAGGCTACAAGGTACGAAACCAGCACTGGAGCCTCATTATGGAAAGT
 GTGGTCCCATCTGACAAGGGAAATTATACCTGTGTGGTGGAGAATGAATACGGGTCCATC
 AATCACACGTACCACCTGGATGTTGTGGAGCGATCGCCTCACCGGCCCATCCTCCAAGCC
 GGAAGTGGCGCAATGCCTCCACAGTGGTGGAGGAGACGTAGAGTTTGTCTGCAAGGTT
 20 TACAGTGATGCCAGCCCCACATCCAGTGGATCAAGCACGTGGAAAAGAACGGCAGTAAA
 TACGGGCCCGACGGGCTGCCCTACCTCAAGGTTCTCAAGGCCGCCGGTGTAAACACCACG
 GACAAAGAGATTGAGGTTCTCTATATTTCGGAATGTAACTTTTGAGGACGCTGGGGAATAT
 ACGTGCTTGGCGGGTAATTCTATTGGGATATCCTTTCACTCTGCATGGTTGACAGTTCTG
 CCAGCGCCTGGAAGAGAAAAGGAGATTACAGCTTCCCCAGACTACCTGGAGGAGCCCAAA
 25 TCTTctGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCG
 TCAGTCTTCCTCTTCCCCCAAAAACCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAG
 GTCACATGCGTGTTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTAC
 GTGGACGGCGTGAGGTTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGC
 ACGTACCGTGTTGGTCAGCGTCCTACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAG
 30 TACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAA
 GCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTG
 ACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCC
 GTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAATAACAAGACCACGCCTCCCGTGCTG
 35 GACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAG
 CAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAG
 AAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

ES 2 336 832 T3

SEC. ID. N° 221 HG1021645N1 NP_000132_1-377_GS_17939658_233-464_C237S
 ATGGTCAGCTGGGGTCGTTTCATCTGCCTGGTTCGTGGTCACCATGGCAACCTTGTCCCTG
 GCCCGGCCCTCCTTCAGTTTAGTTGAGGATACCACATTAGAGCCAGAAGAGCCACCAACC
 5 AAATACCAAATCTCTCAACCAGAAGTGTACGTGGCTGCGCCAGGGGAGTCGCTAGAGGTG
 CGCTGCCTGTTGAAAGATGCCGCCGTGATCAGTTGGACTAAGGATGGGGTGCACCTGGGG
 CCCAACAAATAGGACAGTGCTTATTGGGGAGTACTTGCAGATAAAGGGCGCCACGCCTAGA
 GACTCCGGCCTCTATGCTTGTACTGCCAGTAGGACTGTAGACAGTGAAACTTGGTACTTC
 10 ATGGTGAATGTCACAGATGCCATCTCATCCGGAGATGATGAGGATGACACCGATGGTGCG
 GAAGATTTTGTCAGTGAGAACAGTAACAACAAGAGAGCACCATACTGGACCAACACAGAA
 AAGATGGAAAAGCGGCTCCATGCTGTGCCTGCGGCCAACACTGTCAAGTTTTCGCTGCCCC
 GCCGGGGGGAACCCAATGCCAACCATGCGGTGGCTGAAAAACGGGAAGGAGTTTAAGCAG
 GAGCATCGCATTGGAGGCTACAAGGTACGAAACCAGCACTGGAGCCTCATTATGGAAAGT
 15 GTGGTCCCATCTGACAAGGGAAATTATACCTGTGTGGTGGAGAATGAATACGGGTCCATC
 AATCACACGTACCACCTGGATGTTGTGGAGCGATCGCCTCACCGGCCCATCCTCCAAGCC
 GGACTGCCGGCAAATGCCTCCACAGTGGTCGGAGGAGACGTAGAGTTTGTCTGCAAGGTT
 TACAGTGATGCCAGCCCCACATCCAGTGGATCAAGCACGTGGAAAAGAACGGCAGTAAA
 20 TACGGGGCCGACGGGGCTGCCCTACCTCAAGGTTCTCAAGGCCGCCGGTGTTAACACCACG
 GACAAAGAGATTGAGGTTCTCTATATTCGGAATGTAACTTTTGAGGACGCTGGGGAATAT
 ACGTGCTTGGCGGGTAATTCTATTGGGATATCCTTTCACTCTGCATGGTTGACAGTTCTG
 CCAGCGCCTGGAAGAGAAAAGGAGATTACAGCTTCCCCAGACTACCTGGAGGGATCCGAG
 CCCAAATCTTtGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGG
 25 GGACCGTCAGTCTTCTTCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACC
 CCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAAC
 TGGTACGTGGACGGCGTGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTAC
 AACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGC
 30 AAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATC
 TCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAT

35 GAGCTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGAC
 ATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCC
 GTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGG
 TGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTAC
 40 ACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

SEC. ID. N° 222 HG1021646N1 NP_000132_1-373_17939658_233-464_C237S

ATGGTCAGCTGGGGTCGTTTCATCTGCCTGGTCGTGGTCACCATGGCAACCTTGTCCTG
 GCCCCGGCCCTCCTTCAGTTTAGTTGAGGATACCACATTAGAGCCAGAAGAGCCACCAACC
 5 AAATACCAAATCTCTCAACCAGAAGTGTACGTGGCTGCGCCAGGGGAGTCGCTAGAGGTG
 CGCTGCCTGTTGAAAGATGCCGCCGTGATCAGTTGGACTAAGGATGGGGTGCACCTGGGG
 CCAACAATAGGACAGTGCTTATTGGGGAGTACTTGACAGATAAAGGGCGCCACGCCTAGA
 GACTCCGGCCTCTATGCTTGTACTGCCAGTAGGACTGTAGACAGTGAAACTTGGTACTTC
 10 ATGGTGAATGTCACAGATGCCATCTCATCCGGAGATGATGAGGATGACACCGATGGTGCG
 GAAGATTTTGTCACTGAGAACAGTAACAACAAGAGAGCACCATACTGGACCAACACAGAA
 AAGATGGAAAAGCGGCTCCATGCTGTGCCTGCGGCCAACACTGTCAAGTTTCGCTGCCCA
 GCCGGGGGGAACCCAATGCCAACCATGCGGTGGCTGAAAAACGGGAAGGAGTTTAAGCAG
 15 GAGCATCGCATTGGAGGCTACAAGGTACGAAACCAGCACTGGAGCCTCATTATGGAAAGT
 GTGGTCCCATCTGACAAGGGAAATTATACCTGTGTGGTGGAGAATGAATACGGGTCCATC
 AATCACACGTACCACCTGGATGTTGTGGAGCGATCGCCTCACCGGCCCATCTCCAAGCC
 GGACTGCCGGCAAATGCCTCCACAGTGGTTCGGAGGAGACGTAGAGTTTGTCTGCAAGGTT
 TACAGTGATGCCAGCCCCACATCCAGTGGATCAAGCACGTGGAAAAGAACGGCAGTAAA
 20 TACGGGGCCCGACGGGCTGCCCTACCTCAAGGTTCTCAAGGCCGCGGTTTAAACACCACG
 GACAAAGAGATTGAGGTTCTCTATATTTCGGAATGTAACCTTTTGAGGACGCTGGGGAATAT
 ACGTGCTTGGCGGGTAATTCTATTGGGATATCCTTTCACTCTGCATGGTTGACAGTTCTG
 CCAGCGCCTGGAAGAGAAAAGGAGATTACAGCTTCCCCAGAGCCCAAATCTTctGACAAA
 25 ACTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTC
 TTCCCCCAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTG
 GTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTG
 GAGGTGCATAATGCCAAGACAAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTG
 GTCAGCGTCCTACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAG
 30 GTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAG
 CCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAG
 GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAG
 AGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGC
 35 TCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTC
 TTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCC
 CTGTCTCCGGGTAAA

SEC. ID. N° 223 HG1021647N1 NP_000132_1-369_17939658_233-464_C237S

ATGGTCAGCTGGGGTCGTTTCATCTGCCTGGTCGTGGTCACCATGGCAACCTTGTCCTG
 GCCCCGGCCCTCCTTCAGTTTAGTTGAGGATACCACATTAGAGCCAGAAGAGCCACCAACC
 40 AAATACCAAATCTCTCAACCAGAAGTGTACGTGGCTGCGCCAGGGGAGTCGCTAGAGGTG
 CGCTGCCTGTTGAAAGATGCCGCCGTGATCAGTTGGACTAAGGATGGGGTGCACCTGGGG
 CCAACAATAGGACAGTGCTTATTGGGGAGTACTTGACAGATAAAGGGCGCCACGCCTAGA
 45 GACTCCGGCCTCTATGCTTGTACTGCCAGTAGGACTGTAGACAGTGAAACTTGGTACTTC
 ATGGTGAATGTCACAGATGCCATCTCATCCGGAGATGATGAGGATGACACCGATGGTGCG
 GAAGATTTTGTCACTGAGAACAGTAACAACAAGAGAGCACCATACTGGACCAACACAGAA
 AAGATGGAAAAGCGGCTCCATGCTGTGCCTGCGGCCAACACTGTCAAGTTTCGCTGCCCA
 50 GCCGGGGGGAACCCAATGCCAACCATGCGGTGGCTGAAAAACGGGAAGGAGTTTAAGCAG
 GAGCATCGCATTGGAGGCTACAAGGTACGAAACCAGCACTGGAGCCTCATTATGGAAAGT
 GTGGTCCCATCTGACAAGGGAAATTATACCTGTGTGGTGGAGAATGAATACGGGTCCATC
 AATCACACGTACCACCTGGATGTTGTGGAGCGATCGCCTCACCGGCCCATCTCCAAGCC
 55 GGACTGCCGGCAAATGCCTCCACAGTGGTTCGGAGGAGACGTAGAGTTTGTCTGCAAGGTT
 TACAGTGATGCCAGCCCCACATCCAGTGGATCAAGCACGTGGAAAAGAACGGCAGTAAA
 TACGGGGCCCGACGGGCTGCCCTACCTCAAGGTTCTCAAGGCCGCGGTTTAAACACCACG
 GACAAAGAGATTGAGGTTCTCTATATTTCGGAATGTAACCTTTTGAGGACGCTGGGGAATAT
 ACGTGCTTGGCGGGTAATTCTATTGGGATATCCTTTCACTCTGCATGGTTGACAGTTCTG
 60 CCAGCGCCTGGAAGAGAAAAGGAGATTGAGCCCAAATCTTctGACAAAACACTCACACATGC
 CCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCAAAC
 CCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTG

ES 2 336 832 T3

AGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAAT
 GCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTC
 ACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAA
 5 GCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCA
 CAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACC
 TGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAG
 CCGGAGAACAACCTACAAGACCACGCCTCCCGTGTGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTC
 10 TACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCC
 GTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT
 AAA

SEC. ID. N° 224 HG1021648N1 NP_000132_1-368_17939658_233-464_C237S
 ATGGTCAGCTGGGGTTCGTTTCATCTGCCTGGTTCGTGGTCAACCATGGCAACCTTGTCCCTG
 GCCCGGCCCTCCTTCAGTTTGTGAGGATACCACATTAGAGCCAGAAGAGCCACCAACC
 20 AAATACCAATCTCTCAACCAGAAGTGTACGTGGCTGCGCCAGGGGAGTCCCTAGAGGTG
 CGCTGCCTGTTGAAAAGATGCCGCCGTGATCAGTTGGACTAAGGATGGGGTGCACCTGGGG
 CCCAACAATAGGACAGTGCTTATTGGGGAGTACTTGCAGATAAAGGGCGCCACGCCTAGA
 GACTCCGGCCTCTATGCTTGTACTGCCAGTAGGACTGTAGACAGTGAACTTGGTACTTC
 ATGGTGAATGTCACAGATGCCATCTCATCCGGAGATGATGAGGATGACACCGATGGTGC
 25 GAAGATTTTGTCAAGTGAAGAACAGTAACAACAAGAGAGCACCATACTGGACCAACACAGAA
 AAGATGGAAAAGCGGCTCCATGCTGTGCCTGCGGCCAACACTGTCAAGTTTCGCTGCCCC
 GCCGGGGGGAACCAATGCCAACCATGCGGTGGCTGAAAAACGGGAAGGAGTTTAAGCAG
 GAGCATCGCATTGGAGGCTACAAGGTACGAAACCAGCACTGGAGCCTCATTATGGAAAGT
 30 GTGGTCCCATCTGACAAGGGAAATTATACCTGTGTGGTGGAGAATGAATACGGGTCCATC
 AATCACACGTACCACCTGGATGTTGTGGAGCGATCGCCTCACCGGCCCATCCTCCAAGCC
 GGACTGCCGGCAAATGCCCTCCACAGTGGTCGGAGGAGACGTAGAGTTTGTCTGCAAGGTT
 TACAGTGATGCCAGCCCCACATCCAGTGGATCAAGCACGTGGAAAAGAACGGCAGTAAA
 TACGGGGCCCGACGGGCTGCCCTACCTCAAGGTTCTCAAGGCCCGCGGTGTTAACACCACG
 35 GACAAAGAGATTGAGGTTCTCTATATTGGAATGTAACTTTTGAGGACGCTGGGGAATAT
 ACGTGCTTGGCGGGTAATTCTATTGGGATATCCTTTCACTCTGCATGGTTGACAGTTCTG
 CCAGCGCCTGGAAGAGAAAAGGAGGAGCCCAAATCTTctGACAAAACCTCACACATGCCCA
 CCGTGCCCGACACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCC
 AAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGC
 40 CACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCC
 AAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACC
 GTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCC
 CTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAG
 45 GTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGC
 CTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCG
 GAGAACAACCTACAAGACCACGCCTCCCGTGTGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTAC
 AGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTG
 50 ATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

ES 2 336 832 T3

SEC. ID. N° 225 HG1021649N1 NP_000132_1-363_17939658 233-464_C237S

ATGGTCAGCTGGGGTCGTTTCATCTGCCTGGTCGTGGTCACCATGGCAACCTTGTCCCTG
 GCCCGGCCCTCCTTCAGTTTAGTTGAGGATACCACATTAGAGCCAGAAGAGCCACCAACC
 5 AAATACCAAATCTCTCAACCAGAAAGTGTACGTGGCTGCGCCAGGGGAGTCGCTAGAGGTG
 CGCTGCCTGTTGAAAGATGCCGCCGTGATCAGTTGGACTAAGGATGGGGTGCACCTTGGGG
 CCCAACAATAGGACAGTGCTTATTGGGGAGTACTTGCAGATAAAGGGCGCCACGCCTAGA
 GACTCCGGCCTCTATGCTTGTACTGCCAGTAGGACTGTAGACAGTGAAACTTGGTACTTC
 10 ATGGTGAATGTCACAGATGCCATCTCATCCGGAGATGATGAGGATGACACCGATGGTGC
 GAAGATTTTGTCAGTGAGAACAGTAACAACAAGAGAGCACCATACTGGACCAACACAGAA
 AAGATGGAAAAGCGGCTCCATGCTGTGCCTGCGGCCAACACTGTCAAGTTTCGCTGCCCCA
 GCCGGGGGGAACCAATGCCAACCATGCGGTGGCTGAAAAACGGGAAGGAGTTTAAGCAG
 GAGCATCGCATTGGAGGCTACAAGGTACGAAACCAGCACTGGAGCCTCATTATGGAAAGT
 15 GTGGTCCCATCTGACAAGGGAAATTATACCTGTGTGGTGGAGAATGAATACGGGTCCATC
 AATCACACGTACCACCTGGATGTTGTGGAGCGATCGCCTACCGGGCCCATCTCCAAGCC
 GGACTGCCGGCAAATGCCTCCACAGTGGTCGGAGGAGACGTAGAGTTTGTCTGCAAGGTT
 TACAGTGATGCCAGCCCCACATCCAGTGGATCAAGCACGTGGAAGAAGACGGCAGTAAA
 20 TACGGGCCCCGACGGGCTGCCCTACCTCAAGGTTCTCAAGGCCGCCGTGTTAACACCACG
 GACAAAGAGATTGAGGTTCTCTATATTCCGAATGTAACCTTTTGAGGACGCTGGGGAATAT

ACGTGCTTGGCGGGTAATTCTATTGGGATATCCTTTCACTCTGCATGGTTGACAGTTCTG
 25 CCAGCGCCTGAGCCCAAACTCTtctGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCCAGCA
 CCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTC
 ATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCT
 GAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCG
 30 CGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAG
 GACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCC
 ATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTG
 CCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTACGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGC
 35 TTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTAC
 AAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACC
 GTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCT
 CTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

ES 2 336 832 T3

SEC. ID. N° 226 HG1021650N1 NP_000132_1-358_17939658_233-464_C237S
 ATGGTCAGCTGGGGTCGTTTCATCTGCCTGGTCGGTCACCATGGCAACCTTGTCCCTG
 GCCCGGCCCTCCTTCAGTTTAGTTGAGGATACCACATTAGAGCCAGAAGAGCCACCAACC
 5 AAATACCAAATCTCTCAACCAGAAAGTGTACGTGGCTGCGCCAGGGGAGTTCGCTAGAGGTG
 CGCTGCCTGTTGAAAGATGCCGCCGTGATCAGTTGGACTAAGGATGGGGTGAAGTGGGG
 CCCAACAAATAGGACAGTGCTTATTGGGGAGTACTTGCAGATAAAGGGCGCCACGCCTAGA
 GACTCCGGCCTCTATGCTTGTACTGCCAGTAGGACTGTAGACAGTGAAACTTGGTACTTC
 10 ATGGTGAATGTACAGATGCCATCTCATCCGGAGATGATGAGGATGACACCGATGGTGCG
 GAAGATTTTGTTCAGTGAGAACAGTAACAACAAGAGAGCACCATACTGGACCAACACAGAA
 AAGATGGAAAAGCGGCTCCATGCTGTGCCTGCGGCCAACACTGTCAAGTTTCGCTGCCCA
 GCCGGGGGGAACCCCAATGCCAACCATGCGGTGGCTGAAAAACGGGAAGGAGTTTAAAGCAG
 GAGCATCGCATTGGAGGCTACAAGGTACGAAACAGCAGCACTGGAGCCTCATTATGGAAAGT
 15 GTGGTCCCATCTGACAAGGGAAATTATACCTGTGTGGTGGAGAATGAATACGGGTCCATC
 AATCACACGTACCACCTGGATGTTGTGGAGCGATCGCCTCACCGGCCCATCCTCCAAGCC
 GGACTGCCGGCAAATGCCTCCACAGTGGTTCGGAGGAGACGTAGAGTTTGTCTGCAAGGTT
 TACAGTGATGCCAGCCCCACATCCAGTGGATCAAGCACGTGGAAAAAGAACGGCAGTAAA
 20 TACGGGCCCCGACGGGCTGCCCTACCTCAAGGTTCTCAAGGCCGCCGGTGTAAACACCACG
 GACAAAGAGATTGAGGTTCTCTATATTCGGAATGTAACTTTTGAGGACGCTGGGGAATAT
 ACGTGCTTGGCGGGTAATTCTATTGGGATATCCTTTCACTCTGCATGGTTGACAGAGCCC
 AAATCTtctGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCACGACCTGAACTCCTGGGGGGA
 CCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCTCATGATCTCCCGGACCCCT
 25 GAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGG
 TACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAAC
 AGCACGTACCGTGTGGTTCAGCGTCTCACCCTGCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAG
 GAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCC
 30 AAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAG
 CTGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATC
 GCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTG
 CTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGG
 CAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACG
 35 CAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAA

SEC. ID. N° 227 HG1021635P1 15281415_1-378
 MVSWGRFICLVVVTMATLSLARPSFSLVEDTTLEPEEPPTKYQISQPEVYVAAPGESLEV
 RCLLKDAAVISWTKDGVHLGPNNRVTLIGEYLQIKGATPRDSGLYACTASRTVDSETWYF
 40 MVNVTDAISSGDDDDTDGAEDFVSENSNNKRAPYWTNTEKMEKRLHAVPAANTVKFRCP
 AGGNPMPTMRWLKNGKEFKQEHRIIGGYKVRNQHWSLIMESVVP SDKGNYTCVVENEYGS
 NHTYHLDVVERSHPRPILQAGLPANASTVVGGDVEFVCKVYSDAQPHIQWIKHVEKNGSK
 YGPDGLPYLKVLKHSGINSSNAEVLALFNVTEADAGEYICKVSNYIGQANQSAWLTVLPK
 45 QQAPGREKEITASPDYLE

SEC. ID. N° 228 HG1021636P1 15281415_1-378_17939658_233-464_C237S
 MVSWGRFICLVVVTMATLSLARPSFSLVEDTTLEPEEPPTKYQISQPEVYVAAPGESLEV
 RCLLKDAAVISWTKDGVHLGPNNRVTLIGEYLQIKGATPRDSGLYACTASRTVDSETWYF
 50 MVNVTDAISSGDDDDTDGAEDFVSENSNNKRAPYWTNTEKMEKRLHAVPAANTVKFRCP
 AGGNPMPTMRWLKNGKEFKQEHRIIGGYKVRNQHWSLIMESVVP SDKGNYTCVVENEYGS
 NHTYHLDVVERSHPRPILQAGLPANASTVVGGDVEFVCKVYSDAQPHIQWIKHVEKNGSK
 55 YGPDGLPYLKVLKHSGINSSNAEVLALFNVTEADAGEYICKVSNYIGQANQSAWLTVLPK
 QQAPGREKEITASPDYLE

SEC. ID. N° 229 HG1021637P1 15281415_1-378_GS_17939658_233-464_C237S
 MVSWGRFICLVVVTMATLSLARPSFSLVEDTTLEPEEPPTKYQISQPEVYVAAPGESLEV
 RCLLKDAAVISWTKDGVHLGPNNRVTVLIGEYLQIKGATPRDSGLYACTASRTVDSETWYF
 5 MVNVTDAISSGDEDDTDGAEDFVSENSNNKRAPYWTNTEKMEKRLHAVPAANTVKFRCP
 AGGNPMPTMRWLKNGKEFKQEHRRIGGYKVRNQHWSLIMESVVP SDKGNVTCVVENEYGSI
 NHTYHLDVVERSHPRPILQAGLPANASTVVGGDVEFVCKVYSDAQPHIQWIKHVEKNGSK
 YGPDGLPYLKVLKHSGINSSNAEVLALFNVTADAGEYICKVSNYIGQANQSAWLTVLPK
 10 QQAPGREKEITASPDYLEGSEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR
 TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNL
 GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS
 DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHNH
 15 YTQKSLSLSPGK

SEC. ID. N° 230 HG1021638P1 15281415_1-374_17939658_233-464_C237S
 MVSWGRFICLVVVTMATLSLARPSFSLVEDTTLEPEEPPTKYQISQPEVYVAAPGESLEV
 20 RCLLKDAAVISWTKDGVHLGPNNRVTVLIGEYLQIKGATPRDSGLYACTASRTVDSETWYF
 MVNVTDAISSGDEDDTDGAEDFVSENSNNKRAPYWTNTEKMEKRLHAVPAANTVKFRCP
 AGGNPMPTMRWLKNGKEFKQEHRRIGGYKVRNQHWSLIMESVVP SDKGNVTCVVENEYGSI
 NHTYHLDVVERSHPRPILQAGLPANASTVVGGDVEFVCKVYSDAQPHIQWIKHVEKNGSK
 25 YGPDGLPYLKVLKHSGINSSNAEVLALFNVTADAGEYICKVSNYIGQANQSAWLTVLPK
 QQAPGREKEITASPEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTC
 VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC
 KVSNAKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW
 30 ESNQGPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHNHYTQKSL
 SLSPGK

SEC. ID. N° 231 HG1021639P1 15281415_1-370_17939658_233-464_C237S
 35 MVSWGRFICLVVVTMATLSLARPSFSLVEDTTLEPEEPPTKYQISQPEVYVAAPGESLEV
 RCLLKDAAVISWTKDGVHLGPNNRVTVLIGEYLQIKGATPRDSGLYACTASRTVDSETWYF
 MVNVTDAISSGDEDDTDGAEDFVSENSNNKRAPYWTNTEKMEKRLHAVPAANTVKFRCP
 AGGNPMPTMRWLKNGKEFKQEHRRIGGYKVRNQHWSLIMESVVP SDKGNVTCVVENEYGSI
 40 NHTYHLDVVERSHPRPILQAGLPANASTVVGGDVEFVCKVYSDAQPHIQWIKHVEKNGSK
 YGPDGLPYLKVLKHSGINSSNAEVLALFNVTADAGEYICKVSNYIGQANQSAWLTVLPK
 QQAPGREKEIEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVD
 VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN
 KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG
 45 QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSP
 GK

SEC. ID. N° 232 HG1021640P1 15281415_1-369_17939658_233-464_C237S
 50 MVSWGRFICLVVVTMATLSLARPSFSLVEDTTLEPEEPPTKYQISQPEVYVAAPGESLEV
 RCLLKDAAVISWTKDGVHLGPNNRVTVLIGEYLQIKGATPRDSGLYACTASRTVDSETWYF
 MVNVTDAISSGDEDDTDGAEDFVSENSNNKRAPYWTNTEKMEKRLHAVPAANTVKFRCP
 AGGNPMPTMRWLKNGKEFKQEHRRIGGYKVRNQHWSLIMESVVP SDKGNVTCVVENEYGSI
 55 NHTYHLDVVERSHPRPILQAGLPANASTVVGGDVEFVCKVYSDAQPHIQWIKHVEKNGSK
 YGPDGLPYLKVLKHSGINSSNAEVLALFNVTADAGEYICKVSNYIGQANQSAWLTVLPK
 QQAPGREKEEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDV
 SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK
 60 ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ
 PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPG
 K

ES 2 336 832 T3

SEC. ID. N° 233 HG1021641P1 15281415_1-364_17939658_233-464_C237S
 MVSWGRFICLVVVTMATLSLARPSFSLVEDTTLEPEEPPTKYQISQPEVYVAAPGESLEV
 RCLLKDAAVISWTKDGVHLGPNNRVTVLIGEYLQIKGATPRDSGLYACTASRTVDSETWYF
 5 MVNVTDAISSGDEDDTDGAEDFVSENSNNKRAPYWTNTEKMEKRLHAVPAANTVKFRCP
 AGGNPMPTMRWLKNGKEFKQEHRRIGGYKVRNQHWSLIMESVVP SDKGNYTCVVENEYGSI
 NHTYHLDVVERSHPRPILQAGLPANASTVVGGDVEFVCKVYSDAQPHIQWIKHVEKNGSK

10 YGPDGLPYLKVLKHSGINSSNAEVLALFNVTADAGEYICKVSNYIGQANQSAWLTVLPK
 QQAPEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED
 PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
 15 PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN
 YKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

20 SEC. ID. N° 234 HG1021642P1 15281415_1-356_17939658_233-464_C237S
 MVSWGRFICLVVVTMATLSLARPSFSLVEDTTLEPEEPPTKYQISQPEVYVAAPGESLEV
 RCLLKDAAVISWTKDGVHLGPNNRVTVLIGEYLQIKGATPRDSGLYACTASRTVDSETWYF
 MVNVTDAISSGDEDDTDGAEDFVSENSNNKRAPYWTNTEKMEKRLHAVPAANTVKFRCP
 25 AGGNPMPTMRWLKNGKEFKQEHRRIGGYKVRNQHWSLIMESVVP SDKGNYTCVVENEYGSI
 NHTYHLDVVERSHPRPILQAGLPANASTVVGGDVEFVCKVYSDAQPHIQWIKHVEKNGSK
 YGPDGLPYLKVLKHSGINSSNAEVLALFNVTADAGEYICKVSNYIGQANQSAWLTEPKS
 SDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV
 DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA
 30 KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLD
 SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

35 SEC. ID. N° 235 HG1021643P1 NP_000132_1-377
 MVSWGRFICLVVVTMATLSLARPSFSLVEDTTLEPEEPPTKYQISQPEVYVAAPGESLEV
 RCLLKDAAVISWTKDGVHLGPNNRVTVLIGEYLQIKGATPRDSGLYACTASRTVDSETWYF
 MVNVTDAISSGDEDDTDGAEDFVSENSNNKRAPYWTNTEKMEKRLHAVPAANTVKFRCP
 AGGNPMPTMRWLKNGKEFKQEHRRIGGYKVRNQHWSLIMESVVP SDKGNYTCVVENEYGSI
 40 NHTYHLDVVERSHPRPILQAGLPANASTVVGGDVEFVCKVYSDAQPHIQWIKHVEKNGSK
 YGPDGLPYLKVLKAAGVNTTDKEIEVLIRNVTTFEDAGEYTCLAGNSIGISFHSWLTVL
 PAPGREKEITASPDYLE

45 SEC. ID. N° 236 HG1021644P1 NP_000132_1-377_17939658_233-464_C237S
 MVSWGRFICLVVVTMATLSLARPSFSLVEDTTLEPEEPPTKYQISQPEVYVAAPGESLEV
 RCLLKDAAVISWTKDGVHLGPNNRVTVLIGEYLQIKGATPRDSGLYACTASRTVDSETWYF
 MVNVTDAISSGDEDDTDGAEDFVSENSNNKRAPYWTNTEKMEKRLHAVPAANTVKFRCP
 50 AGGNPMPTMRWLKNGKEFKQEHRRIGGYKVRNQHWSLIMESVVP SDKGNYTCVVENEYGSI
 NHTYHLDVVERSHPRPILQAGLPANASTVVGGDVEFVCKVYSDAQPHIQWIKHVEKNGSK
 YGPDGLPYLKVLKAAGVNTTDKEIEVLIRNVTTFEDAGEYTCLAGNSIGISFHSWLTVL
 PAPGREKEITASPDYLEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE
 VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
 55 YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA
 VEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQ
 KSLSLSPGK

ES 2 336 832 T3

SEC. ID. N° 237 HG1021645P1 NP_000132_1-377_GS_17939658_233-464_C237S
 MVSWGRFICLVVVTMATLSLARPSFSLVEDTTLEPEEPPTKYQISQPEVYVAAPGESLEV
 RCLLKDAAVISWTKDGVHLGPNNRITVLIGEYLQIKGATPRDSGLYACTASRTVDSETWYF
 5 MVNVTDAISSGDEDDTDGAEDFVSENSNNKRAPYWTNTEKMEKRLHAVPAANTVKFRCP
 AGGNPMPTMRWLKNGKEFKQEHRIIGGYKVRNQHWSLIMESVVP SDKGNITCVVENEYGSI
 NHTYHLDVVERSHPILQAGLPANASTVVGGDVEFVCKVYSDAQPHIQWIKHVEKNGSK
 YGPDGLPYLKVLKAAGVNTTDEIEVLIRNVT FEDAGEYTCLAGNSIGISFHS AWLTVL
 10 PAPGREKEITASPDYLEGSEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT
 PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG
 KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD
 IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHNHY
 15 TQKSLSLSPGK

SEC. ID. N° 238 HG1021646P1 NP_000132_1-373_17939658_233-464_C237S
 20 MVSWGRFICLVVVTMATLSLARPSFSLVEDTTLEPEEPPTKYQISQPEVYVAAPGESLEV
 RCLLKDAAVISWTKDGVHLGPNNRITVLIGEYLQIKGATPRDSGLYACTASRTVDSETWYF
 MVNVTDAISSGDEDDTDGAEDFVSENSNNKRAPYWTNTEKMEKRLHAVPAANTVKFRCP
 AGGNPMPTMRWLKNGKEFKQEHRIIGGYKVRNQHWSLIMESVVP SDKGNITCVVENEYGSI
 25 NHTYHLDVVERSHPILQAGLPANASTVVGGDVEFVCKVYSDAQPHIQWIKHVEKNGSK
 YGPDGLPYLKVLKAAGVNTTDEIEVLIRNVT FEDAGEYTCLAGNSIGISFHS AWLTVL
 PAPGREKEITASPEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV

30 VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK
 VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
 SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHNHYTQKSLS
 35 LSPGK

40 SEC. ID. N° 239 HG1021647P1 NP_000132_1-369_17939658_233-464_C237S
 MVSWGRFICLVVVTMATLSLARPSFSLVEDTTLEPEEPPTKYQISQPEVYVAAPGESLEV
 RCLLKDAAVISWTKDGVHLGPNNRITVLIGEYLQIKGATPRDSGLYACTASRTVDSETWYF
 45 MVNVTDAISSGDEDDTDGAEDFVSENSNNKRAPYWTNTEKMEKRLHAVPAANTVKFRCP
 AGGNPMPTMRWLKNGKEFKQEHRIIGGYKVRNQHWSLIMESVVP SDKGNITCVVENEYGSI
 NHTYHLDVVERSHPILQAGLPANASTVVGGDVEFVCKVYSDAQPHIQWIKHVEKNGSK
 YGPDGLPYLKVLKAAGVNTTDEIEVLIRNVT FEDAGEYTCLAGNSIGISFHS AWLTVL
 50 PAPGREKEIEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV
 SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK
 ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ
 PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPG
 K

ES 2 336 832 T3

SEC. ID. N° 240 HG1021648P1 NP_000132_1-368_17939658_233-464_C237S
 MVSWGRFICLVVVTMATLSLARPSFSLVEDTTLEPEEPPTKYQISQPEVYVAAPGESLEV
 RCLLKDAAVISWTKDGVHLGPNNRFTVLIGEYLQIKGATPRDSGLYACTASRTVDSETWYF
 5 MVNVTDAISSGDEDDTDGAEDFVSENSNNKRAPYWTNTEKMEKRLHAVPAANTVKFRCP
 AGGNPMPTMRWLKNGKEFKQEHRRIGGYKVRNQHWSLIMESVVP SDKGNYTCVVENEYGSI
 NHTYHLDVVERSHPRPILQAGLPANASTVVGGDVEFVCKVYSDAQPHIQWIKHVEKNGSK
 YGPDGLPYLKVLKAAGVNNTDKEIEVL YIRNVTFEDAGEYTCLAGNSIGISFHSAWLTVL
 10 PAPGREKEEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS
 HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA
 LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
 ENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEC. ID. N° 241 HG1021649P1 NP_000132_1-363_17939658_233-464_C237S
 MVSWGRFICLVVVTMATLSLARPSFSLVEDTTLEPEEPPTKYQISQPEVYVAAPGESLEV
 RCLLKDAAVISWTKDGVHLGPNNRFTVLIGEYLQIKGATPRDSGLYACTASRTVDSETWYF
 20 MVNVTDAISSGDEDDTDGAEDFVSENSNNKRAPYWTNTEKMEKRLHAVPAANTVKFRCP
 AGGNPMPTMRWLKNGKEFKQEHRRIGGYKVRNQHWSLIMESVVP SDKGNYTCVVENEYGSI
 NHTYHLDVVERSHPRPILQAGLPANASTVVGGDVEFVCKVYSDAQPHIQWIKHVEKNGSK
 YGPDGLPYLKVLKAAGVNNTDKEIEVL YIRNVTFEDAGEYTCLAGNSIGISFHSAWLTVL
 PAPEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP
 25 EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP
 IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY
 KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEC. ID. N° 242 HG1021650P1 NP_000132_1-358_17939658_233-464_C237S
 MVSWGRFICLVVVTMATLSLARPSFSLVEDTTLEPEEPPTKYQISQPEVYVAAPGESLEV
 RCLLKDAAVISWTKDGVHLGPNNRFTVLIGEYLQIKGATPRDSGLYACTASRTVDSETWYF
 35 MVNVTDAISSGDEDDTDGAEDFVSENSNNKRAPYWTNTEKMEKRLHAVPAANTVKFRCP
 AGGNPMPTMRWLKNGKEFKQEHRRIGGYKVRNQHWSLIMESVVP SDKGNYTCVVENEYGSI
 NHTYHLDVVERSHPRPILQAGLPANASTVVGGDVEFVCKVYSDAQPHIQWIKHVEKNGSK
 YGPDGLPYLKVLKAAGVNNTDKEIEVL YIRNVTFEDAGEYTCLAGNSIGISFHSAWLTEP
 KSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW
 40 YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
 KAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPV
 LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEC. ID. N° 243 HG1021651P1 R1_delfragment_1
 LYLE

SEC. ID. N° 244 HG1021652P1 R1_delfragment_2
 PLYLE

SEC. ID. N° 245 HG1021653P1 R1_delfragment_3

MTSPLYLE

ES 2 336 832 T3

5	SEC. ID. N° 246 AVMTSPLYLE	HG1021654P1	R1_delfragment_4
10	SEC. ID. N° 247 VMTSPLYLE	HG1021655P1	R1_delfragment_5
15	SEC. ID. N° 248 EERPAVMTSPLYLE	HG1021656P1	R1_delfragment_6
20	SEC. ID. N° 249 LEERPAVMTSPLYLE	HG1021657P1	R1_delfragment_7
25	SEC. ID. N° 250 KALEERPAVMTSPLYLE	HG1021658P1	R1_delfragment_8
30	SEC. ID. N° 251 EALERPAVMTSPLYLE	HG1021659P1	R1_delfragment_9
35	SEC. ID. N° 252 RPVAKALEERPAVMTSPLYLE	HG1021660P1	R1_delfragment_10
40	SEC. ID. N° 253 DYLE	HG1021661P1	R2_delfragment_1
45	SEC. ID. N° 254 PDYLE	HG1021662P1	R2_delfragment_2
50	SEC. ID. N° 255 TASPDYLE	HG1021663P1	R2_delfragment_3
55	SEC. ID. N° 256 ITASPDYLE	HG1021664P1	R2_delfragment_4
60	SEC. ID. N° 257 EITASPDYLE	HG1021665P1	R2_delfragment_5
65	SEC. ID. N° 258 GREKEITASPDYLE	HG1021666P1	R2_delfragment_6

ES 2 336 832 T3

5	SEC. ID. N° 259 PGREKEITASPDYLE	HG1021667P1	R2_delfragment_7
10	SEC. ID. N° 260 APGREKEITASPDYLE	HG1021668P1	R2_delfragment_8
15	SEC. ID. N° 261 PAPGREKEITASPDYLE	HG1021669P1	R2_delfragment_9
20	SEC. ID. N° 262 QAPGREKEITASPDYLE	HG1021670P1	R2_delfragment_10
25	SEC. ID. N° 263 PKQQAPGREKEITASPDYLE	HG1021671P1	R2_delfragment_11
30	SEC. ID. N° 264 VYAG	HG1021672P1	R3_delfragment_1
35	SEC. ID. N° 265 SVYAG	HG1021673P1	R3_delfragment_2
40	SEC. ID. N° 266 EAGSVYAG	HG1021674P1	R3_delfragment_3
45	SEC. ID. N° 267 DEAGSVYAG	HG1021675P1	R3_delfragment_4
50	SEC. ID. N° 268 ADEAGSVYAG	HG1021676P1	R3_delfragment_5
55	SEC. ID. N° 270 EELVEADEAGSVYAG	HG1021678P1	R3_delfragment_7
60	SEC. ID. N° 271 AEEELVEADEAGSVYAG	HG1021679P1	R3_delfragment_8
65			

ES 2 336 832 T3

SEC. ID. N° 272 HG1021680P1 R3_delfragment_9
PAEEELVEADEAGSVYAG

5

SEC. ID. N° 273 HG1021681P1 R3_delfragment_10
GPRAAEEELVEADEAGSVYAG

10

SEC. ID. N° 274 HG1021682P1 R4_delfragment_1
RYTD

15

SEC. ID. N° 275 HG1021683P1 R4_delfragment_2
ARYTD

20

SEC. ID. N° 276 HG1021684P1 R4_delfragment_3
APEARYTD

25

SEC. ID. N° 277 HG1021685P1 R4_delfragment_4
AAPEARYTD

30

SEC. ID. N° 278 HG1021686P1 R4_delfragment_5
AAAPEARYTD

35

SEC. ID. N° 279 HG1021687P1 R4_delfragment_6
PTWTAAAPEARYTD

40

SEC. ID. N° 280 HG1021688P1 R4_delfragment_7
DPTWTAAAPEARYTD

45

SEC. ID. N° 281 HG1021689P1 R4_delfragment_8
EEDPTWTAAAPEARYTD

50

SEC. ID. N° 282 HG1021690P1 R4_delfragment_9
PEEDPTWTAAAPEARYTD

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Una proteína de fusión de FGFR que comprende una pareja de fusión y un polipéptido FGFR, en la que el polipéptido FGFR consta de un dominio extracelular de una proteína FGFR, en la que el dominio extracelular comprende un terminal C, en la que el terminal C comprende una variante de terminal C de un dominio extracelular de FGFR de tipo natural, en la que la variante comprende una eliminación de 1-22 residuos de aminoácido presentes en el terminal C de un dominio extracelular de FGFR1, FGFR2, FGFR3 o FGFR4 de tipo natural, en la que la proteína de fusión de FGFR se une con, al menos, un ligando FGF o un fragmento biológicamente activo del mismo.
2. La proteína de fusión de FGFR de la reivindicación 1, en la que la eliminación es C-terminal con respecto a un residuo de valina situado en el terminal C del dominio IgIII y, comúnmente, alineado entre los terminales C de los dominios extracelulares de FGFR1, FGFR2, FGFR3 y FGFR4 de tipo natural.
3. La proteína de fusión de FGFR de cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en la que la pareja de fusión comprende un polipéptido Fc.
4. La proteína de fusión de FGFR de la reivindicación 1, en la que la proteína de fusión de FGFR comprende una cualquiera entre:
 - a. FGFR1-IIIc (R1Mut1), que comprende una secuencia de aminoácidos de cualquiera entre SEC ID N.º 97, SEC ID N.º 108 o SEC ID N.º 118;
 - b. FGFR1-IIIc (R1Mut2), que comprende una secuencia de aminoácidos de cualquiera entre SEC ID N.º 98, SEC ID N.º 109 o SEC ID N.º 119;
 - c. FGFR1-IIIc (R1Mut3), que comprende una secuencia de aminoácidos de cualquiera entre SEC ID N.º 99, SEC ID N.º 110 o SEC ID N.º 120;
 - d. FGFR1-IIIc (R1Mut4), que comprende una secuencia de aminoácidos de cualquiera entre SEC ID N.º 100, SEC ID N.º 111 o SEC ID N.º 121;
 - e. FGFR1-IIIb, que comprende una secuencia de aminoácidos de cualquiera entre SEC ID N.º 199 (R1Mut1), SEC ID N.º 200 (R1Mut2), SEC ID N.º 201 (R1Mut3) o SEC ID N.º 202 (R1Mut4);
 - f. FGFR2b, que comprende una secuencia de aminoácidos de cualquiera entre SEC ID N.º 230 (R2Mut1), SEC ID N.º 231 (R2Mut2), SEC ID N.º 232 (R2Mut3) o SEC ID N.º 233 (R2Mut4);
 - g. FGFR2c, que comprende una secuencia de aminoácidos de cualquiera entre SEC ID N.º 238 (R2Mut1), SEC ID N.º 239 (R2Mut2), SEC ID N.º 240 (R2Mut3) o SEC ID N.º 241 (R2Mut4);
 - h. FGFR3-IIIc, que comprende una secuencia de aminoácidos de cualquiera entre SEC ID N.º 178 (R3Mut1), SEC ID N.º 179 (R3Mut2), SEC ID N.º 180 (R3Mut3) o SEC ID N.º 181 (R3Mut4);
 - i. FGFR3-IIIb, que comprende una secuencia de aminoácidos de cualquiera entre SEC ID N.º 206 (R3Mut1), SEC ID N.º 207 (R3Mut2), SEC ID N.º 208 (R3Mut3) o SEC ID N.º 209 (R3Mut4); y
 - j. FGFR4, que comprende una secuencia de aminoácidos de cualquiera entre SEC ID N.º 162 (R4Mut1), SEC ID N.º 163 (R4Mut2), SEC ID N.º 164 (R4Mut3) o SEC ID N.º 165 (R4Mut4).
5. La proteína de fusión de FGFR de la reivindicación 3, en la que el polipéptido Fc comprende una secuencia de aminoácidos de cualquiera entre SEC ID N.º 171 a SEC ID N.º 173.
6. La proteína de fusión de FGFR de la reivindicación 5, en la que la proteína de fusión de FGFR comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N.º 100 (R1Mut4 de FGFR1-IIIc).
7. La proteína de fusión de FGFR de la reivindicación 4 o la reivindicación 6, en la que la proteína de fusión carece de una secuencia líder nativa.
8. Una proteína de fusión de FGFR según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 para su uso como un medicamento.
9. Una composición que comprende una cantidad eficaz de la proteína de fusión de FGFR de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
10. Una molécula de ácido nucleico que comprende un polinucleótido que codifica la proteína de fusión de FGFR de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7.

11. Un vector que comprende la molécula de ácido nucleico de la reivindicación 10 y un promotor que regula la expresión de la molécula de ácido nucleico.

12. Una célula huésped recombinante que comprende la proteína de fusión de FGFR de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, la molécula de ácido nucleico de la reivindicación 10 o el vector de la reivindicación 11, en la que la célula huésped recombinante es bien una célula huésped recombinante no humana o una célula huésped recombinante aislada.

13. La célula huésped recombinante de la reivindicación 12, en la que la célula huésped es una célula eucariota.

14. Un procedimiento para producir una proteína de fusión de FGFR que comprende:

(a) proporcionar la célula huésped recombinante de cualquiera de las reivindicaciones 12-13; y

(b) cultivar la célula huésped recombinante para que exprese la proteína de fusión de FGFR.

15. La composición de la reivindicación 9 para su uso en la inhibición de la viabilidad o la proliferación de una célula proliferativa.

16. La composición según la reivindicación 15, en la que la célula proliferativa está presente en un sujeto y un tejido del sujeto expresa un nivel más elevado de lo normal de un ligando FGF.

17. La composición según la reivindicación 15, en la que la célula proliferativa está presente en un sujeto y un tejido del sujeto expresa un nivel más elevado de lo normal del polipéptido FGFR.

18. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 15-17, en la que la célula proliferativa es una célula cancerosa, una célula displásica y/o una célula endotelial.

19. La proteína de fusión de FGFR de cualquiera de las reivindicaciones 1-7 para su uso en el tratamiento del cáncer.

20. La proteína de fusión de FGFR según la reivindicación 19, en la que el cáncer comprende, al menos, una subpoblación de células que depende de o es sensible a la estimulación del crecimiento por un ligando FGF.

21. La proteína de fusión de FGFR según la reivindicación 19, en la que el cáncer comprende, al menos, una subpoblación de células que depende de o es sensible a un factor angiogénico para la producción de vasos sanguíneos para el crecimiento.

22. La proteína de fusión de FGFR según la reivindicación 19, en la que el cáncer es resistente a la inhibición de la ruta de señalización del VEGF.

23. La proteína de fusión de FGFR según la reivindicación 19, en la que tal uso es en combinación con un segundo agente terapéutico anticancerígeno.

24. La proteína de fusión de FGFR según la reivindicación 23, en la que el segundo agente terapéutico anticancerígeno comprende un agente citostático, un agente citotóxico o un agente antiangiogénico.

25. La proteína de fusión de FGFR según la reivindicación 23, en la que el segundo agente terapéutico anticancerígeno comprende una segunda proteína de fusión de FGFR, un inhibidor de la señalización del PDGF, un inhibidor de la señalización del VEGF o un inhibidor de la señalización del EGF.

26. La proteína de fusión de FGFR de cualquiera de las reivindicaciones 1-7 para su uso en la inhibición de la angiogénesis.

27. La proteína de fusión de FGFR según la reivindicación 26, en la que dicha proteína de fusión de FGFR es para su administración en combinación con un segundo agente terapéutico.

28. La proteína de fusión de FGFR según la reivindicación 27, en la que el segundo agente terapéutico comprende un agente citostático, un agente citotóxico o un segundo agente antiangiogénico.

29. La proteína de fusión de FGFR según la reivindicación 26 ó 27 para su uso en el tratamiento de la degeneración macular.

30. La proteína de fusión de FGFR según la reivindicación 27, en la que el segundo agente terapéutico comprende una segunda proteína de fusión de FGFR, un inhibidor de la señalización del PDGF, un inhibidor de la señalización del VEGF, un inhibidor de la señalización del EGF, un anticuerpo o un ARNsi.

ES 2 336 832 T3

31. Uso de una proteína de fusión de FGFR según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad proliferativa.

5 32. Uso de una proteína de fusión de FGFR como en la reivindicación 31, en la que la enfermedad comprende cáncer.

33. Uso de una proteína de fusión de FGFR como en la reivindicación 32, en la que el cáncer comprende un cáncer hematológico o un cáncer sólido.

10 34. La composición de la reivindicación 9, en la que la composición es adecuada para ser administrada intravenosamente, intramuscularmente, subcutáneamente, tópicamente, oralmente, intraperitonealmente, intraorbitalmente, por implantación, por inhalación, intratecalmente, intraventricularmente y/o intranasalmente.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

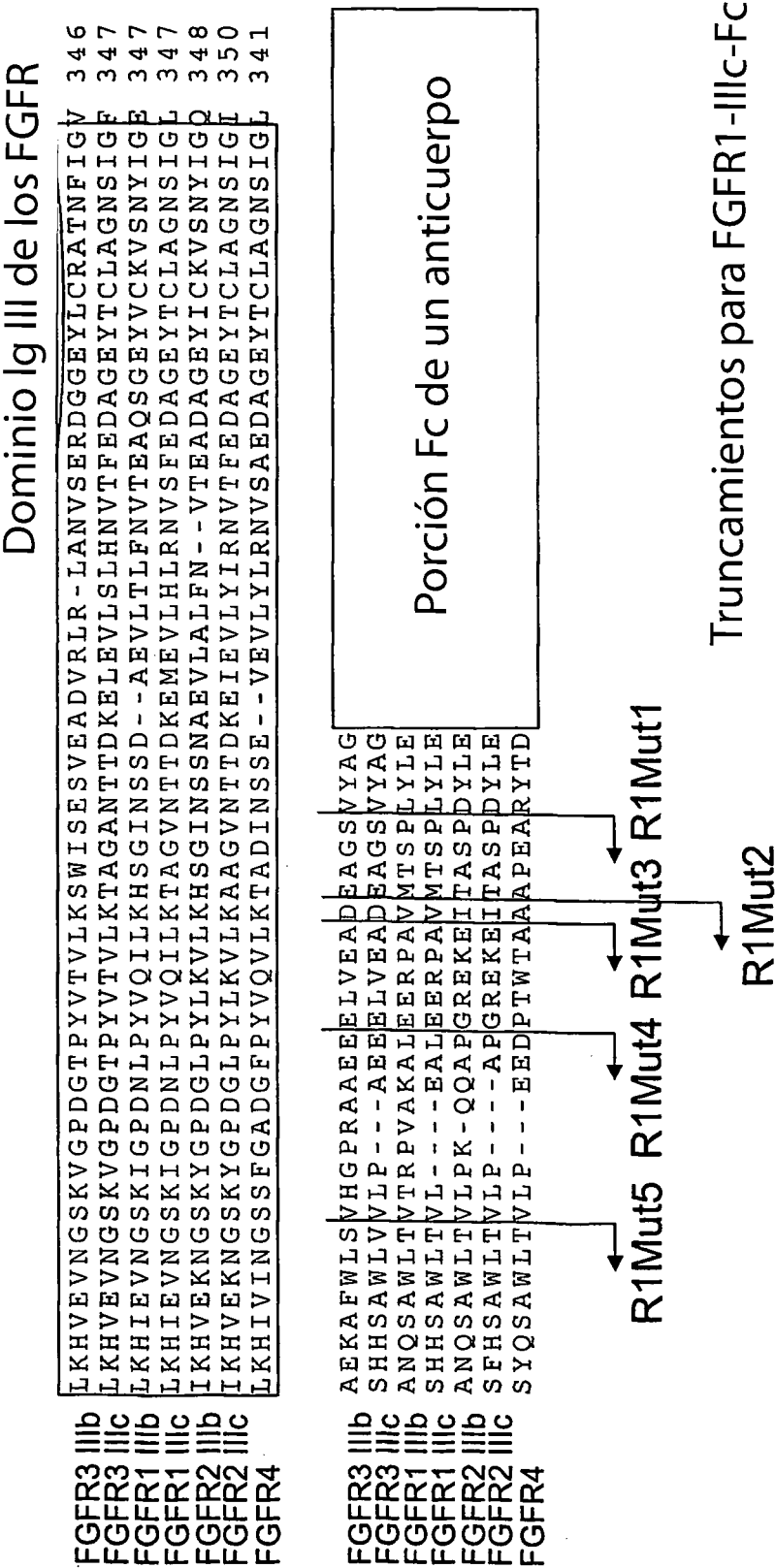


FIG. 1A



FIG. 1B

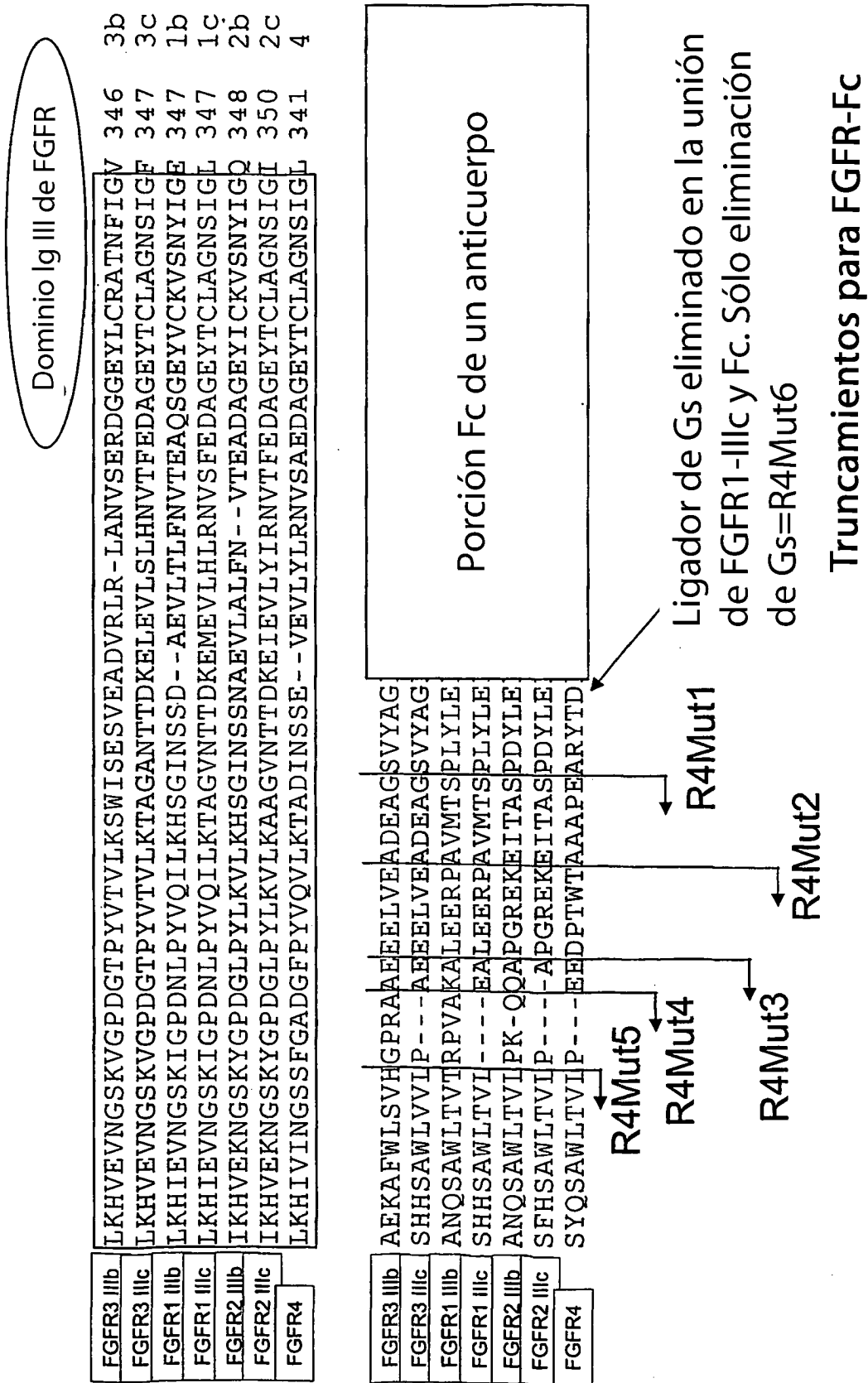
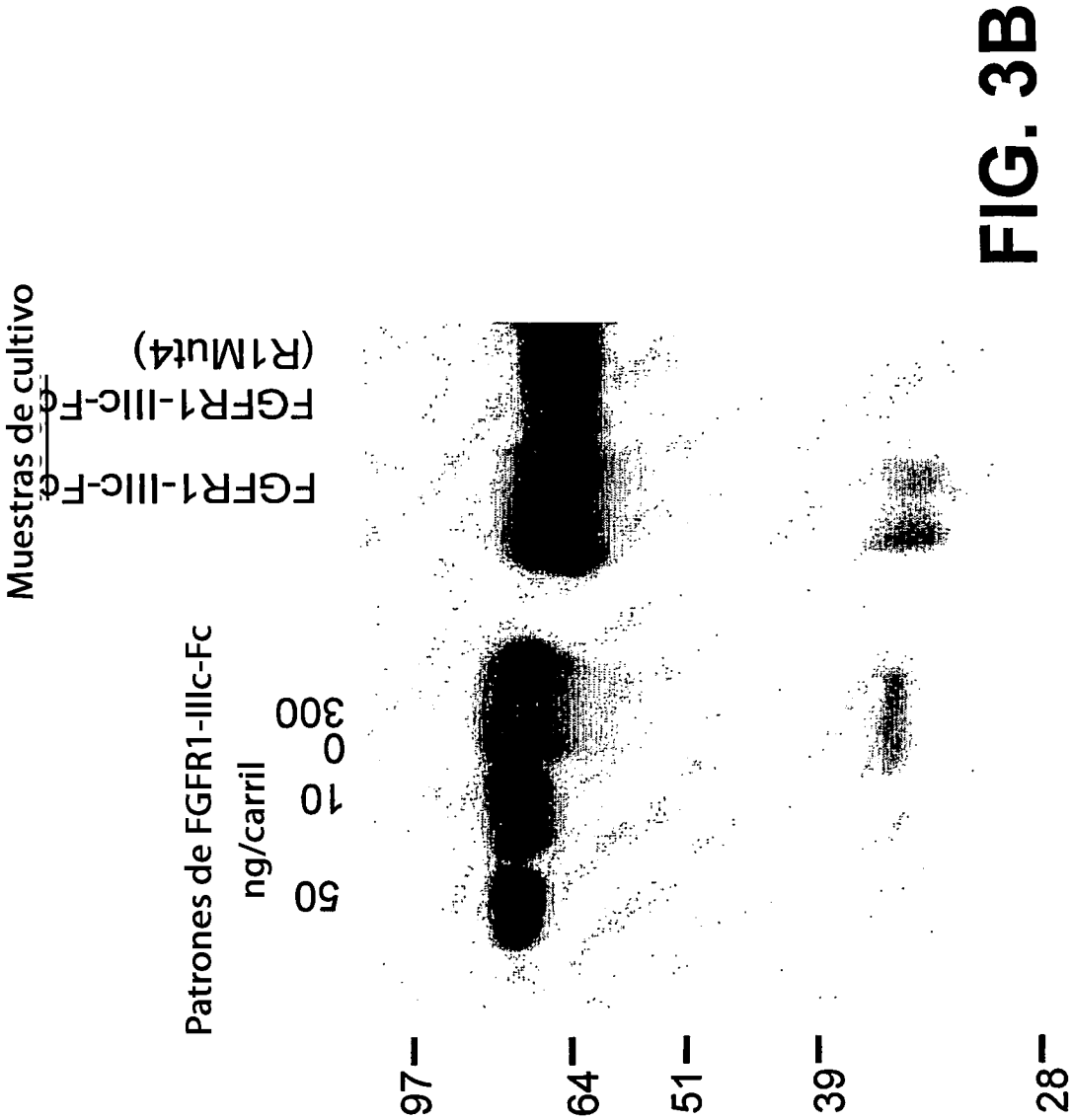


FIG. 2



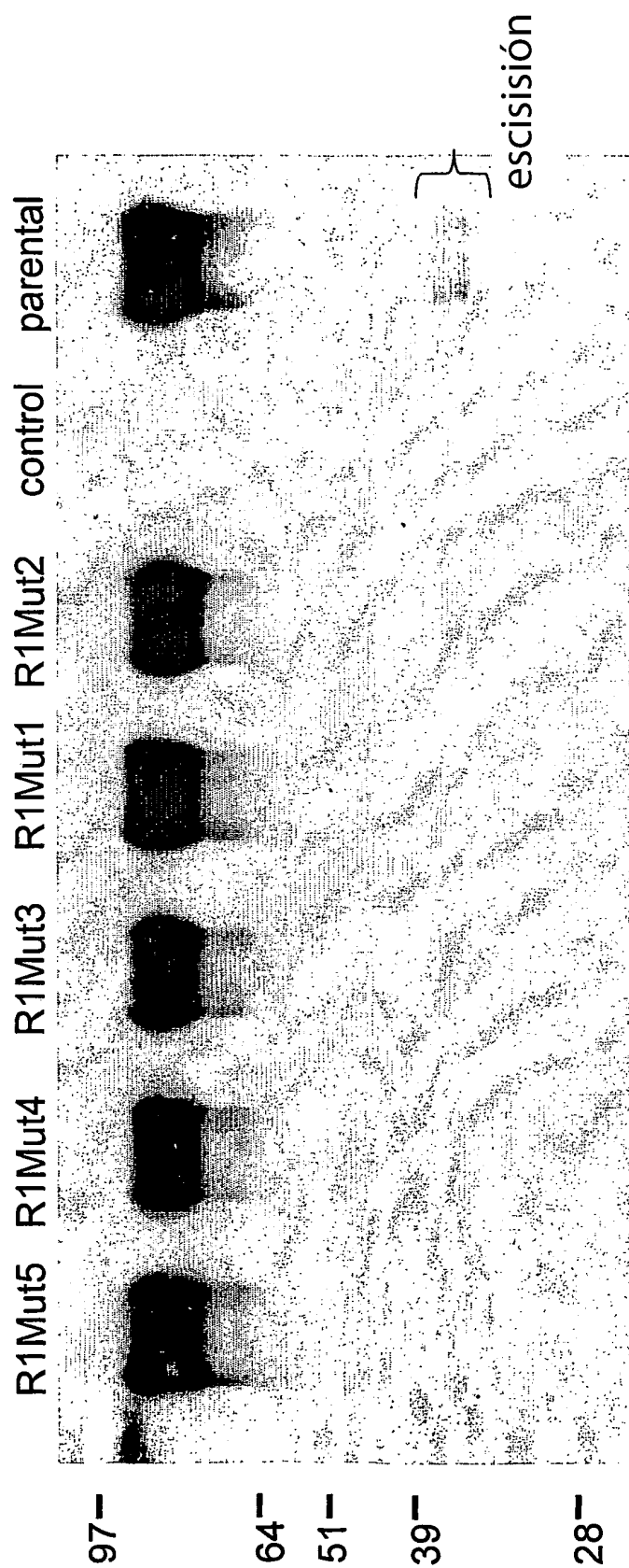


FIG. 3A

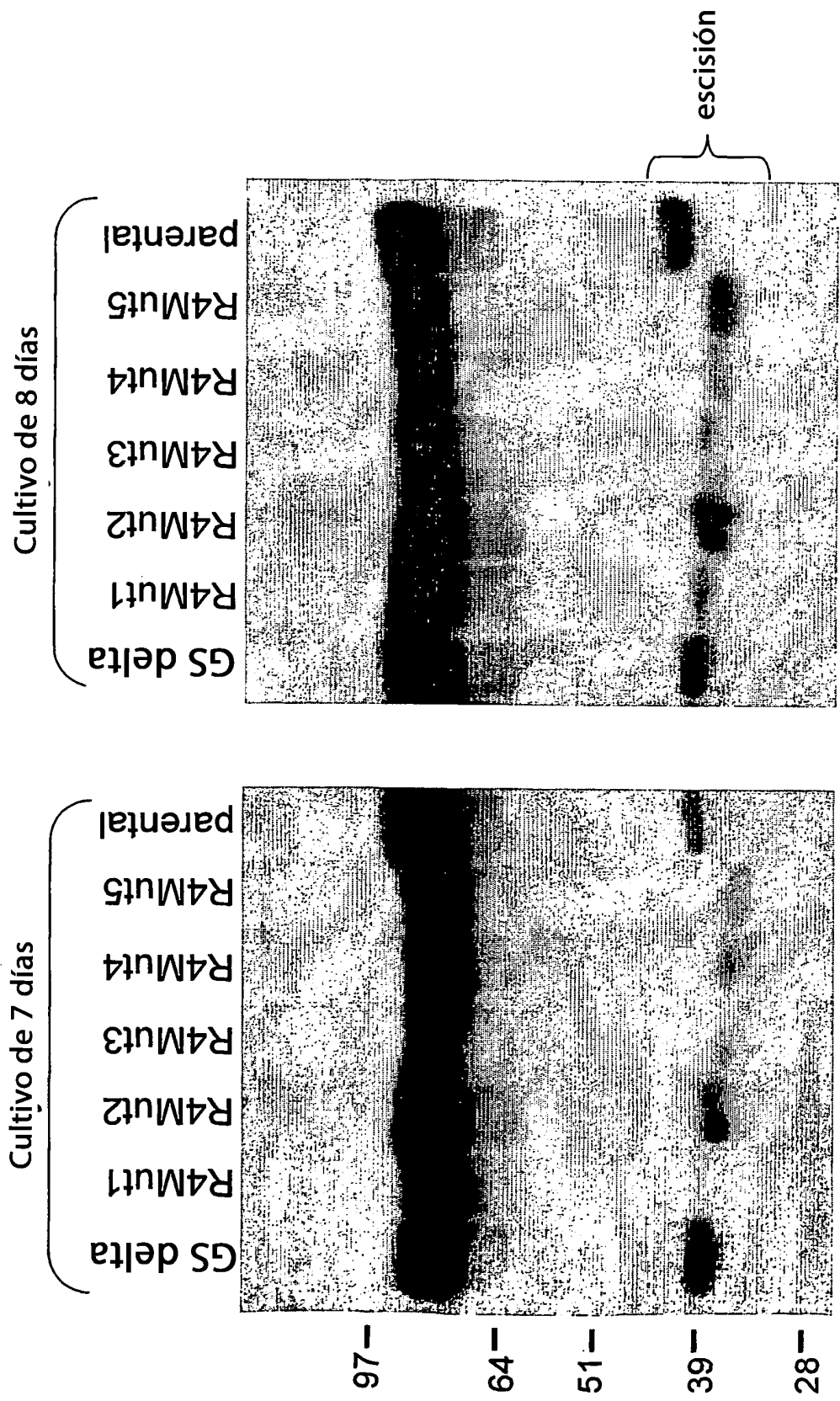
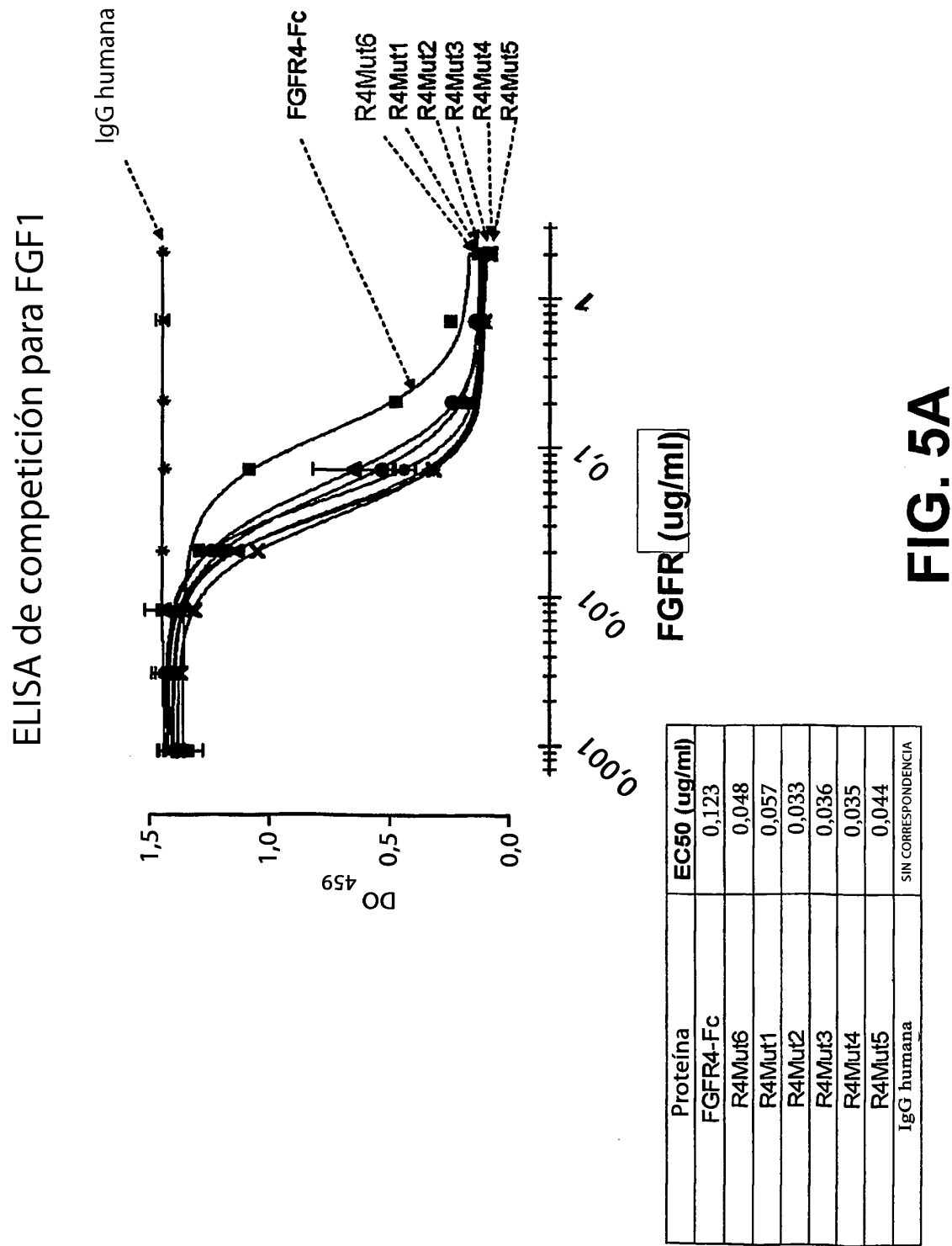
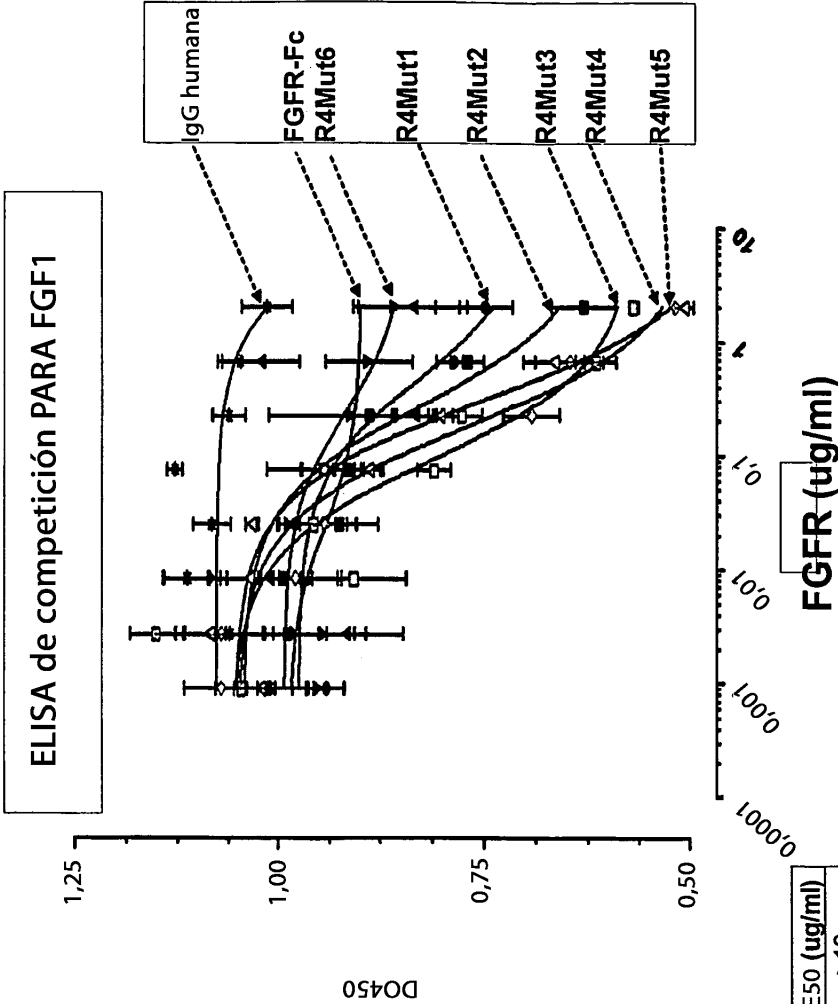


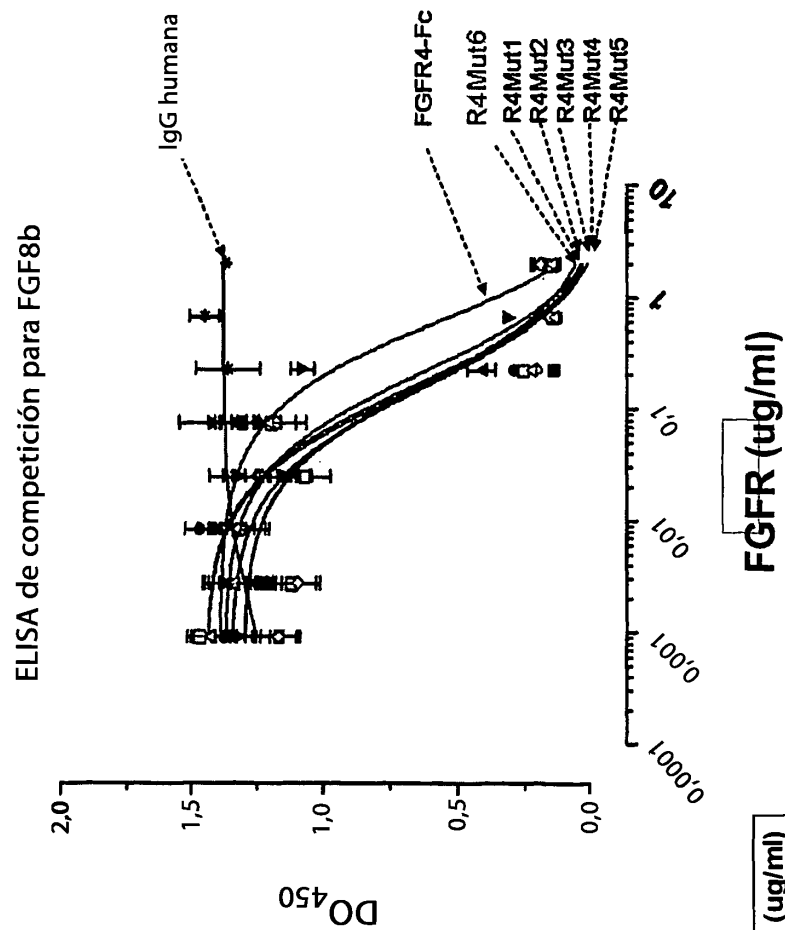
FIG. 4





Proteína	CE50 (ug/ml)
FGFR4-Fc	>10
R4Mut6	>10
R4Mut1	0,457
R4Mut2	0,272
R4Mut3	0,091
R4Mut4	0,181
R4Mut5	0,312
IgG humana	SIN CORRESPONDENCIA

FIG. 5B



Proteína	CE ₅₀ (ug/ml)
FGFR4-Fc	0,631
R4Mut6	0,209
R4Mut1	0,149
R4Mut2	0,166
R4Mut3	0,145
R4Mut4	0,163
R4Mut5	0,137
IgG humana	SIN CORRESPONDENCIA

FIG. 5C

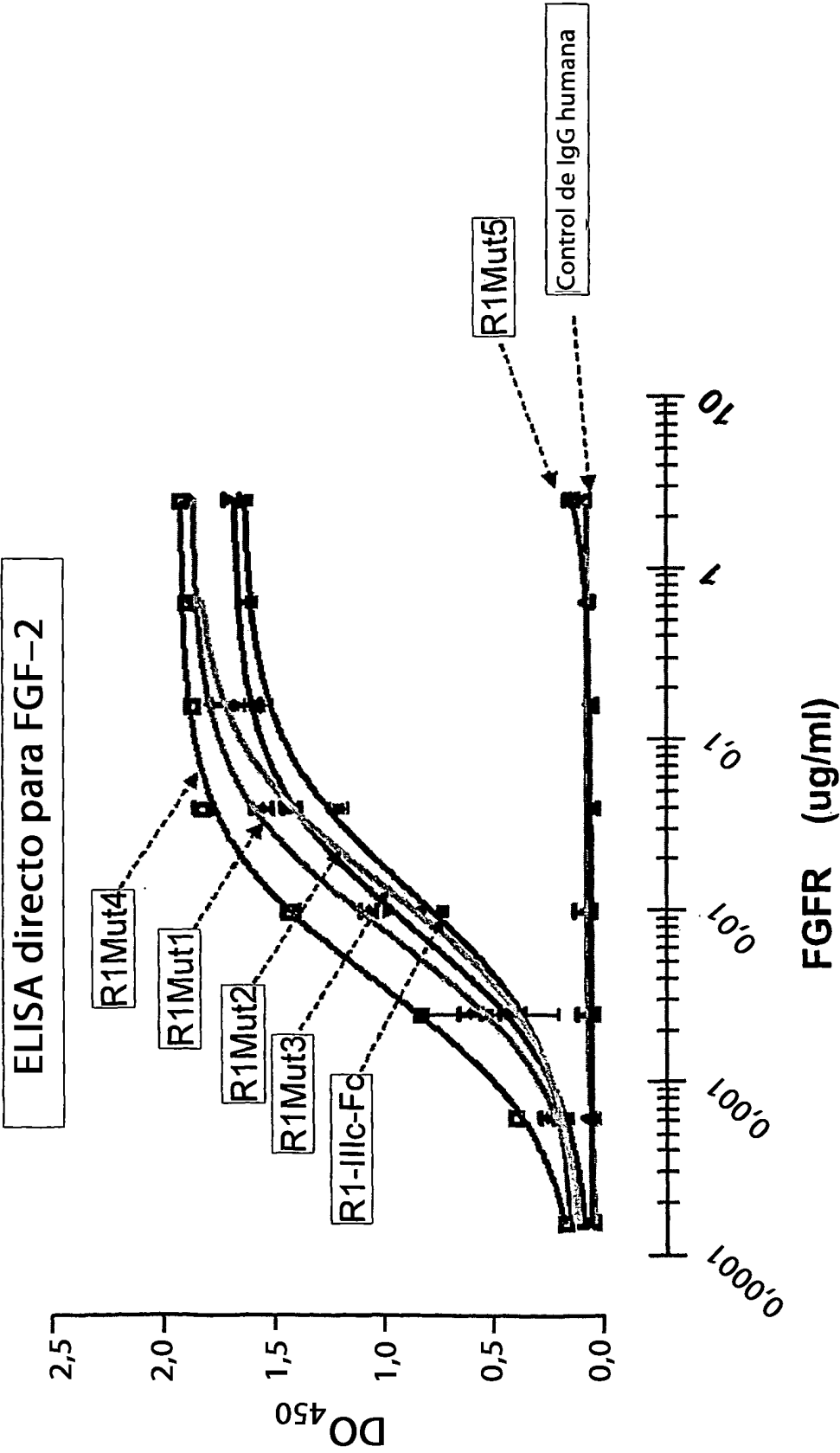
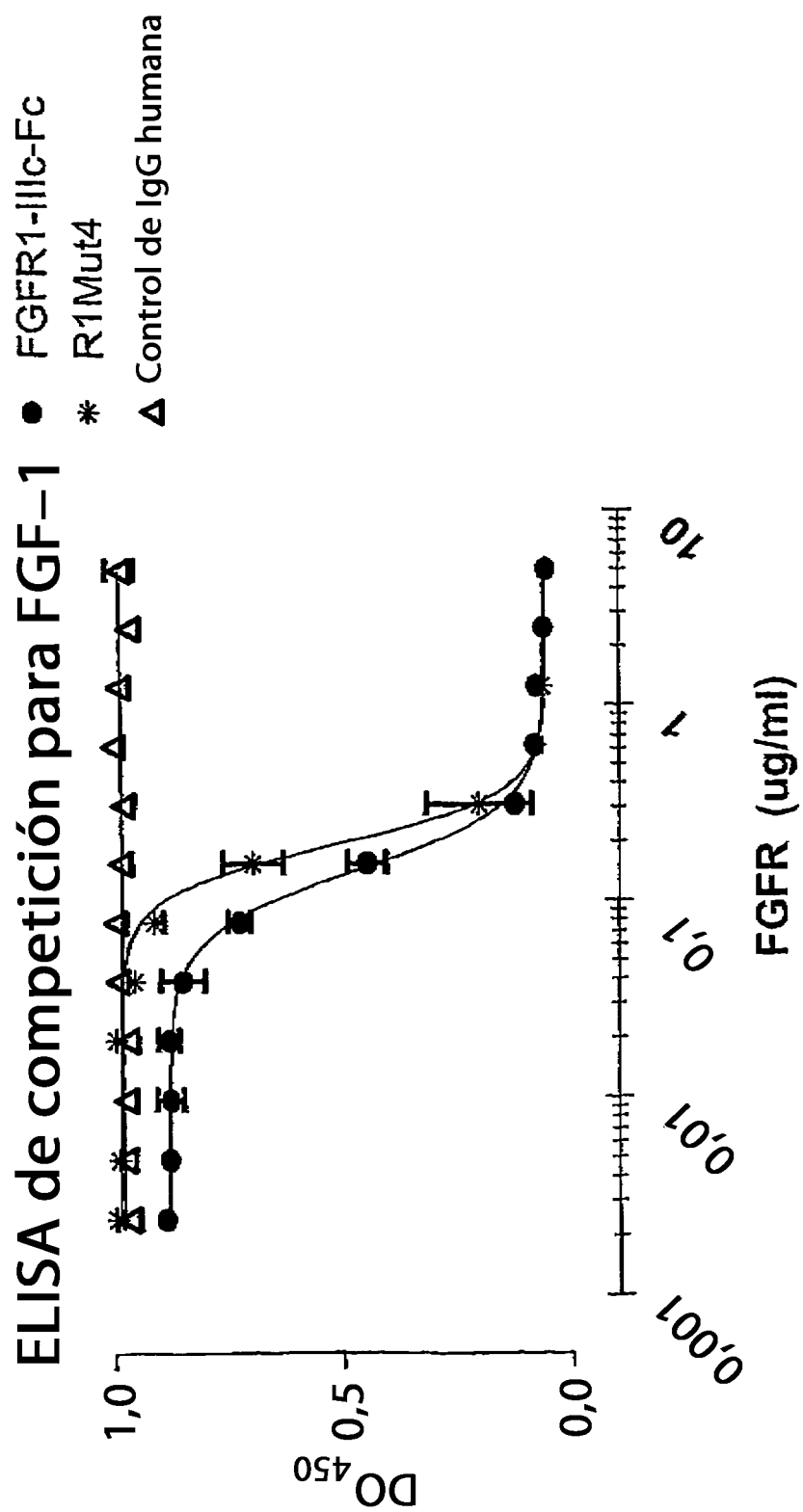


FIG. 6

**FIG. 7 A**

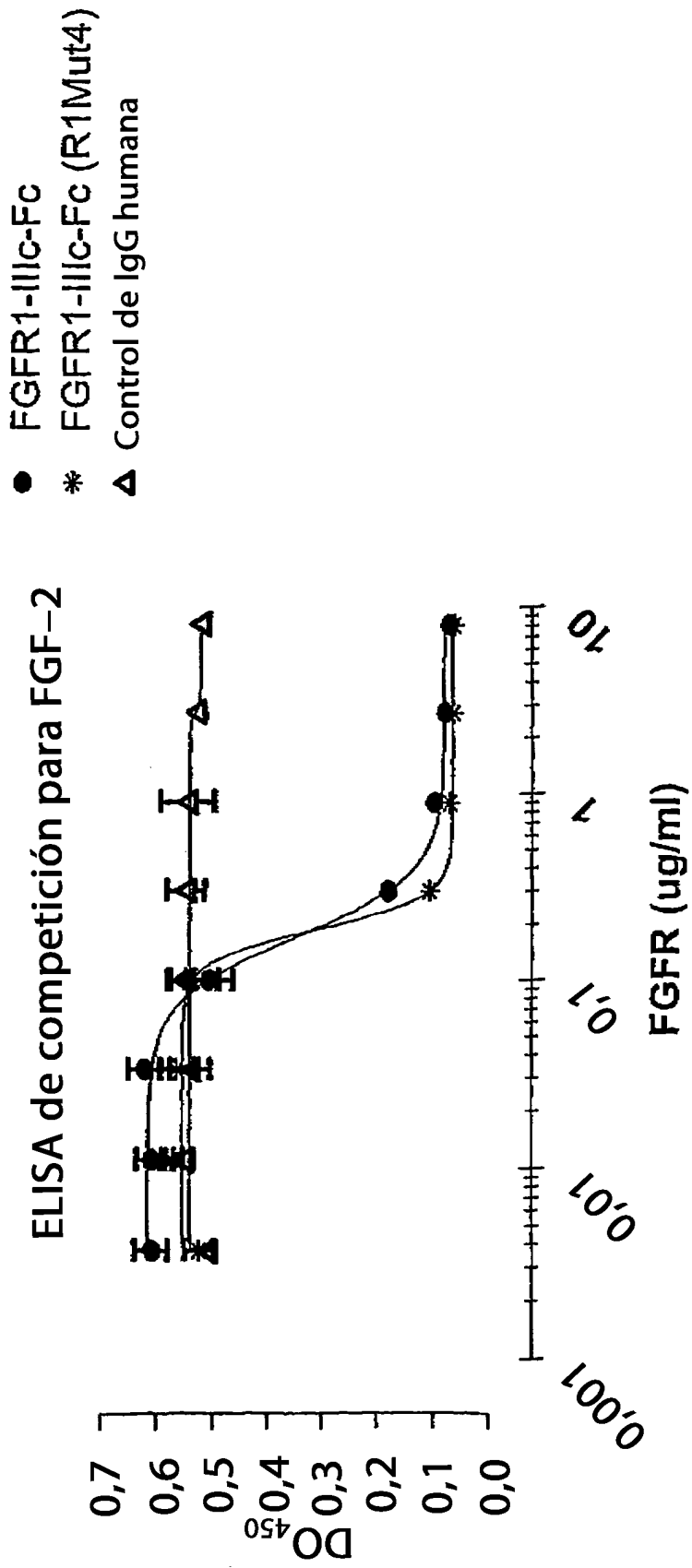


FIG. 7B

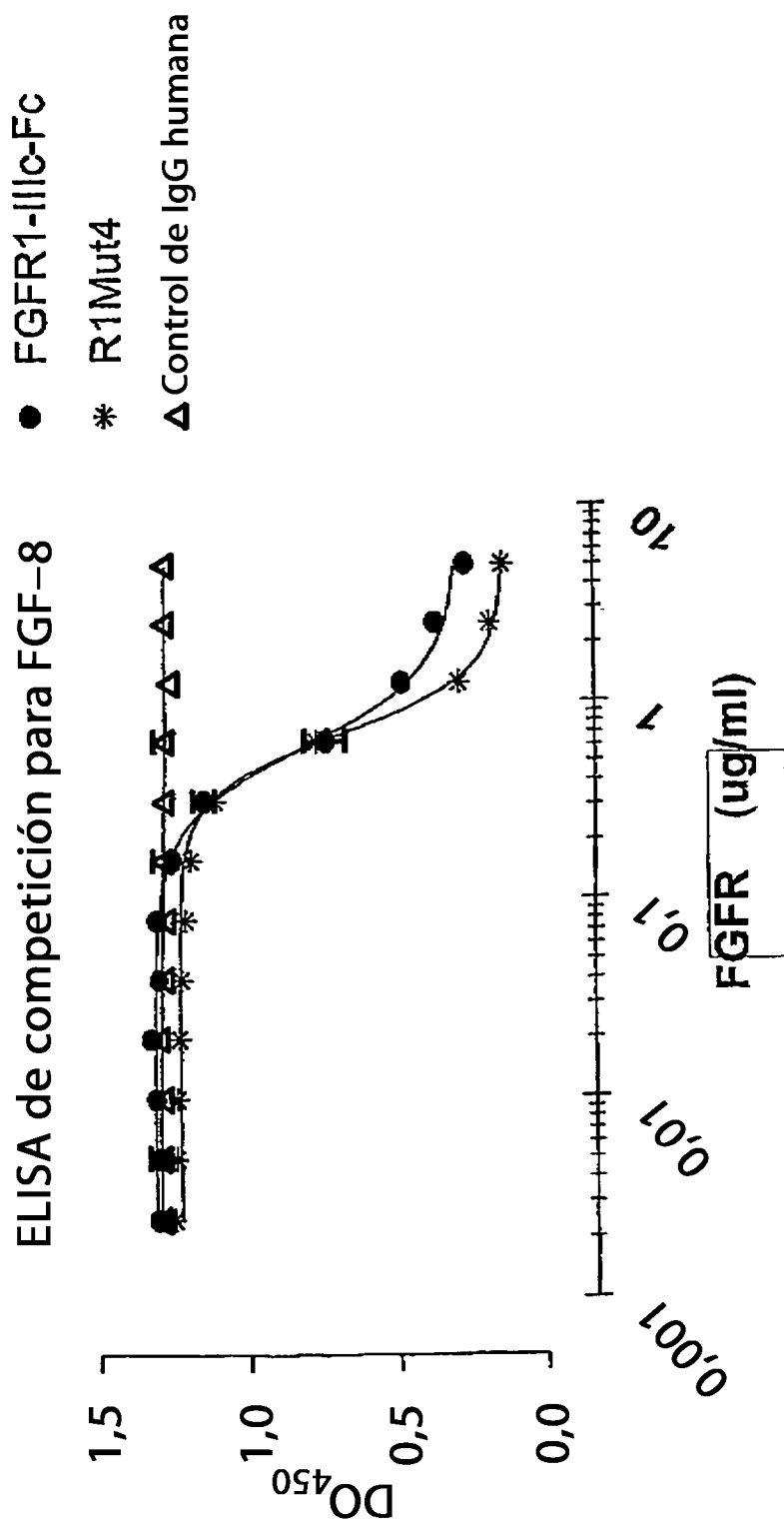
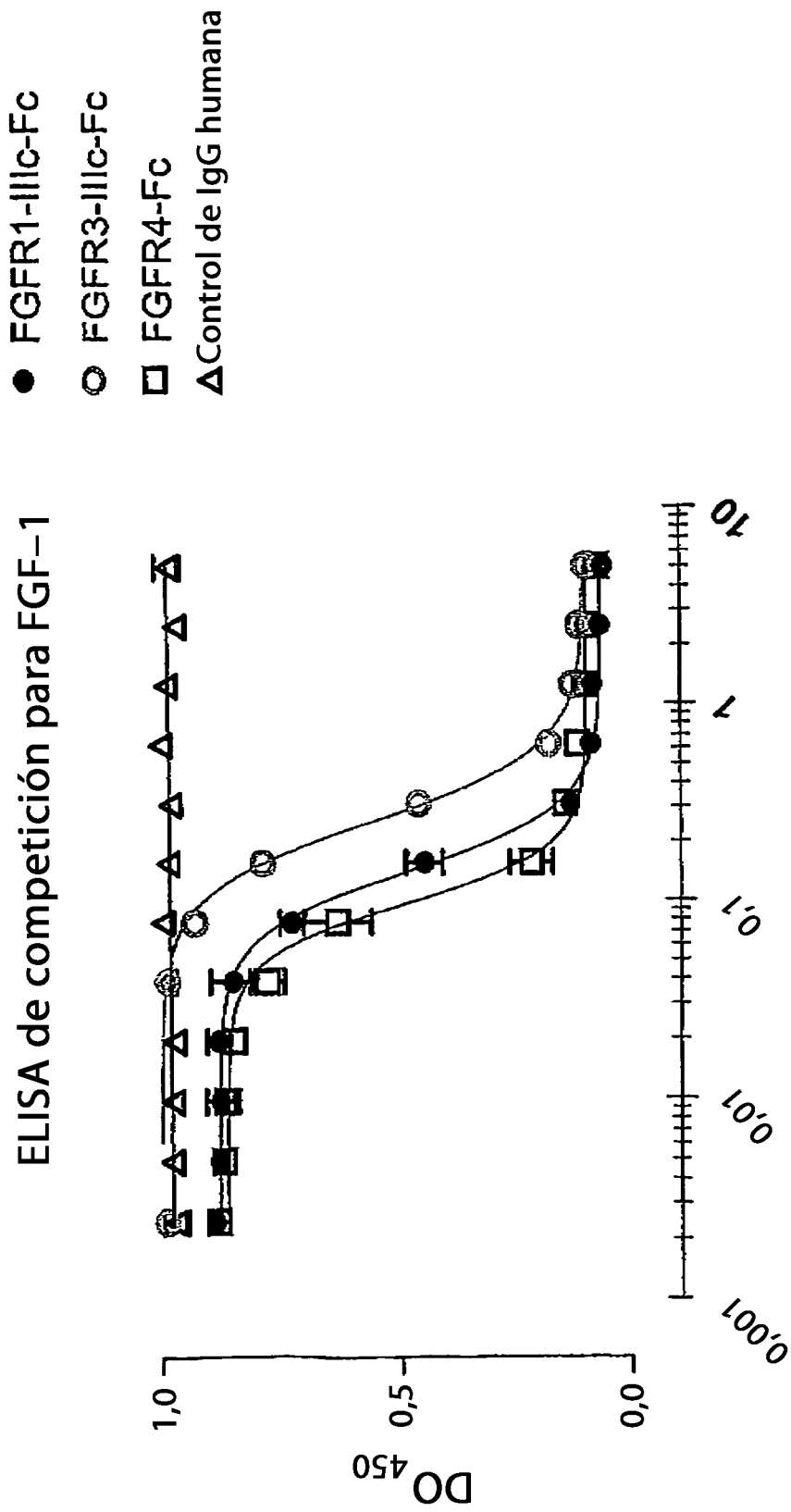


FIG. 8



FGFR (µg/ml)

FIG. 9

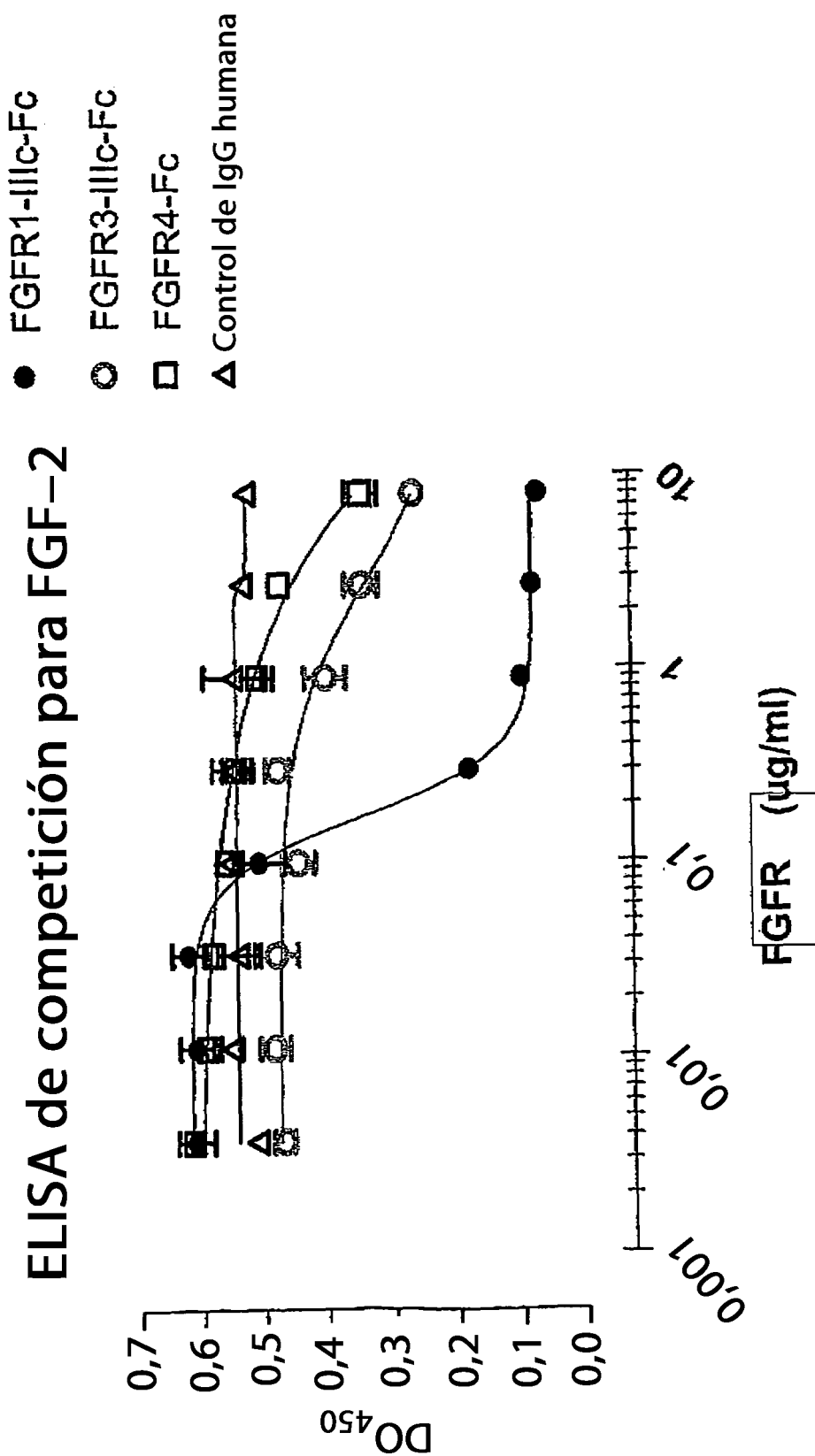


FIG. 10

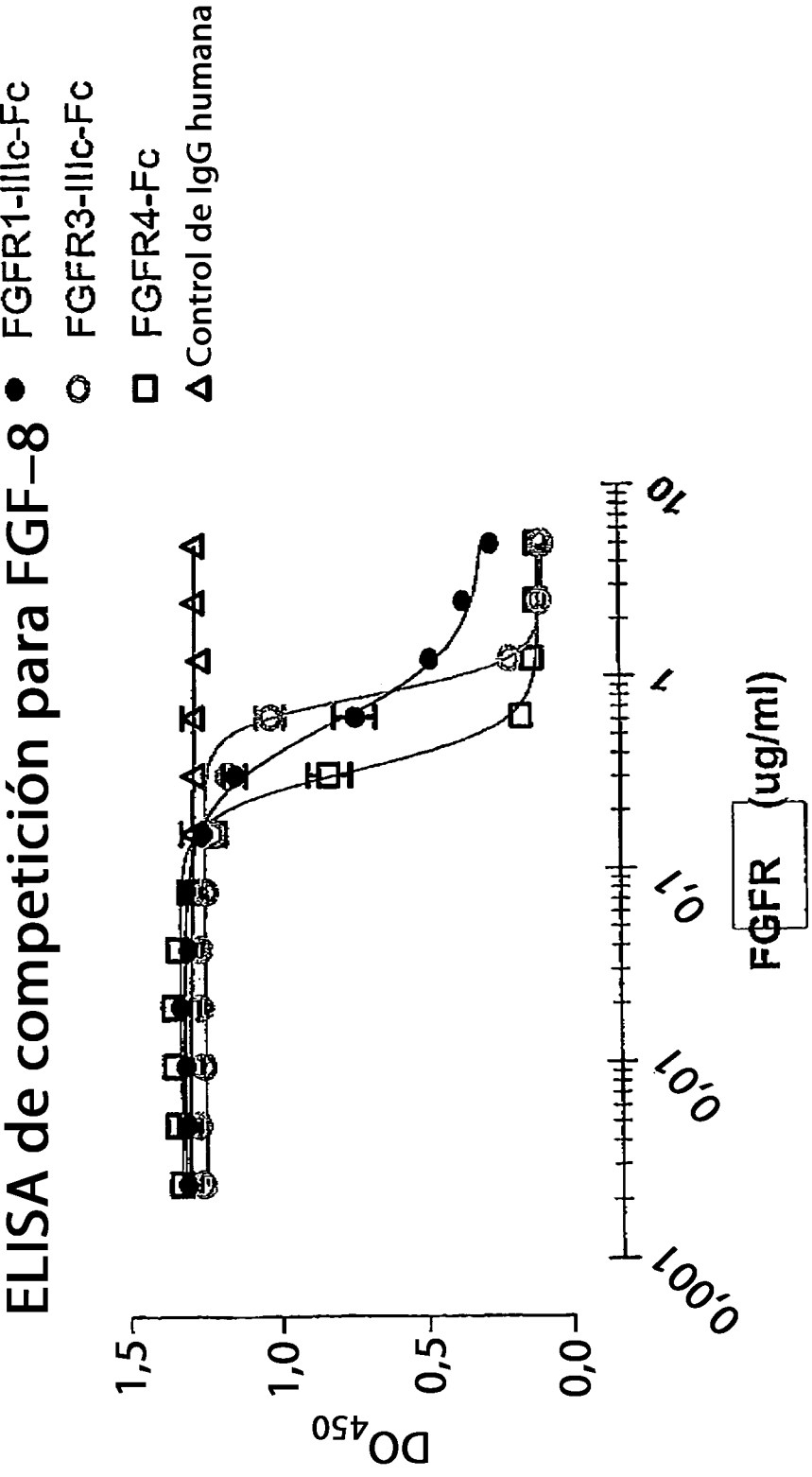


FIG. //

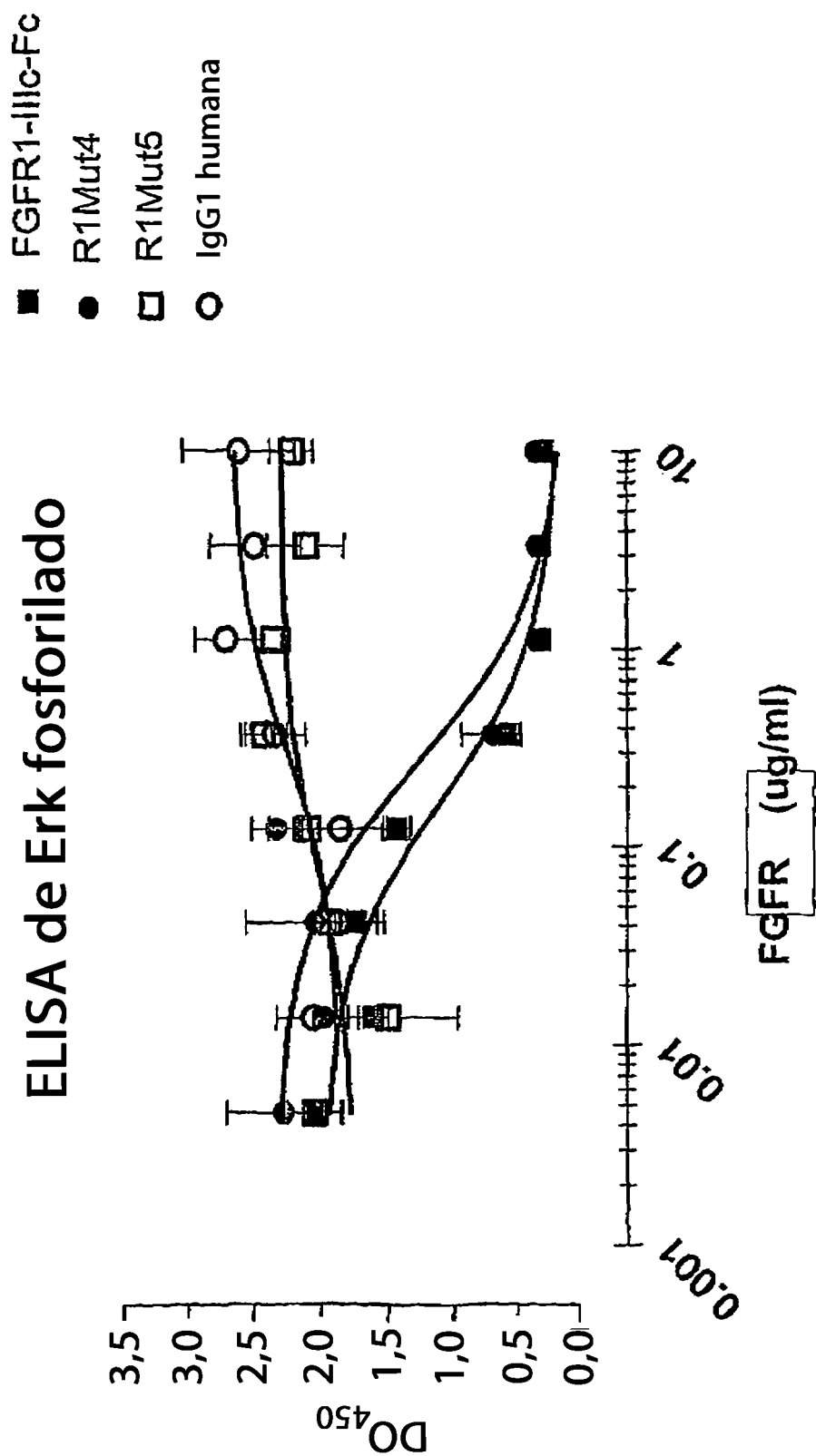
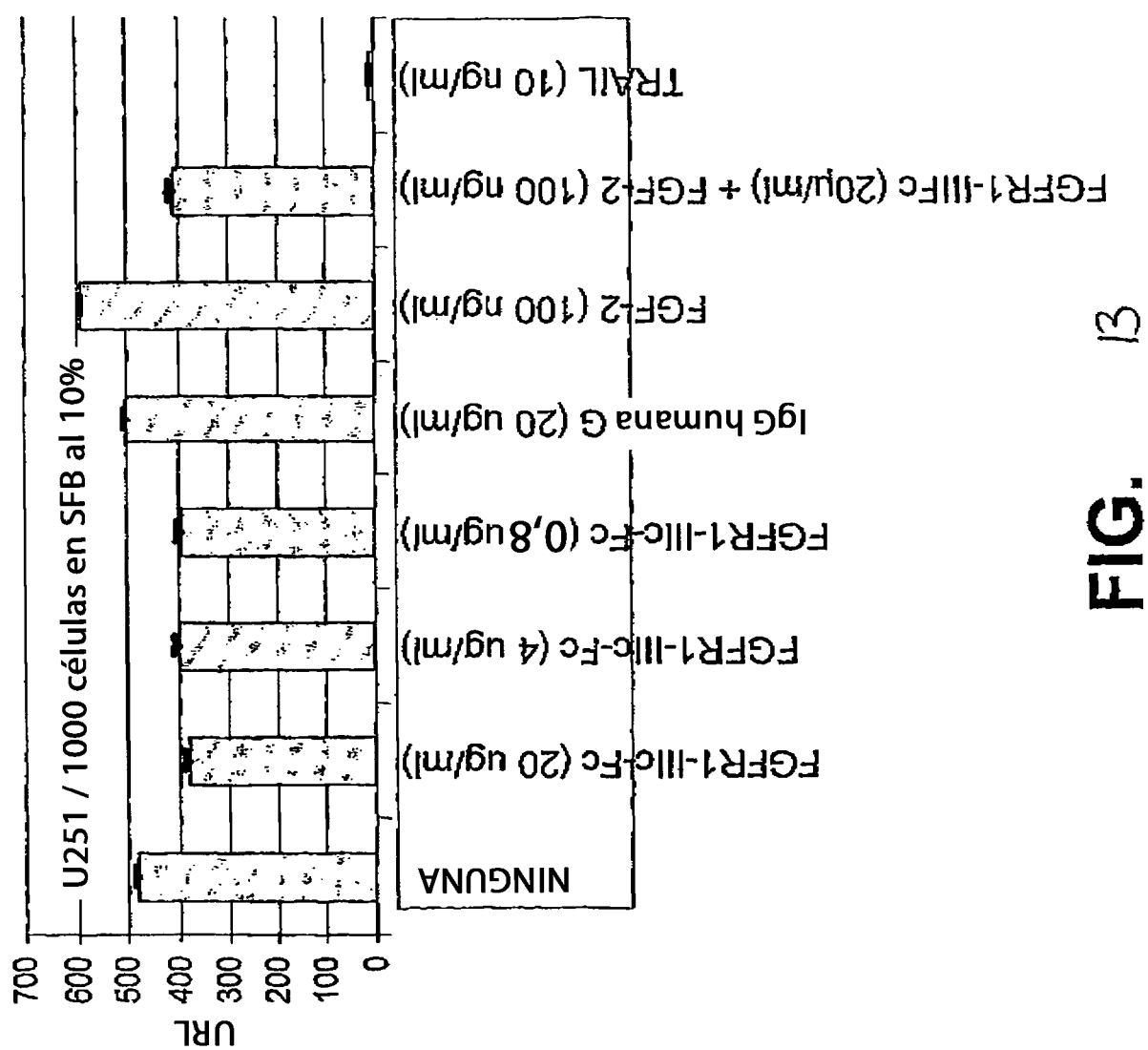


FIG. 12



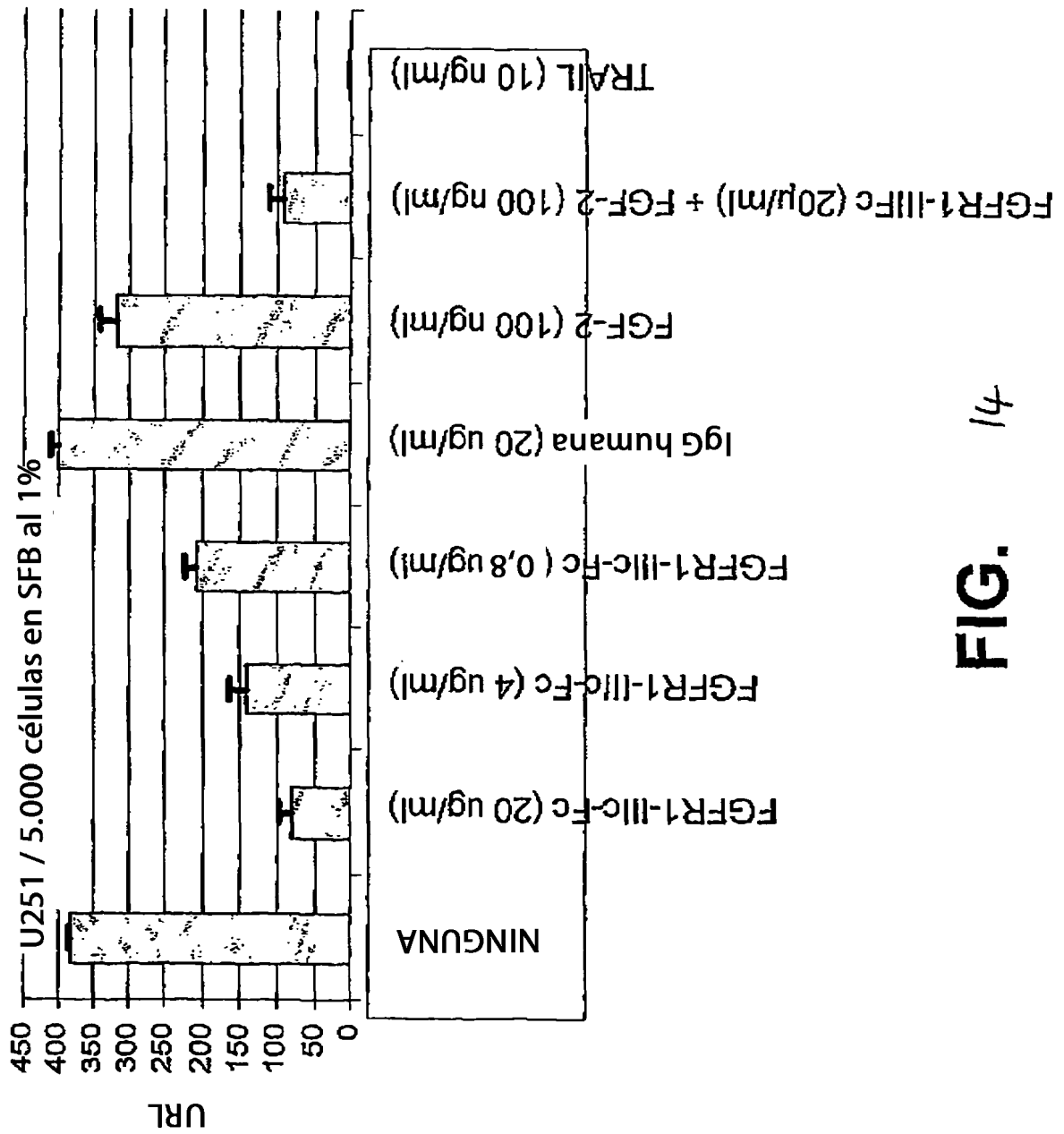


FIG. 14

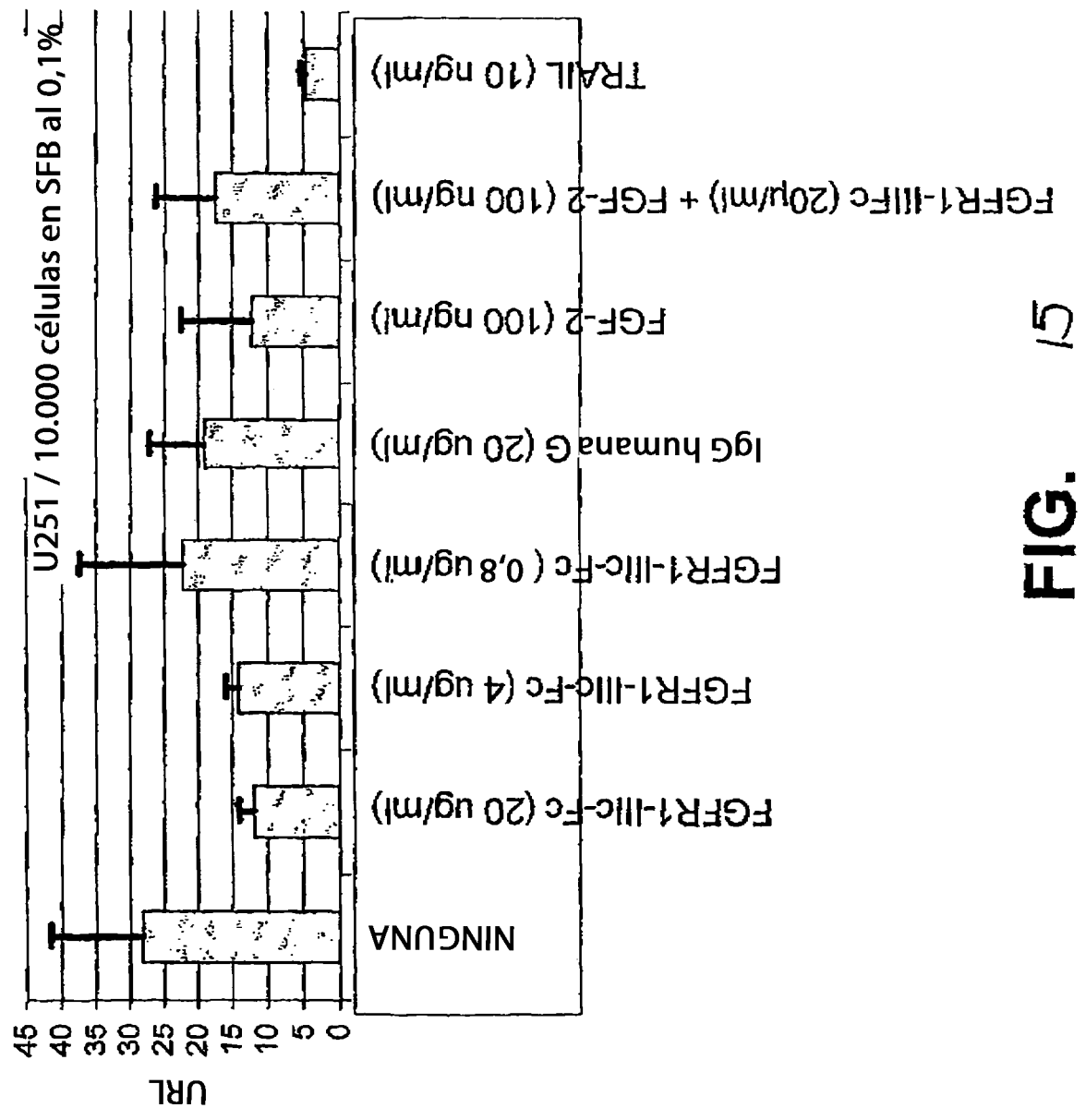


FIG. 15

Línea celular	Origen del tumor maligno	Sensibilidad FGFR1-IIIc-Fc
MDA-MB-435	Mama	-
MCF7	Mama	-
MDA-MB-231	Mama	-
T47D	Mama	-
A549	Pulmón	+
NCI-H522	Pulmón	+
NCI-H460	Pulmón	-
NCI-H23	Pulmón	-
NCI-H226	Pulmón	+
U118	Cerebro	+
U87114	Cerebro	-
U251	Cerebro	+
SF268	Cerebro	+
WT11	Cerebro	+
DU145	Próstata	-
PC-3	Próstata	-
COLO 205	Colon	-
Caki-1	Riñón	+
SK-MEL-2	Piel	-
SK-OV-3	Ovario	-

FIG. /6

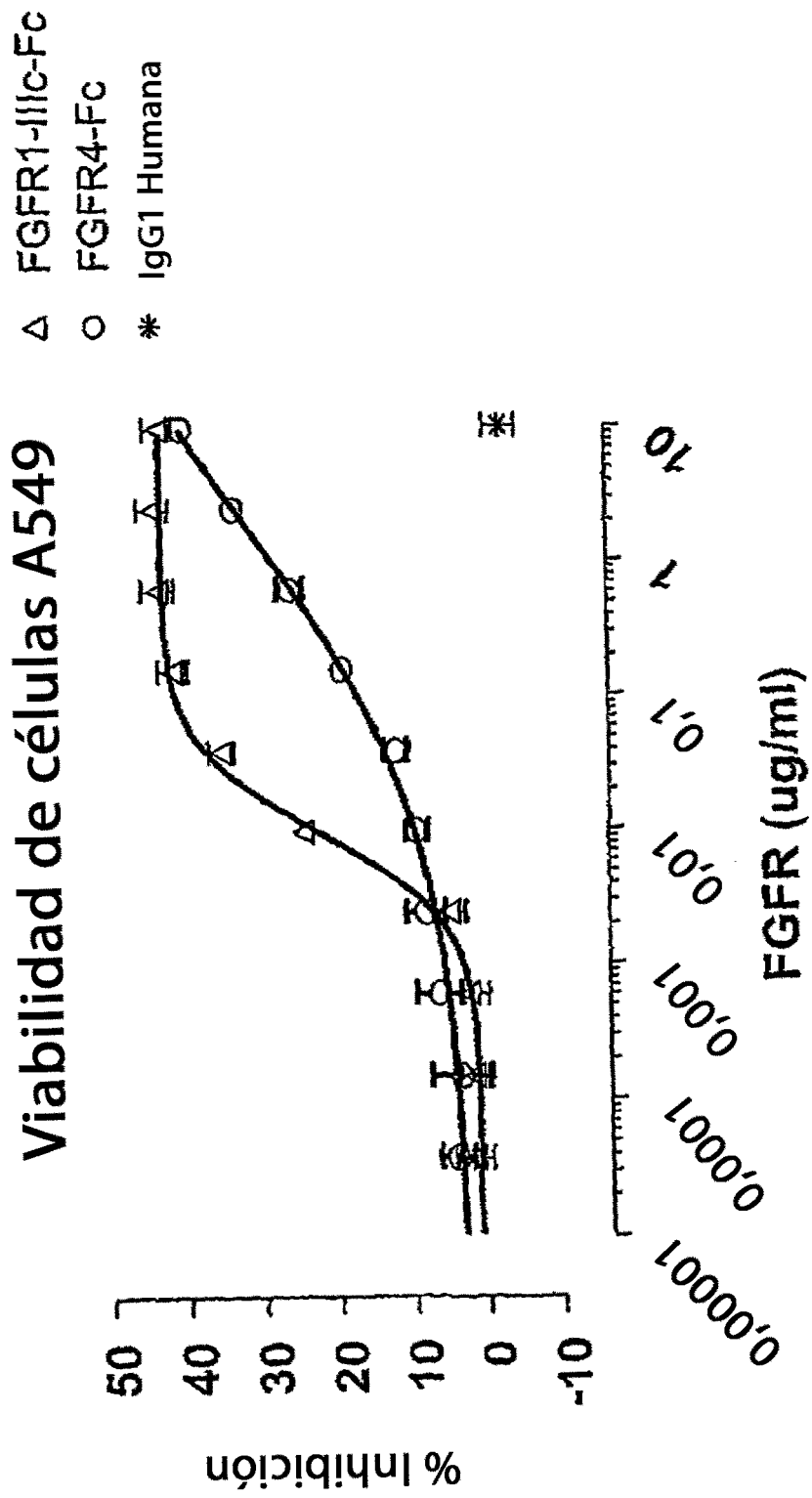
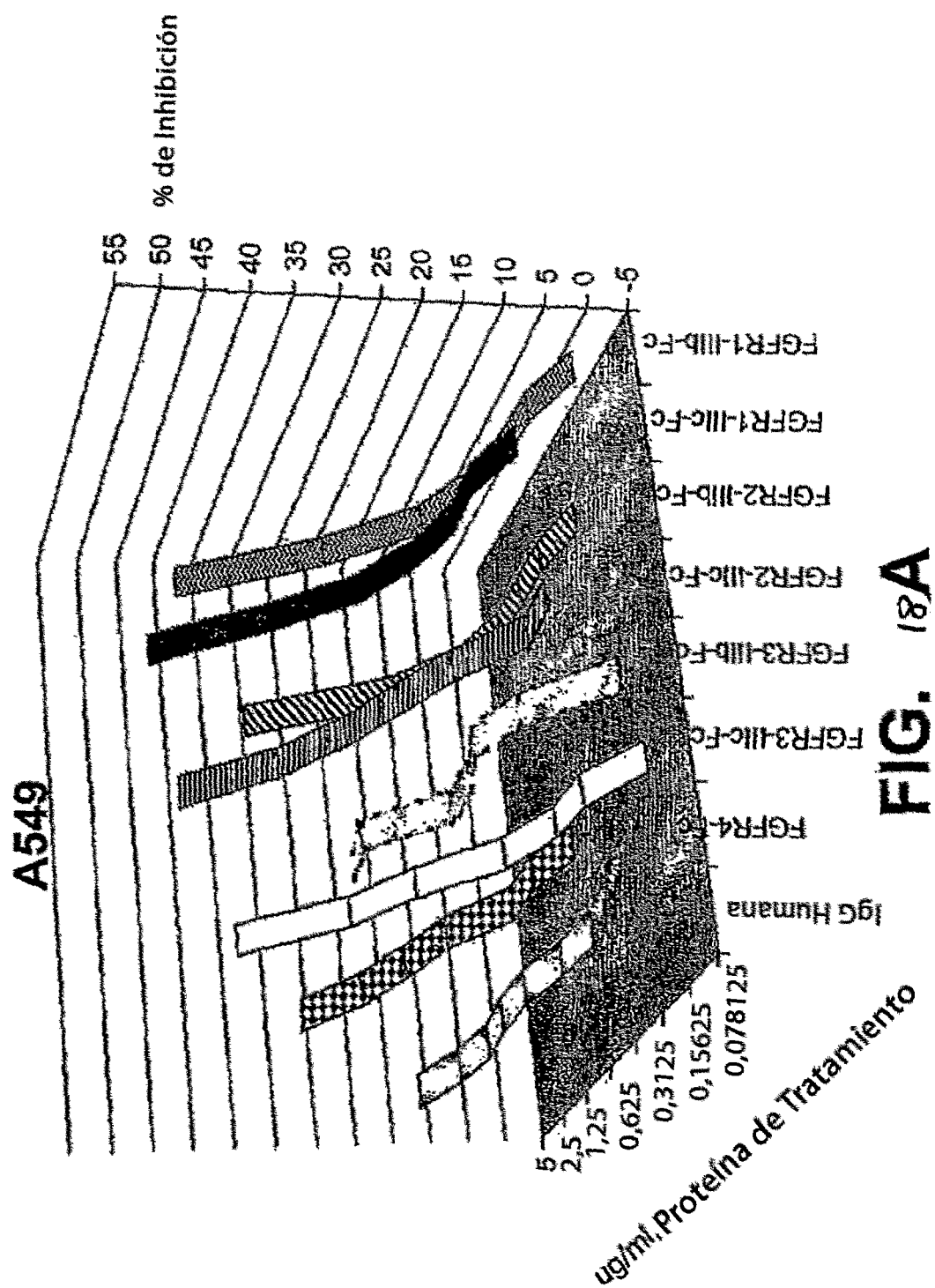
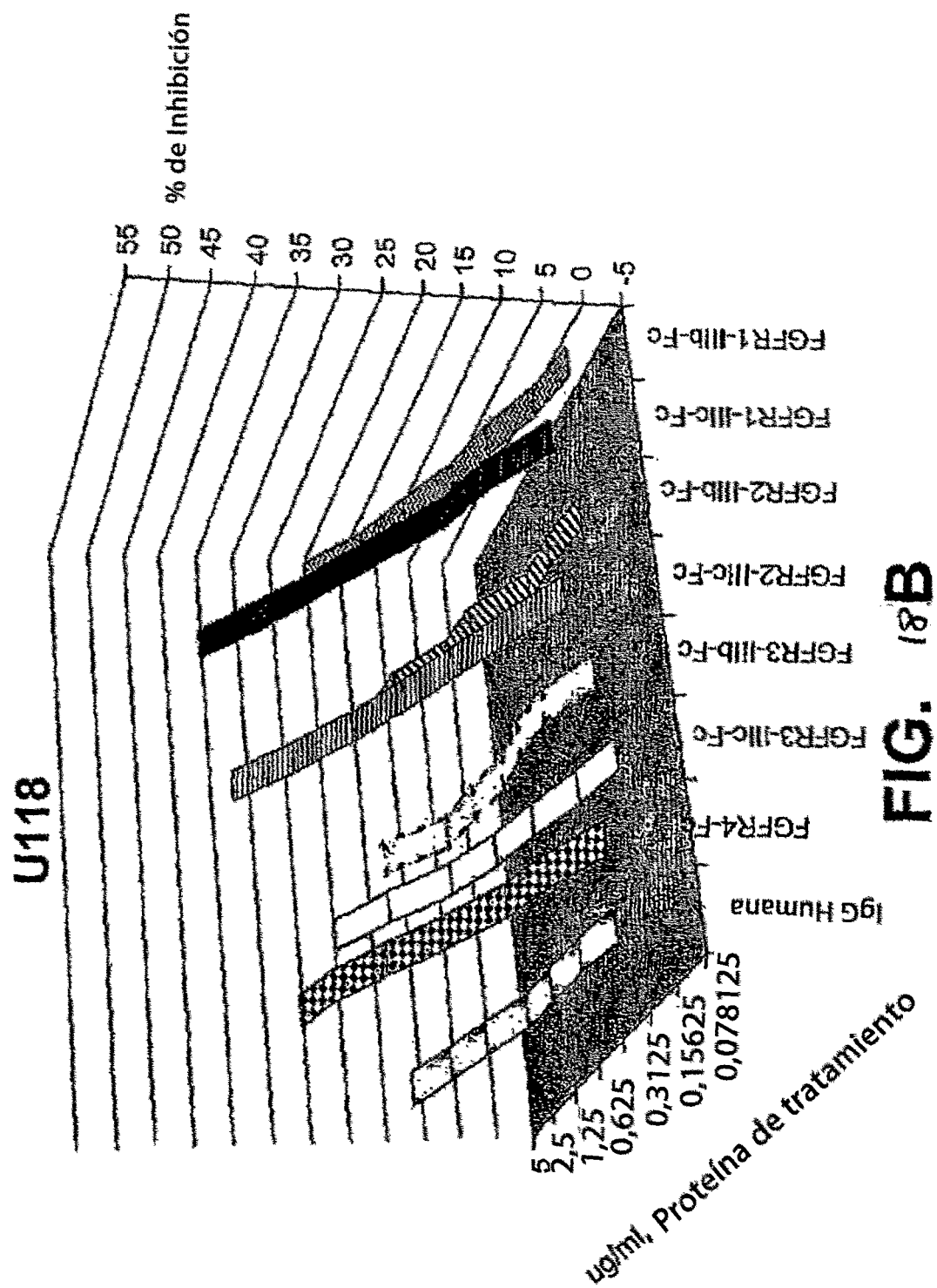
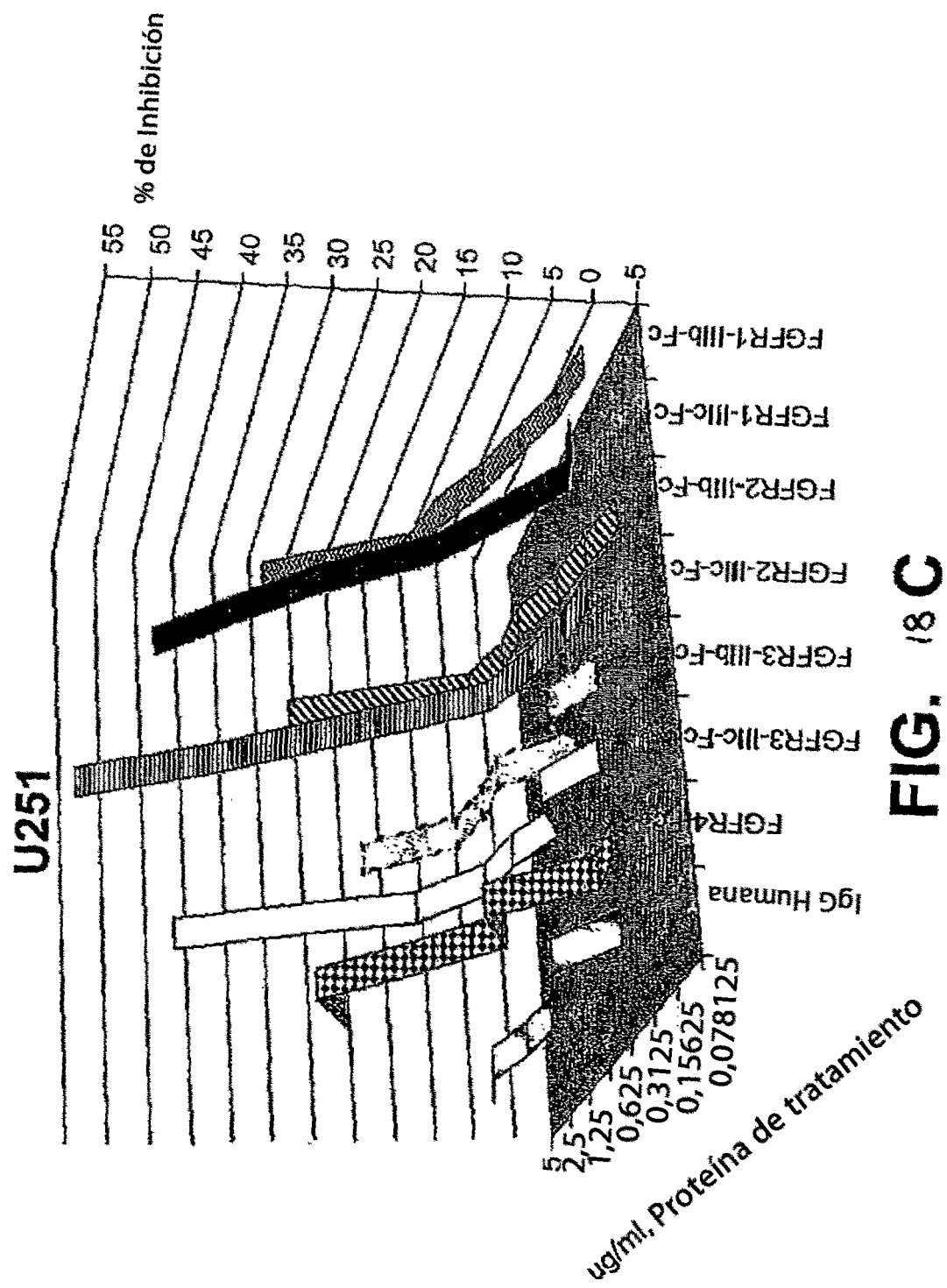


FIG. 17







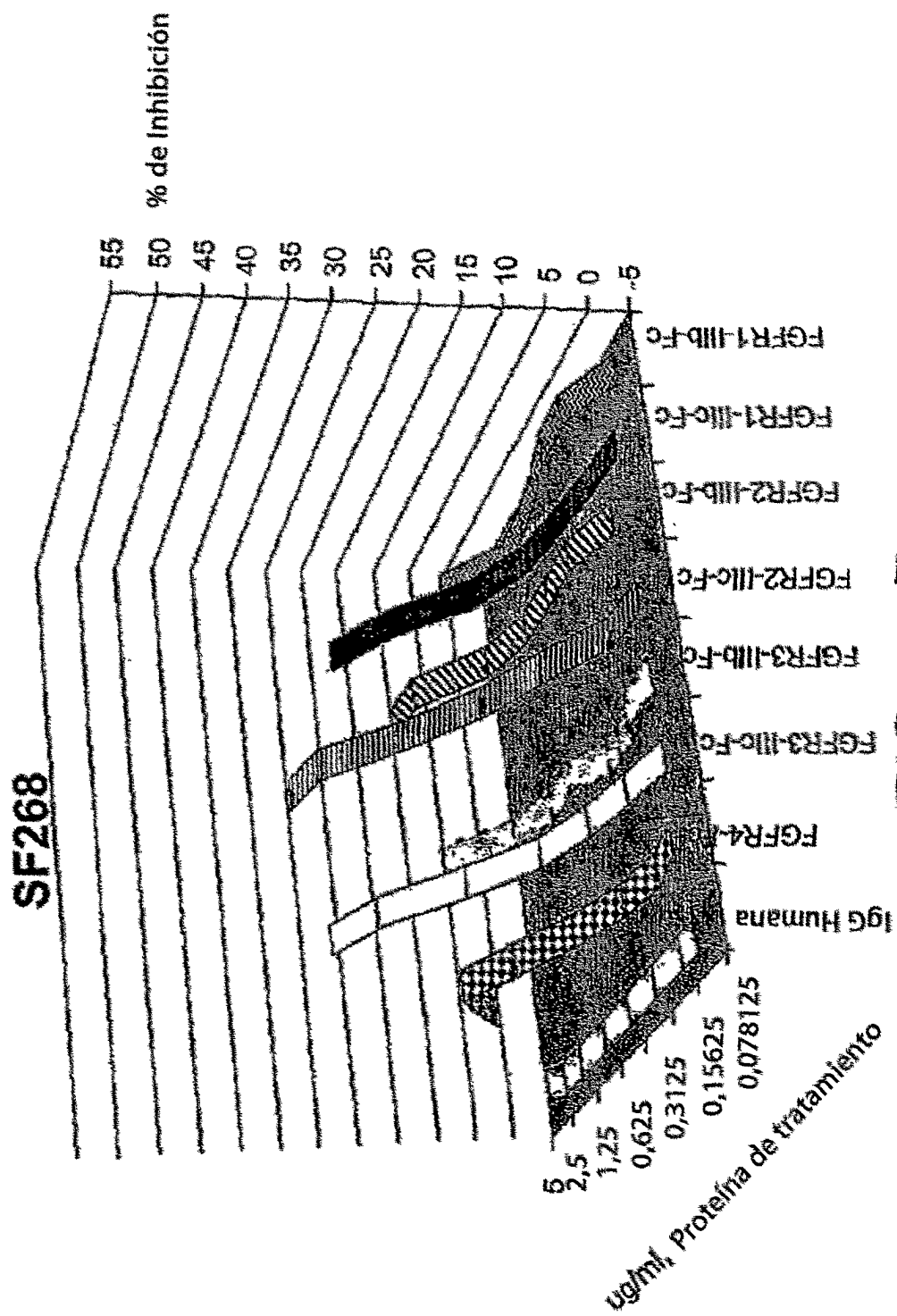
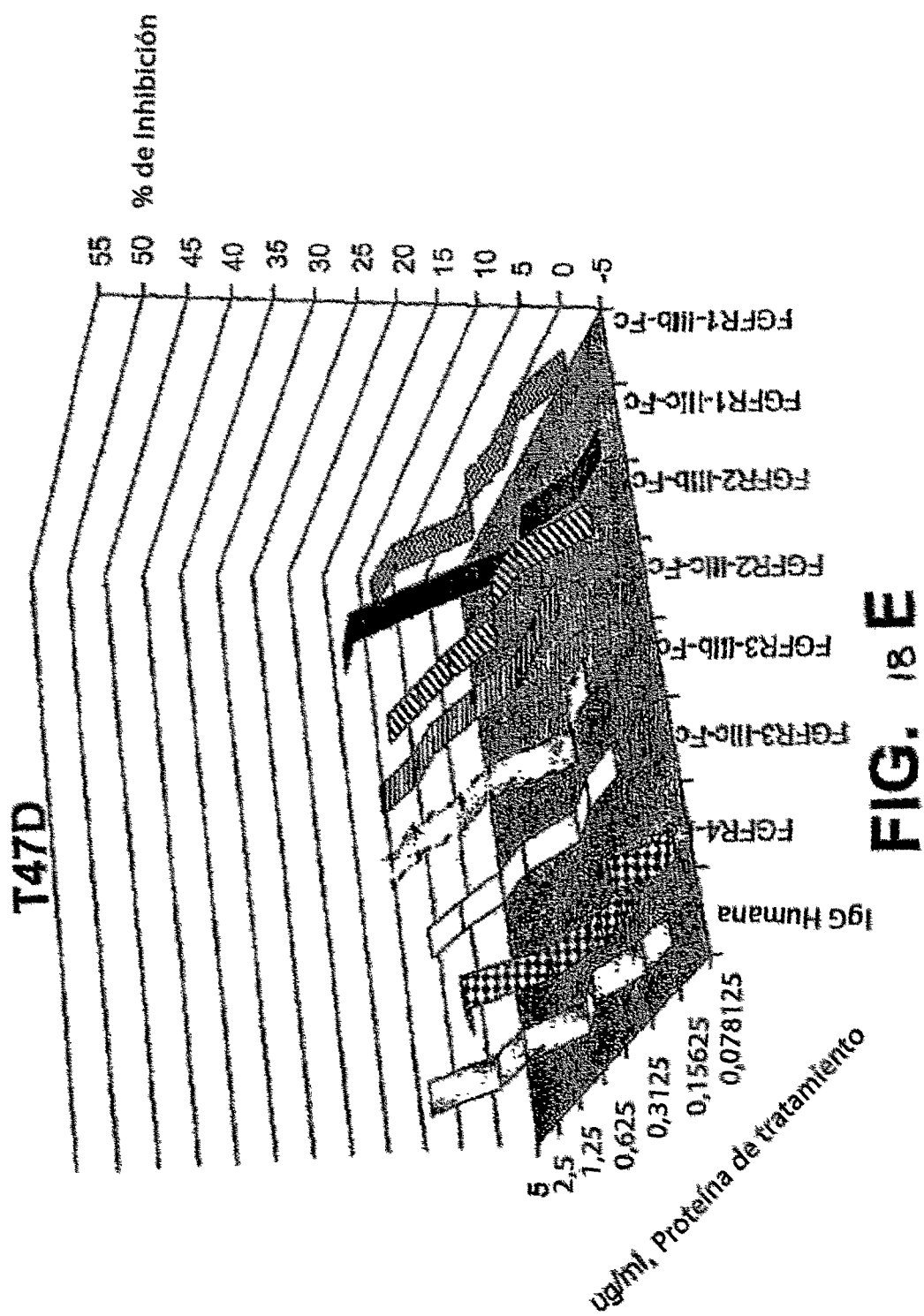
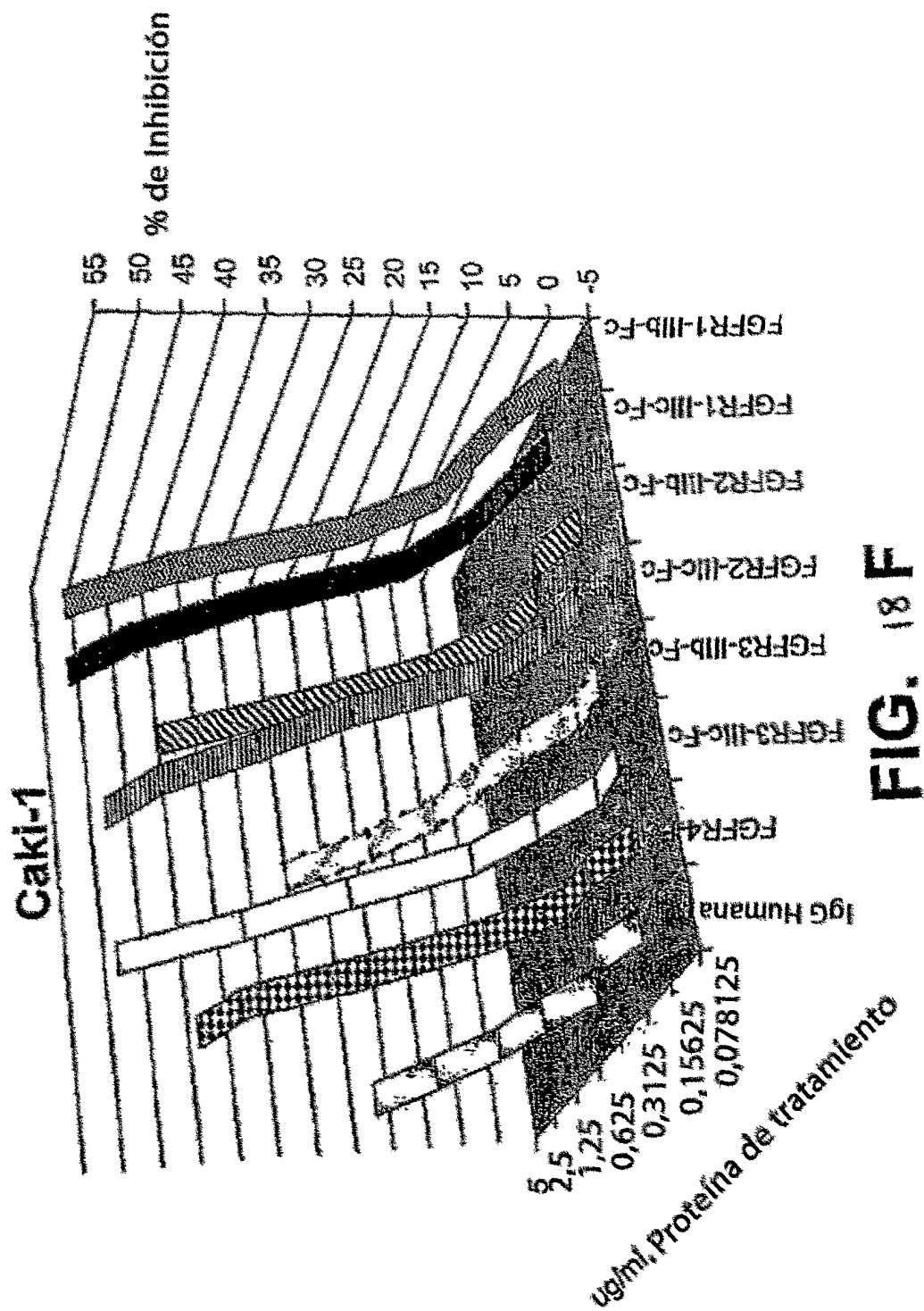


FIG. 18D





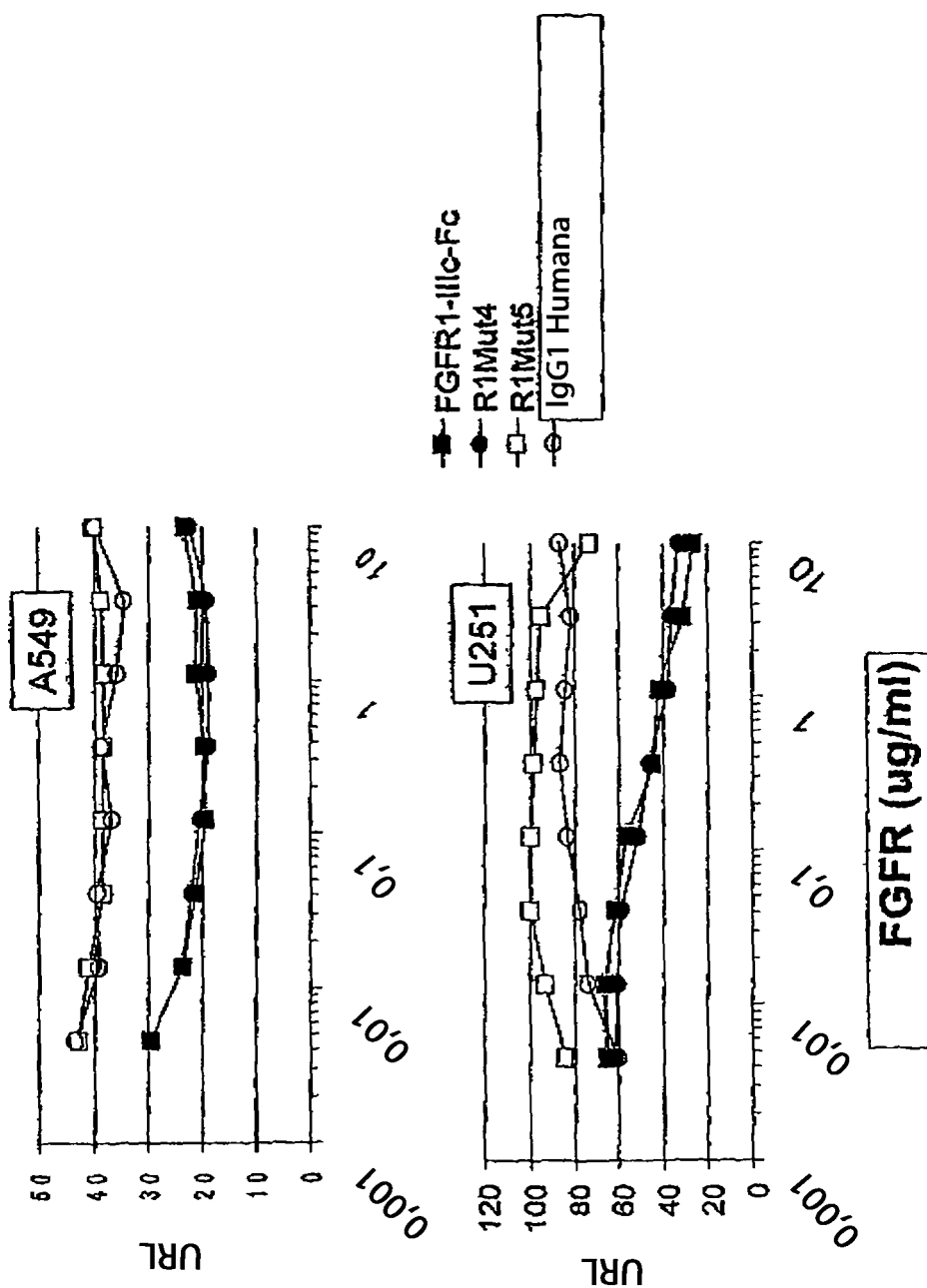
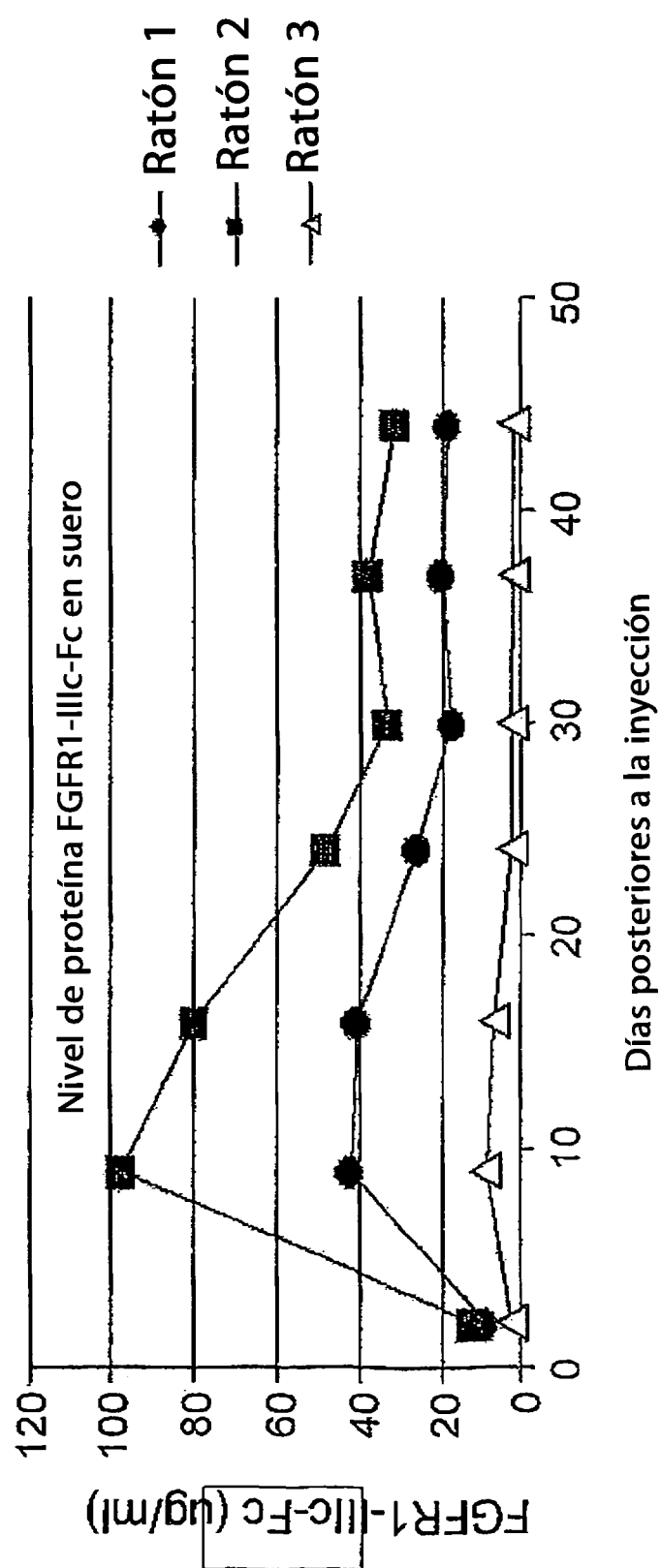


FIG. 18 G

Líneas celulares	% de Inhibición							
	FGFR1-IIIb-Fc	FGFR1-IIIc-Fc	FGFR2-IIIb-Fc	FGFR2-IIIc-Fc	FGFR3-IIIb-Fc	FGFR3-IIIc-Fc	FGFR4-Fc	IgG Humana
A549	38	42	31	40	18	34	26	12
Caki-1	51	52	41	49	26	49	40	18
SF268	2	18	11	26	6	22	2	4
T47D	9	15	10	12	11	7	3	10
U118	21	36	13	33	14	21	26	12
U251	29	44	26	53	18	42	21	3

FIG. 19

**FIG. 20**

ELISA de competición para FGF-2

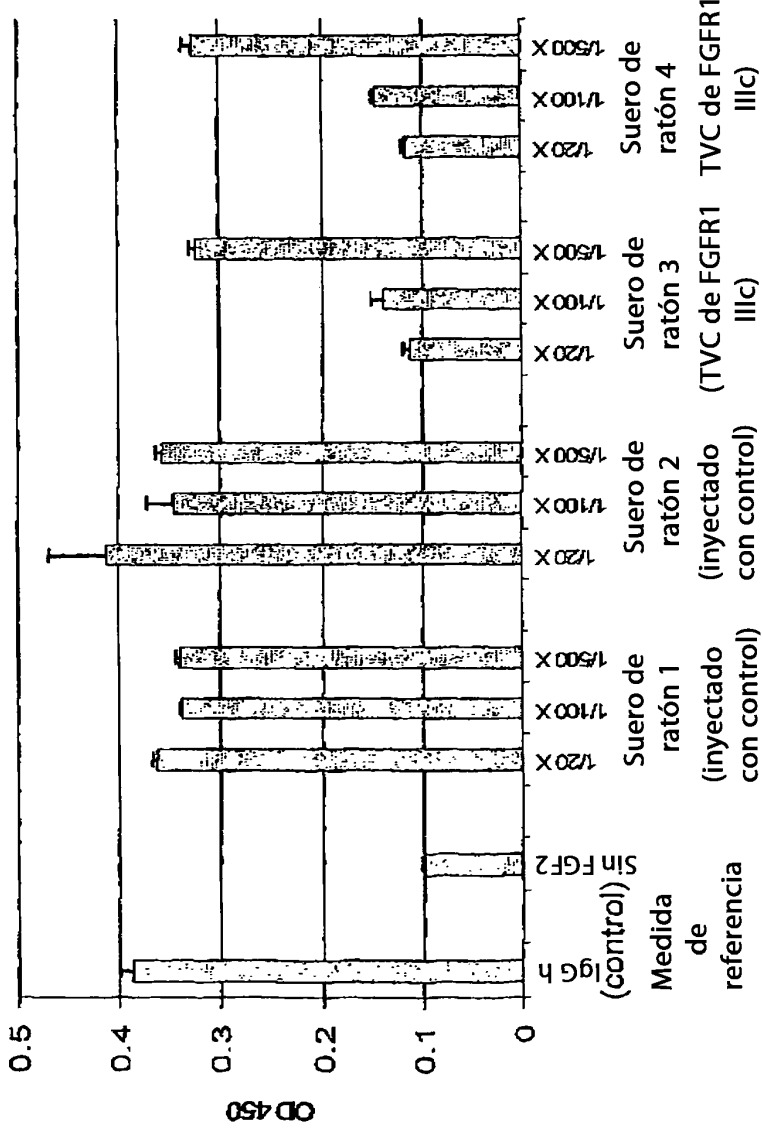
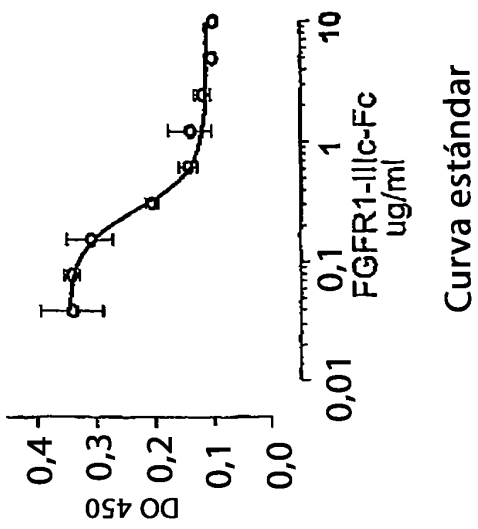
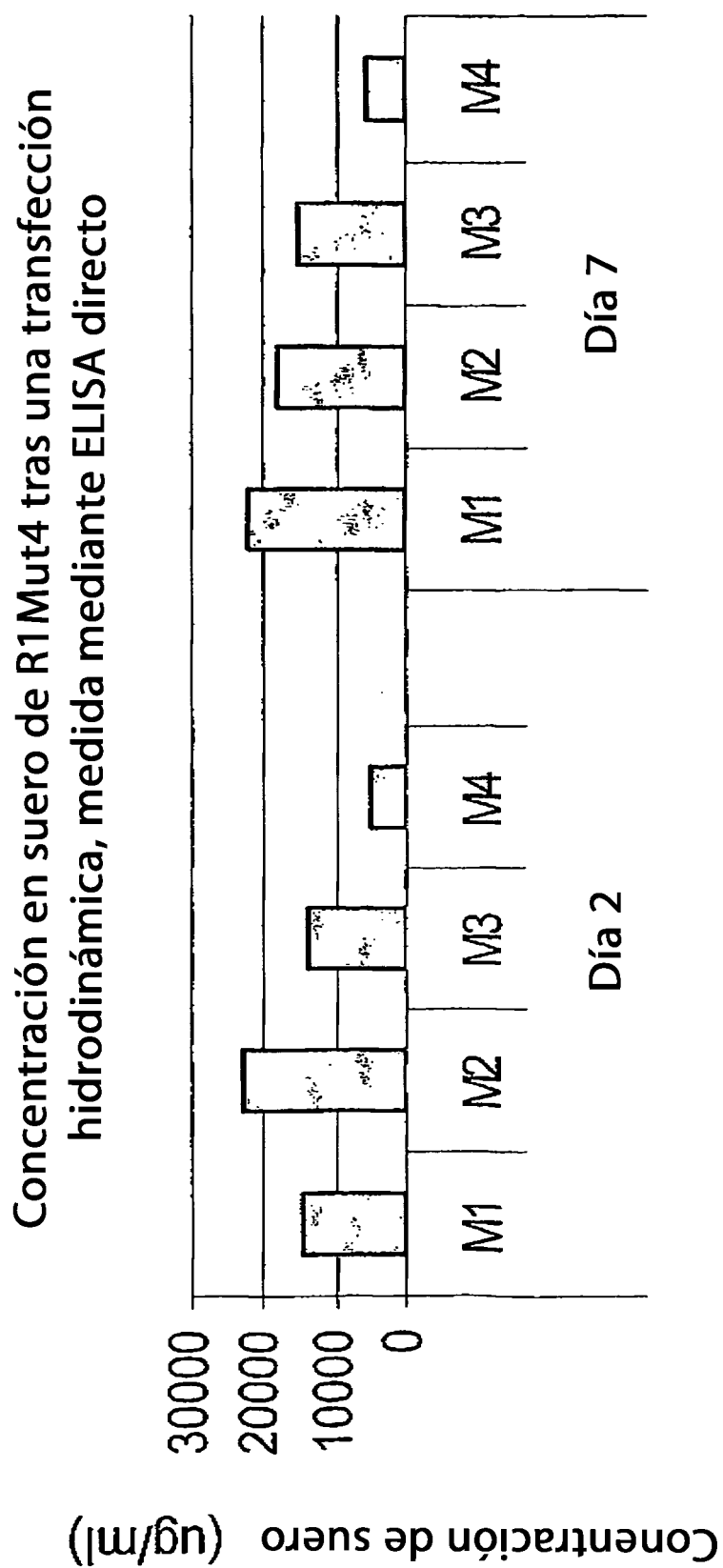


FIG. 2.

**FIG. 22**

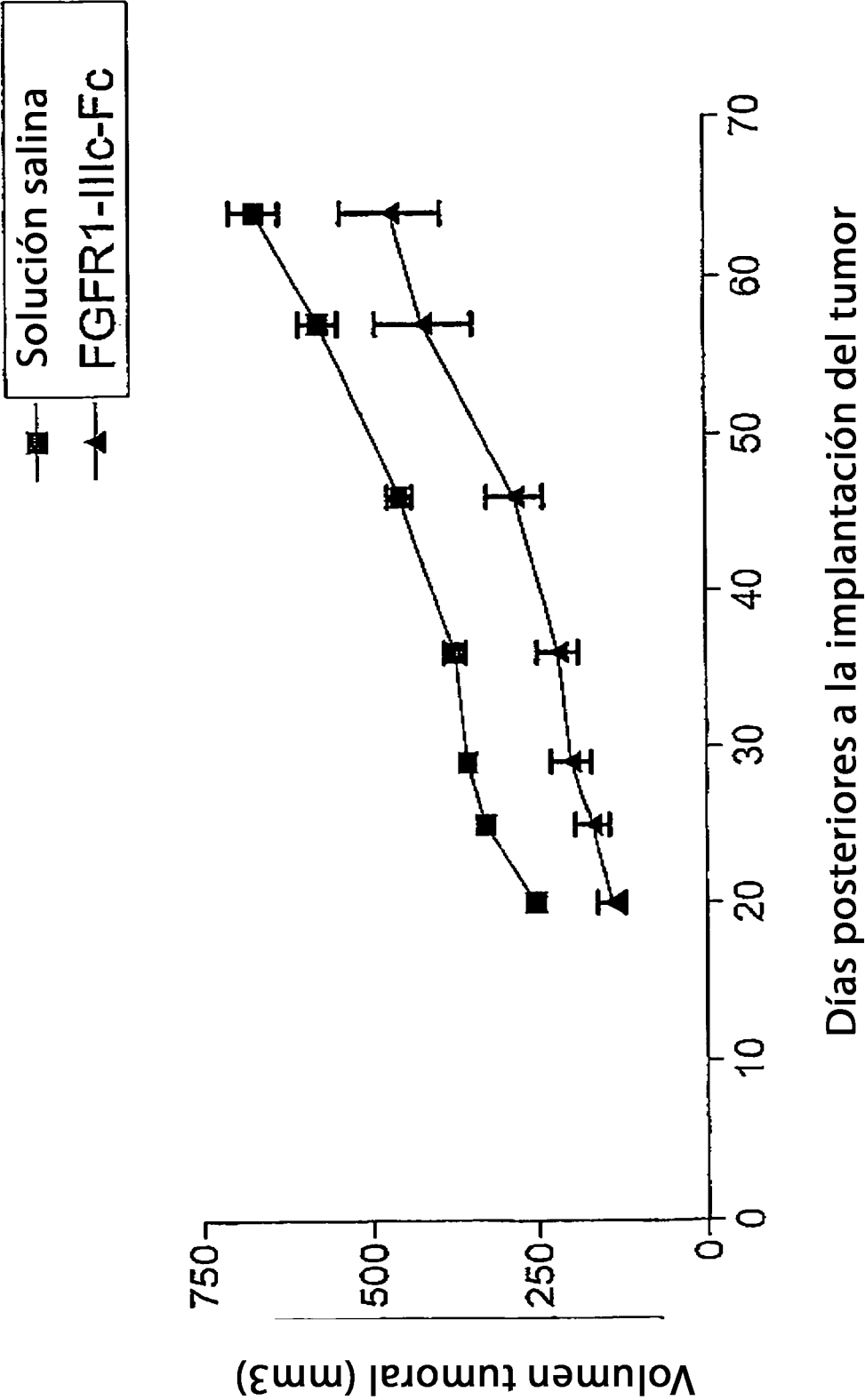


FIG. 23

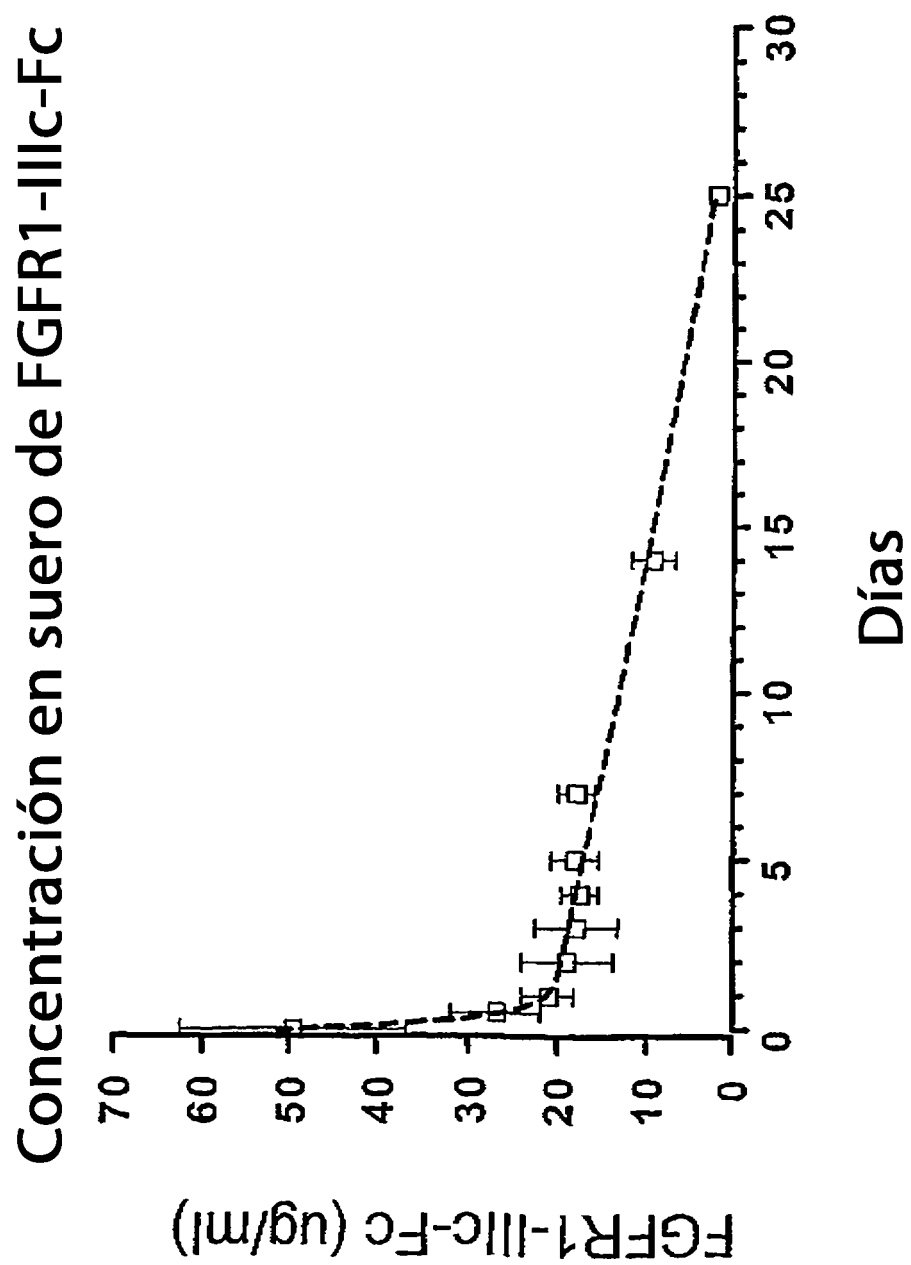


FIG. 24

ELISA de competición para FGF-2

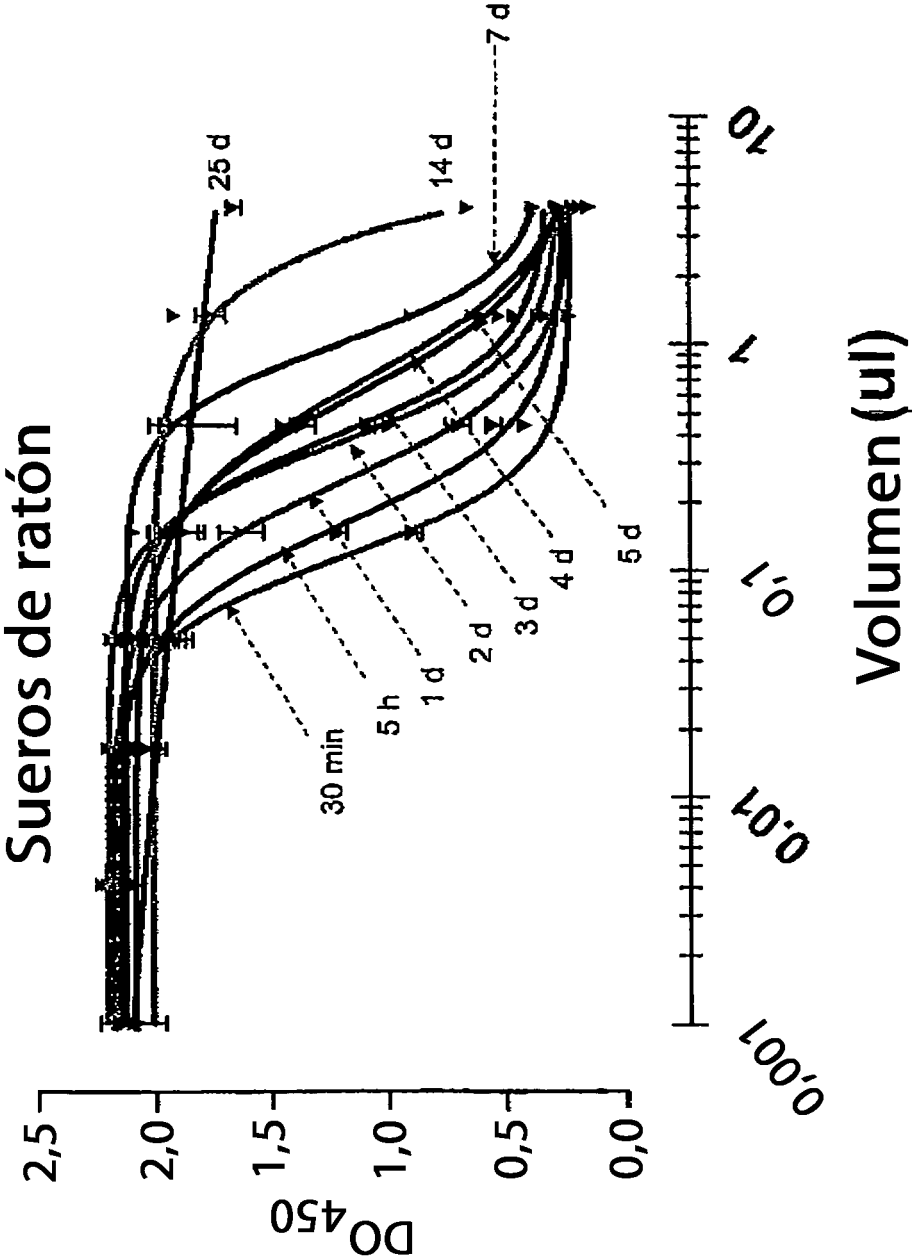
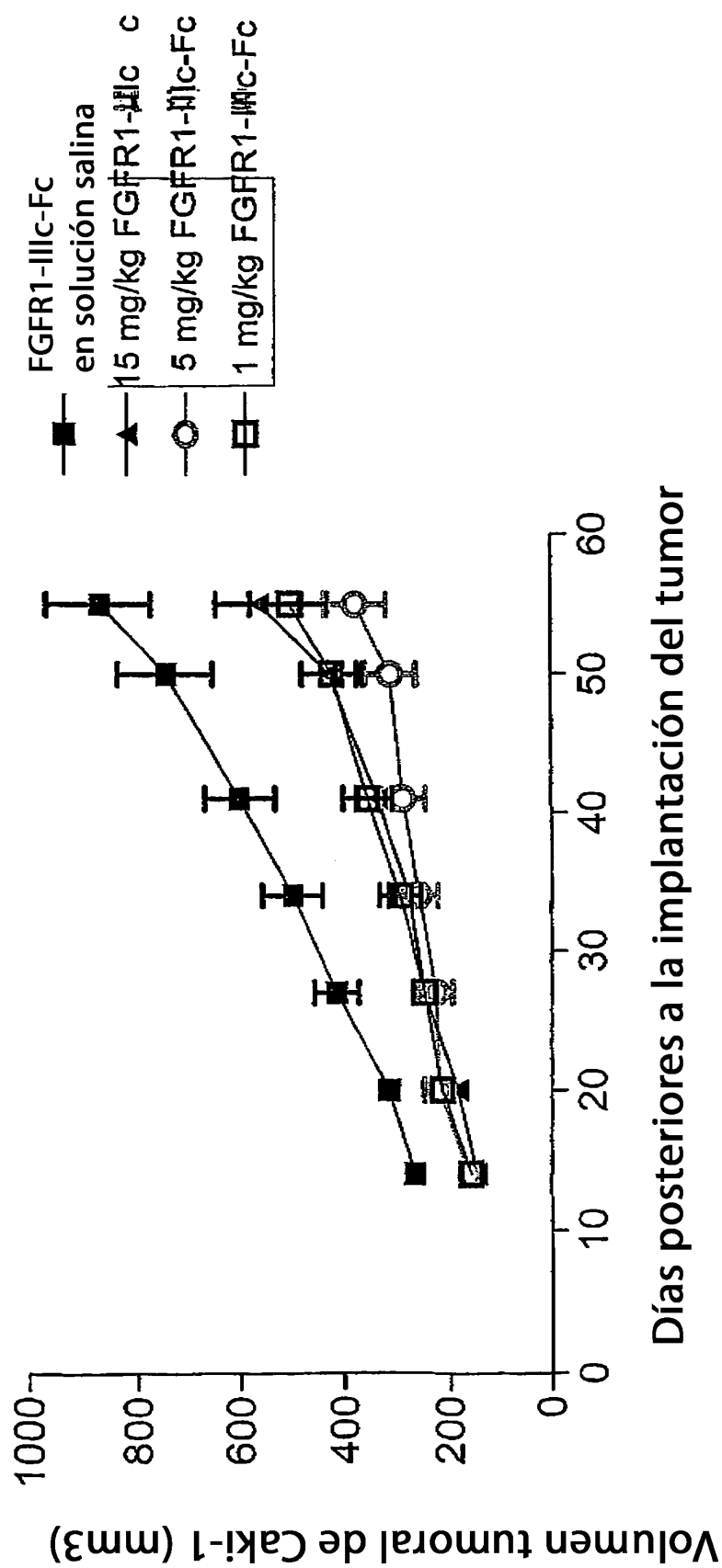


FIG. 25

**FIG. 26.A**

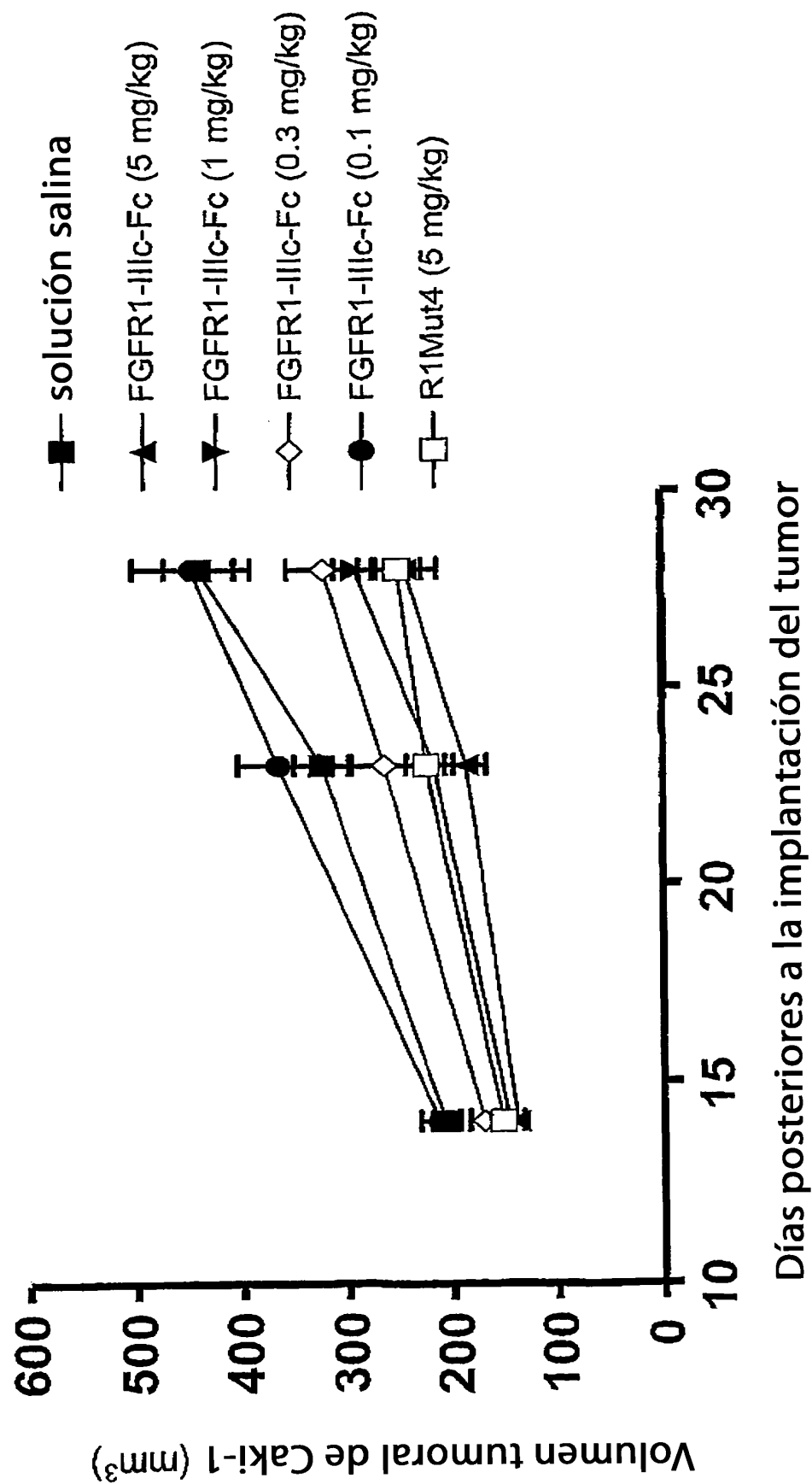


FIG. 26 B

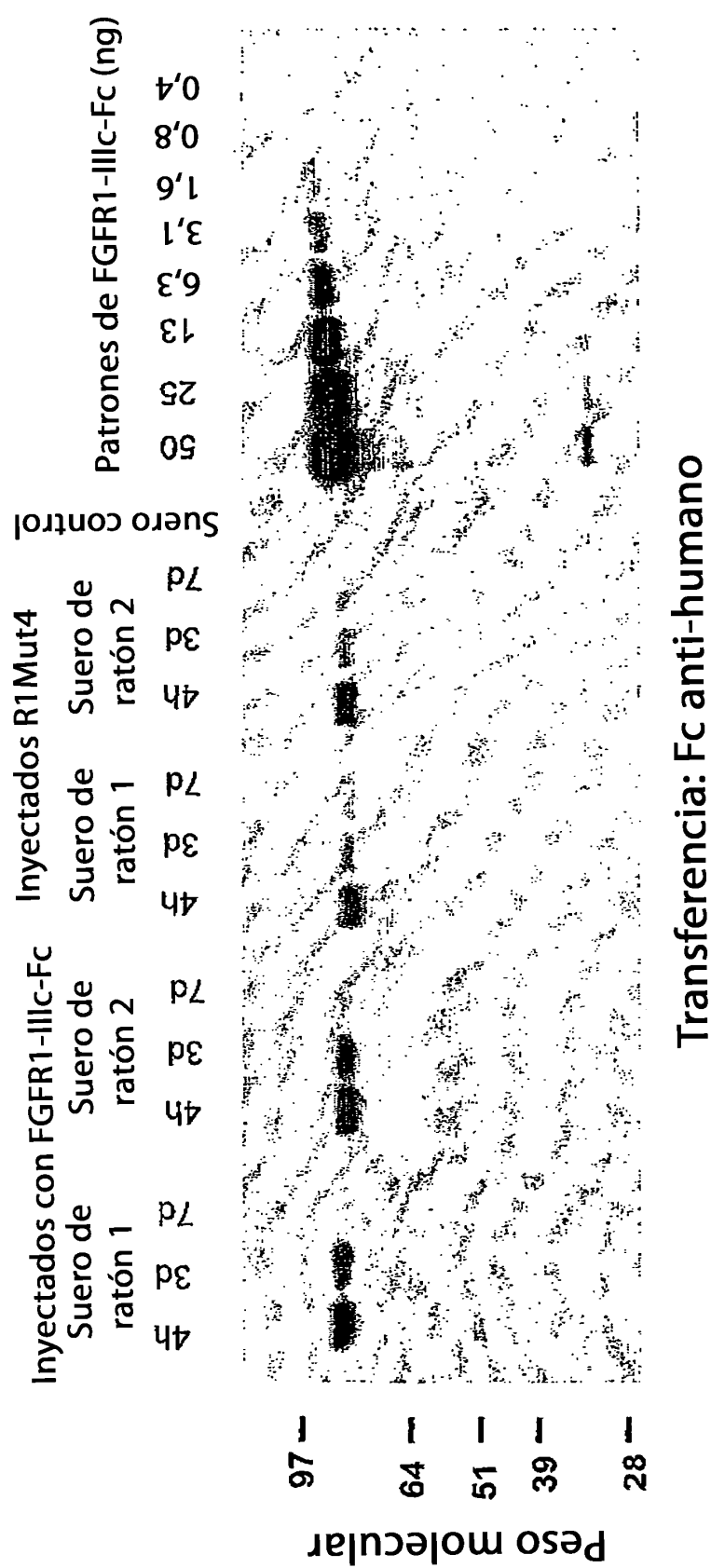


FIG. 28

Curvas Biacore muestrales de la unión de ligandos de FGF con FGFR1-IIIc-Fc y R1Mut4

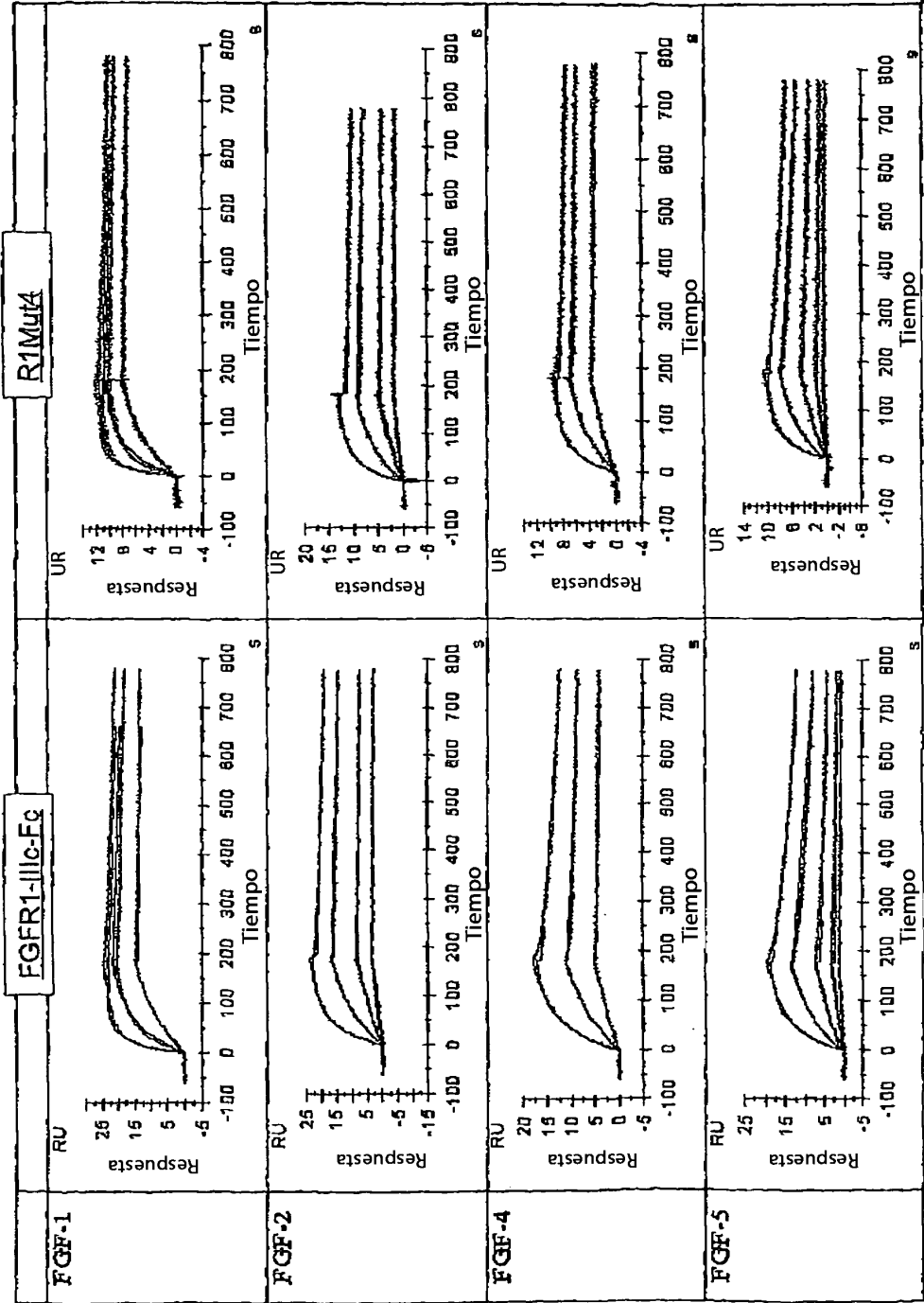


FIG. 29