



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:



HR P20120139 T1

HR P20120139 T1

(12) **PRIJEVOD PATENTNIH ZAHTJEVA
EUROPSKOG PATENTA**

(51) MKP:
C07K 16/24 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 31.03.2012.

(21) Broj predmeta: P20120139T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 10.02.2012.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/GB2005002581
Datum podnošenja međunarodne prijave: 30.06.2005.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 05757024.4
Datum podnošenja europske prijave patenta: 30.06.2005.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2006003407
Datum međunarodne objave: 12.01.2006.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 1802658 A2
Datum objave europske prijave patenta: 04.07.2007.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 1802658 B1
Datum objave europskog patenta: 30.11.2011.

(31) Broj prve prijave: 0414799
0423675

(32) Datum podnošenja prve prijave: 01.07.2004.
25.10.2004.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: GB
GB

(73) Nositelj patenta:

**GLAXO GROUP LIMITED, Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue,
Greenford, UB6 0NN Middlesex, GB**

(72) Izumitelji:

**Claire Ashman, GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage,
Hertfordshire SG1 2NY, GB
Martin John Cassidy, GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage,
Hertfordshire SG1 2NY, GB
Jonathan Henry Ellis, GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage,
Hertfordshire SG1 2NY, GB
Trevor Anthony Kenneth Wattam, GlaxoSmithKline, Gunnels Wood
Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY, GB**

(74) Zastupnik:

Hraste & Partneri odvjetničko društvo, 10000 Zagreb, HR

(54) Naziv izuma: **KIMERNA I HUMANIZIRANA MONOKLONSKA PROTUTIJELA PROTIV INTERLEUKINA 13**

HR P20120139 T1

PATENTNI ZAHTJEVI

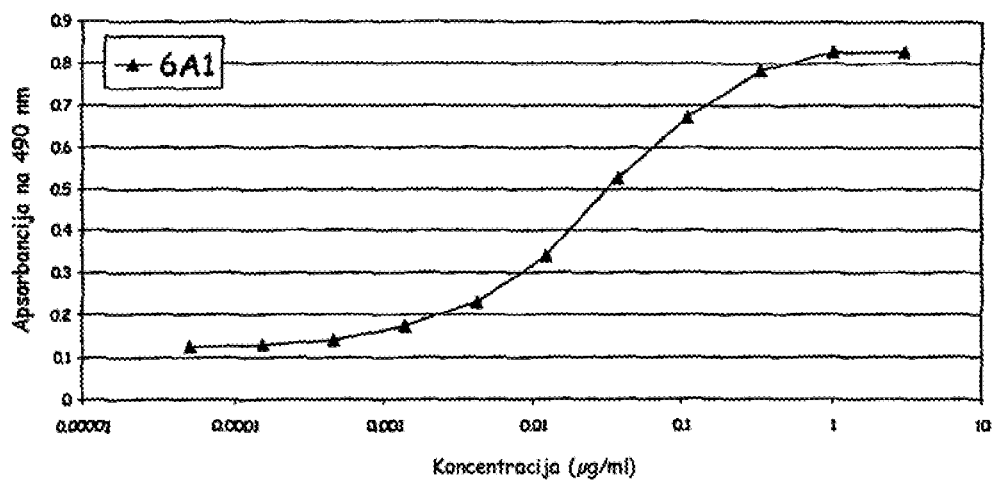
- 5 1. Terapijsko protutijelo, ili njegov antigenski vežući fragment, **naznačeno time** što specifično veže hIL-13 i inhibira međudjelovanje između hIL-13 i hIL-13R, te sadrži sljedeći CDRH3:
SEQ ID NO:3.
2. Terapijsko protutijelo, ili njegov antigenski vežući fragment, u skladu s patentni zahtjev 1, **naznačeno time** što
sadrži sljedeće CDR-ove:
10 CDRH1: SEQ ID NO:1,
CDRH2: SEQ ID NO:2,
CDRH3: SEQ ID NO:3,
CDRL1: SEQ ID NO:4,
CDRL2: SEQ ID NO:5 i
15 CDRL3: SEQ ID NO:6.
3. Terapijsko protutijelo, ili antigenski vežući fragment, u skladu s patentnim zahtjevom 1 ili patentnim zahtjevom 2, **naznačeno time** što je navedeno protutijelo intaktno protutijelo.
4. Terapijsko protutijelo, ili antigenski vežući fragment, u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 ili 2, **naznačen time** što je navedeno protutijelo štakorsko, mišje, primatsko ili ljudsko protutijelo.
- 20 5. Mišje protutijelo u skladu s patentnim zahtjevom 4, **naznačeno time** što sadrži VH domenu sa SEQ ID NO:7 i VL domenu sa SEQ ID NO:8.
6. Terapijsko protutijelo u skladu s patentnim zahtjevom 4, **naznačeno time** što je navedeno protutijelo humanizirano ili kimerno protutijelo.
7. Humanizirano protutijelo u skladu s patentnim zahtjevom 6, **naznačeno time** što sadrži VH domenu sa SEQ ID
25 NO:11 i VL domenu sa SEQ ID NO:15.
8. Humanizirano protutijelo u skladu s patentnim zahtjevom 6, **naznačeno time** što sadrži VH domenu sa SEQ ID NO:12 i VL domenu sa SEQ ID NO:15.
9. Humanizirano protutijelo u skladu s patentnim zahtjevom 6, **naznačeno time** što sadrži VH domenu sa SEQ ID NO:13 i VL domenu sa SEQ ID NO:15.
- 30 10. Humanizirano protutijelo u skladu s patentnim zahtjevom 6, **naznačeno time** što sadrži VH domenu sa SEQ ID NO:14 i VL domenu sa SEQ ID NO:15.
11. Humanizirano protutijelo u skladu s patentnim zahtjevom 6, **naznačeno time** što sadrži VH domenu sa SEQ ID NO:11 i VL domenu sa SEQ ID NO:16.
12. Humanizirano protutijelo u skladu s patentnim zahtjevom 6, **naznačeno time** što sadrži VH domenu sa SEQ ID
35 NO:12 i VL domenu sa SEQ ID NO:16.
13. Humanizirano protutijelo u skladu s patentnim zahtjevom 6, **naznačeno time** što sadrži VH domenu sa SEQ ID NO:13 i VL domenu sa SEQ ID NO:16.
14. Humanizirano protutijelo u skladu s patentnim zahtjevom 6, **naznačeno time** što sadrži VH domenu sa SEQ ID NO:14 i VL domenu sa SEQ ID NO:16.
- 40 15. Protutijelo u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 6 do 14, **naznačeno time** što navedeno protutijelo sadrži ljudsko konstantno područje.
16. Protutijelo u skladu s patentnim zahtjevom 15, **naznačeno time** što navedeno protutijelo sadrži konstantno područje IgG izotipa.
17. Protutijelo u skladu s patentnim zahtjevom 16, **naznačeno time** što je navedeno protutijelo IgG1 ili IgG4.
- 45 18. Humanizirano protutijelo u skladu s patentnim zahtjevom 6, **naznačeno time** što sadrži teški lanac sa SEQ ID NO:18 i laki lanac sa SEQ ID NO:22.
19. Humanizirano protutijelo u skladu s patentnim zahtjevom 6, **naznačeno time** što sadrži teški lanac sa SEQ ID NO:19 i laki lanac sa SEQ ID NO:22.
20. Humanizirano protutijelo u skladu s patentnim zahtjevom 6, **naznačeno time** što sadrži teški lanac sa SEQ ID
50 NO:20 i laki lanac sa SEQ ID NO:22.
21. Humanizirano protutijelo u skladu s patentnim zahtjevom 6, **naznačeno time** što sadrži teški lanac sa SEQ ID NO:21 i laki lanac sa SEQ ID NO:22.
22. Humanizirano protutijelo u skladu s patentnim zahtjevom 6, **naznačeno time** što sadrži teški lanac sa SEQ ID NO:18 i laki lanac sa SEQ ID NO:23.
- 55 23. Humanizirano protutijelo u skladu s patentnim zahtjevom 6, **naznačeno time** što sadrži teški lanac sa SEQ ID NO:19 i laki lanac sa SEQ ID NO:23.
24. Humanizirano protutijelo u skladu s patentnim zahtjevom 6, **naznačeno time** što sadrži teški lanac sa SEQ ID NO:20 i laki lanac sa SEQ ID NO:23.
25. Humanizirano protutijelo u skladu s patentnim zahtjevom 6, **naznačeno time** što sadrži teški lanac sa SEQ ID
60 NO:21 i laki lanac sa SEQ ID NO:23.

26. Antigenski vežući fragment u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1-4, **naznačen time** što je navedeni fragment Fab, Fab', F(ab')₂, Fv, diatrijelo, triatrijelo, tetraatrijelo, miniprotutijelo, minitrijelo, izolirani VH, izolirani VL.
27. Protutijelo u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 6 do 25, **naznačeno time** što sadrži mutirano Fc područje, tako da navedeno protutijelo pokazuje smanjeni ADCC i/ili aktiviranje komplementa.
28. Rekombinantno transformirana ili transficirana stanica-domaćin, **naznačena time** što sadrži prvi i drugi vektor, gdje navedeni prvi vektor sadrži polinukleotid koji kodira teški lanac protutijela u skladu s bilo kojim od prethodnih patentnih zahtjeva, a navedeni drugi vektor sadrži polinukleotid koji kodira laki lanac protutijela u skladu s bilo kojim od prethodnih patentnih zahtjeva.
29. Stanica-domaćin u skladu s patentnim zahtjevom 28, **naznačena time** što prvi vektor sadrži polinukleotid sa SEQ ID NO:7, a drugi vektor sadrži polinukleotid sa SEQ ID NO:8.
30. Stanica-domaćin u skladu s patentnim zahtjevom 29, **naznačena time** što prvi vektor sadrži polinukleotid kojeg se bira iz skupine koju čine SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO:27, SEQ ID NO:28, SEQ ID NO:29, SEQ ID NO:32, SEQ ID NO:33, SEQ ID NO:34, SEQ ID NO:35, a drugi vektor sadrži polinukleotid kojeg se bira iz skupine koju čine SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO:16, SEQ ID NO:36, SEQ ID NO:37.
31. Stanica-domaćin u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 28 do 30, **naznačena time** što je navedena stanica eukariotska.
32. Stanica-domaćin u skladu s patentnim zahtjevom 31, **naznačena time** što je navedena stanica sisavačka.
33. Stanica-domaćin u skladu s patentnim zahtjevom 31, **naznačena time** što je navedena stanica CHO ili NS0.
34. Postupak proizvodnje terapijskog protutijela u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 27, **naznačen time** što navedeni postupak uključuje korak uzgoja u kulturi stanice-domaćina u skladu s bilo od patentnih zahtjeva 28 do 33 u mediju za kulturu koji ne sadrži serum.
35. Postupak u skladu s patentnim zahtjevom 34, **naznačen time** što navedeno protutijelo navedena stanica-domaćin izlučuje u navedeni medij za kulturu.
36. Postupak u skladu s patentnim zahtjevom 35, **naznačen time** što se navedeno protutijelo dodatno pročišćuje do najmanje 95% ili više u odnosu na navedeno protutijelo koje sadrži medij za kulturu.
37. Farmaceutski pripravak, **naznačen time** što sadrži terapijsko protutijelo, ili njegov antigenski vežući fragment, u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 27 i farmaceutski prihvatljivu podlogu.
38. Terapijsko protutijelo, ili njegov antigenski vežući fragment, u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 27, **naznačeno time** što je namijenjeno liječenju bolesti ili poremećaja koje se bira iz skupine koju čine: alergijska astma, teška astma, teško izlječiva astma, krhka astma, noćna astma, premenstrualna astma, astma otporna na steroide, astma ovisna o steroidima, astma uzrokovana aspirinom, astma s početkom u odrasloj dobi, astma s početkom u dječjoj dobi, atopični dermatitis, alergijski rinitis, Crohnova bolest, COPD, fibrotične bolesti ili poremećaji, poput idiopatske plućne fibroze, progresivne sistemne skleroze, jetrene fibroze, jetrenih granuloma, shistosomijaza, lišmanijaza, bolesti regulacije staničnog ciklusa, poput Hodgkinove bolesti, B-stanica kronična limfocitni leukemija.
39. Upotreba terapijsko protutijelo, ili njegov antigenski vežući fragment, u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 27, **naznačena time** što su navedeno protutijelo ili njegov antigenski vežući fragment namijenjeni proizvodnji medikamenta za liječenje bolesti ili poremećaja koje se bira iz skupine koju čine: alergijska astma, teška astma, teško izlječiva astma, krhka astma, noćna astma, premenstrualna astma, astma otporna na steroide, astma ovisna o steroidima, astma uzrokovana aspirinom, astma s početkom u odrasloj dobi, astma s početkom u dječjoj dobi, atopični dermatitis, alergijski rinitis, Crohnova bolest, COPD, fibrotične bolesti ili poremećaji, poput idiopatske plućne fibroze, progresivne sistemne skleroze, jetrene fibroze, jetrenih granuloma, shistosomijaza, lišmanijaza, bolesti regulacije staničnog ciklusa, poput Hodgkinove bolesti, kronične limfocitne leukemije B-stanica.
40. Terapijsko protutijelo u skladu s bilo kojim od prethodnih patentnih zahtjeva, **naznačeno time** što se specifično veže na hIL-13 i konstanta disocijacije k_{off} mu je u rasponu od $1,4 \times 10^{-4}$ do $8,22 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$.
41. Protutijelo u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 27 i monoklonsko protutijelo protiv IL-4, poput paskolizumaba, **naznačena time** što su namijenjena liječenju bolesti ili poremećaja koje se bira iz skupine koju čine: alergijska astma, teška astma, teško izlječiva astma, krhka astma, noćna astma, premenstrualna astma, astma otporna na steroide, astma ovisna o steroidima, astma uzrokovana aspirinom, astma s početkom u odrasloj dobi, astma s početkom u dječjoj dobi, atopični dermatitis, alergijski rinitis, Crohnova bolest, COPD, fibrotične bolesti ili poremećaji, poput idiopatske plućne fibroze, progresivne sistemne skleroze, jetrene fibroze, jetrenih granuloma, shistosomijaza, lišmanijaza, bolesti regulacije staničnog ciklusa, poput Hodgkinove bolesti, kronične limfocitne leukemije B-stanica.
42. Upotreba protutijela u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 27 i monoklonskog protutijela protiv IL-4, poput paskolizumaba, **naznačena time** što su navedeno protutijelo i navedeno monoklonsko protutijelo namijenjena proizvodnji medikamenta za liječenje bolesti ili poremećaja koje se bira iz skupine koju čine: alergijska astma, teška astma, teško izlječiva astma, krhka astma, noćna astma, premenstrualna astma, astma otporna na steroide, astma ovisna o steroidima, astma uzrokovana aspirinom, astma s početkom u odrasloj dobi, astma s početkom u dječjoj dobi, atopični dermatitis, alergijski rinitis, Crohnova bolest, COPD, fibrotične bolesti ili poremećaji, poput idiopatske plućne fibroze, progresivne sistemne skleroze, jetrene fibroze, jetrenih granuloma,

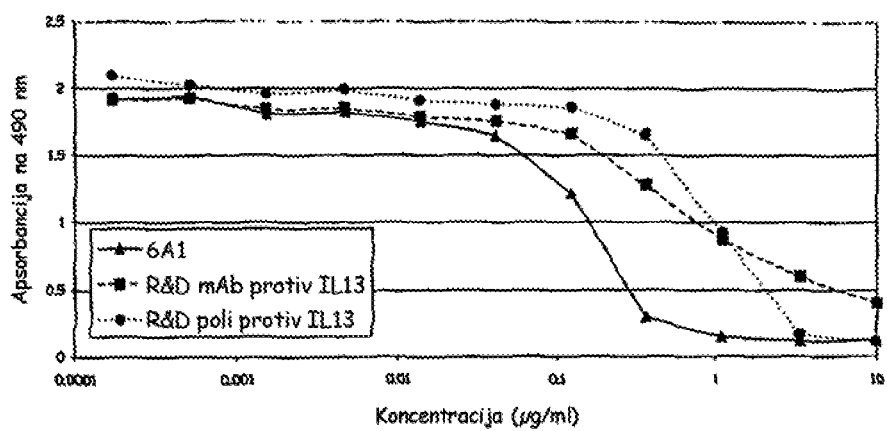
shistosomijaza, lišmanijaza, bolesti regulacije staničnog ciklusa, poput Hodgkinove bolesti, kronične limfocitne leukemije B-stanica.

43. Upotreba u skladu s patentnim zahtjevom 41 ili 42, **naznačena time** što se monoklonsko protutijelo protiv IL-4 primijenjuje istodobno, uzastopno ili odvojeno od protutijela u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 27.
- 5 44. Upotreba u skladu s patentnim zahtjevom 41 do 43, **naznačena time** što je protutijelo protiv IL-4 paskolizumab.
45. Farmaceutski pripravak, **naznačen time** što sadrži prvo protutijelo u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 27 i drugo protutijelo, gdje je navedeno drugo protutijelo protutijelo protiv IL-4, poput paskolizumaba, i farmaceutski prihvatljivu podlogu.

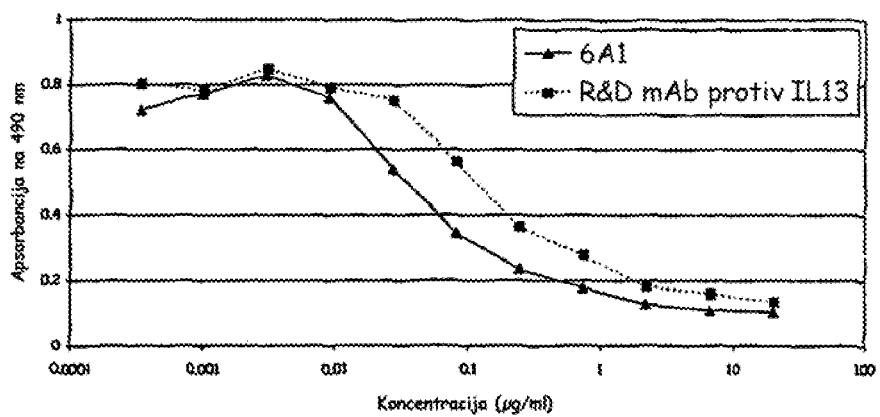
Slika 1



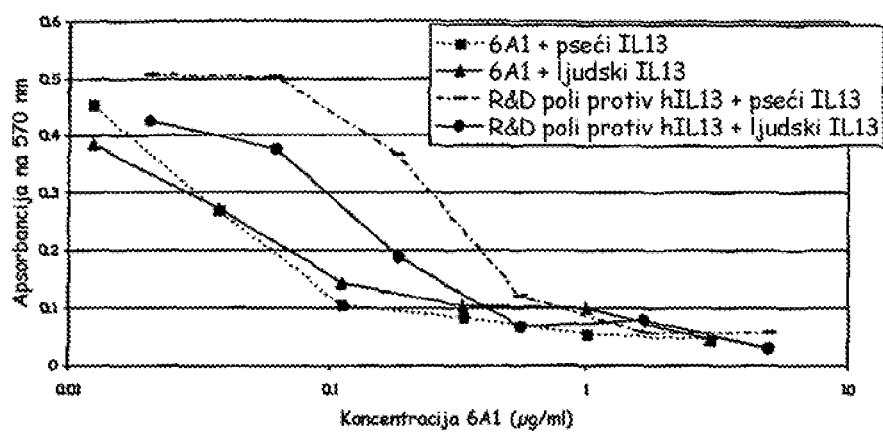
Slika 2a



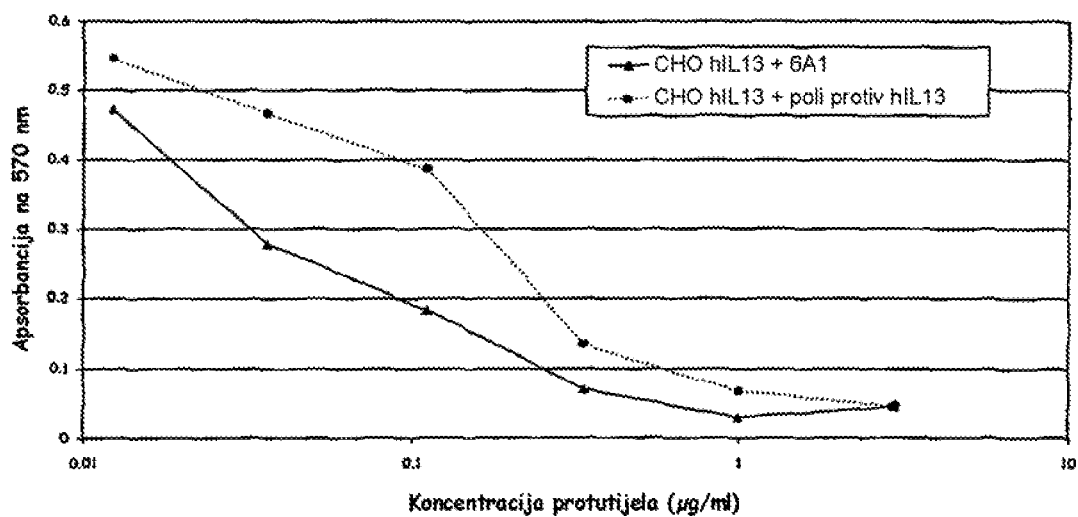
Slika 2b



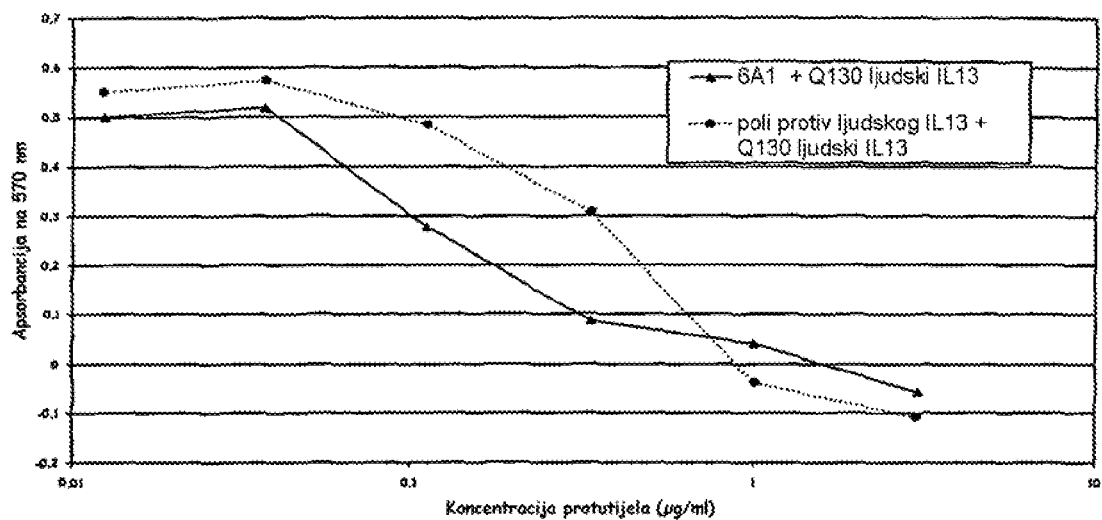
Slika 3



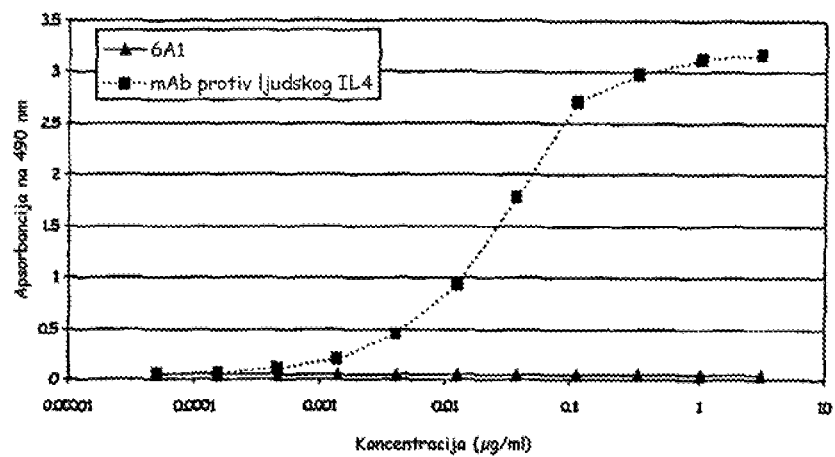
Slika 4



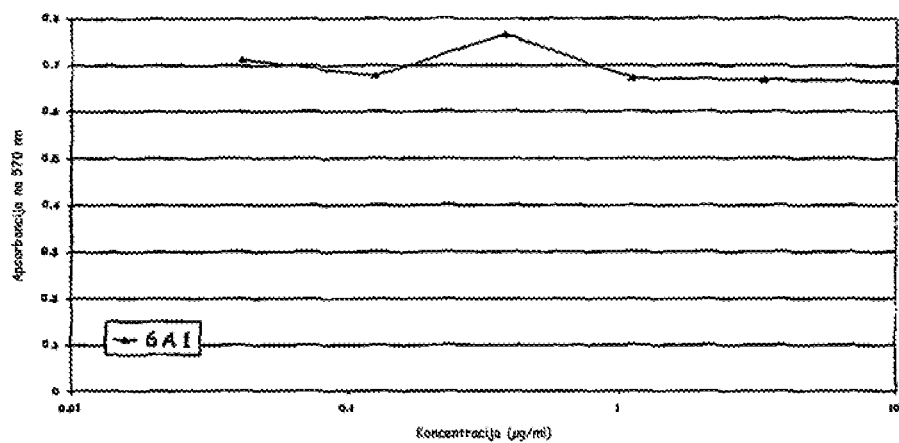
Slika 5



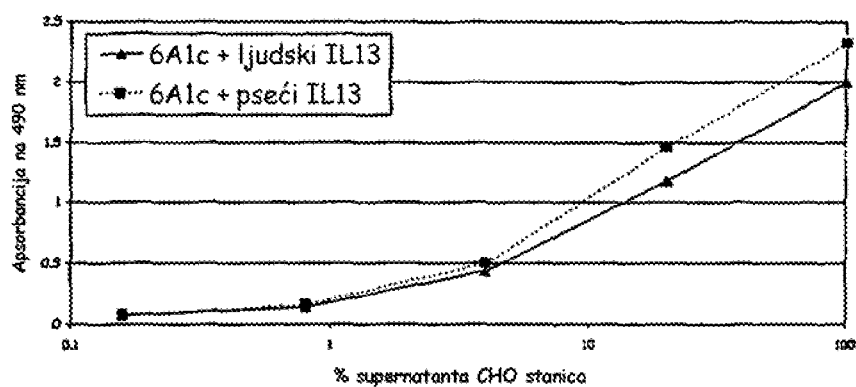
Slika 6



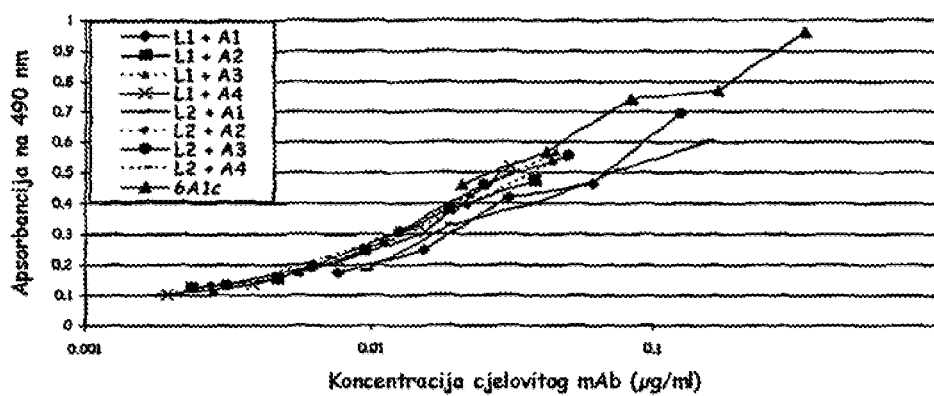
Slika 7



Slika 8

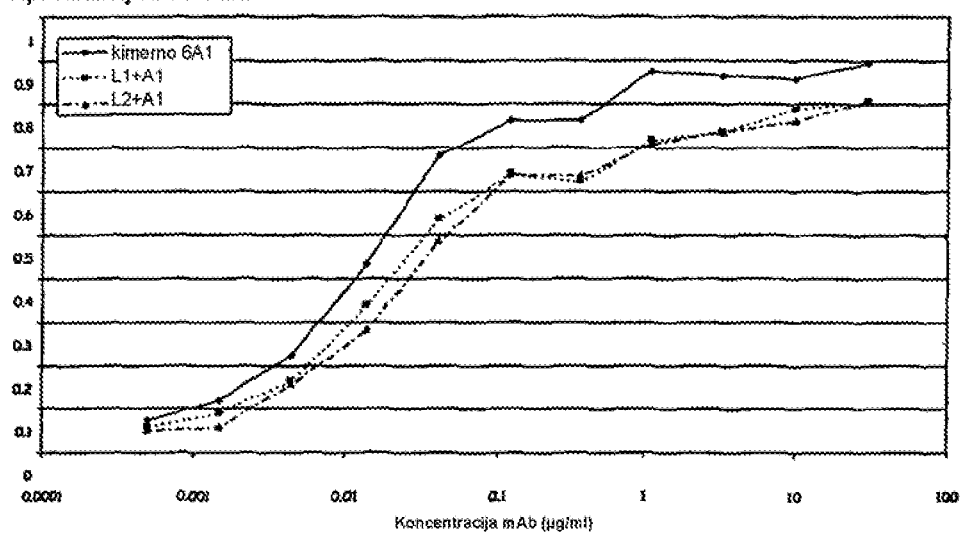


Slika 9



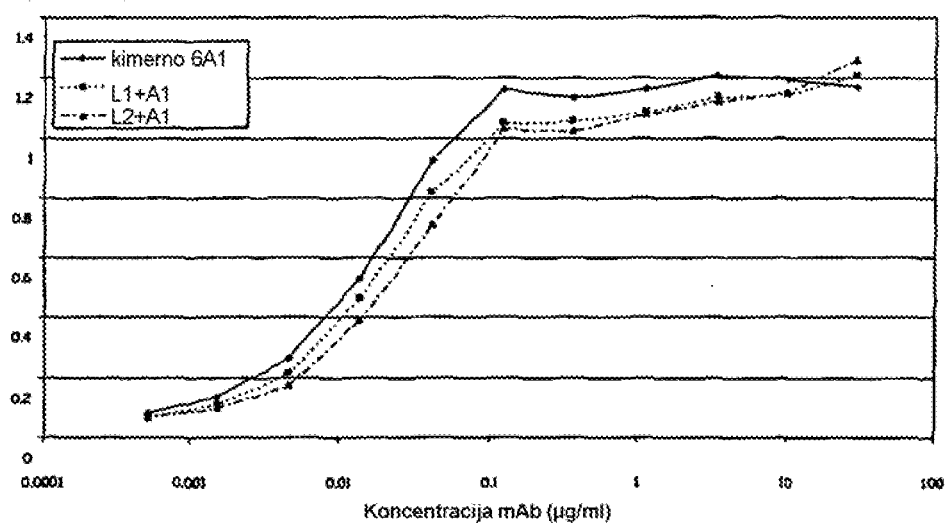
Slika 10a.

Apsorbancija na 490 nm

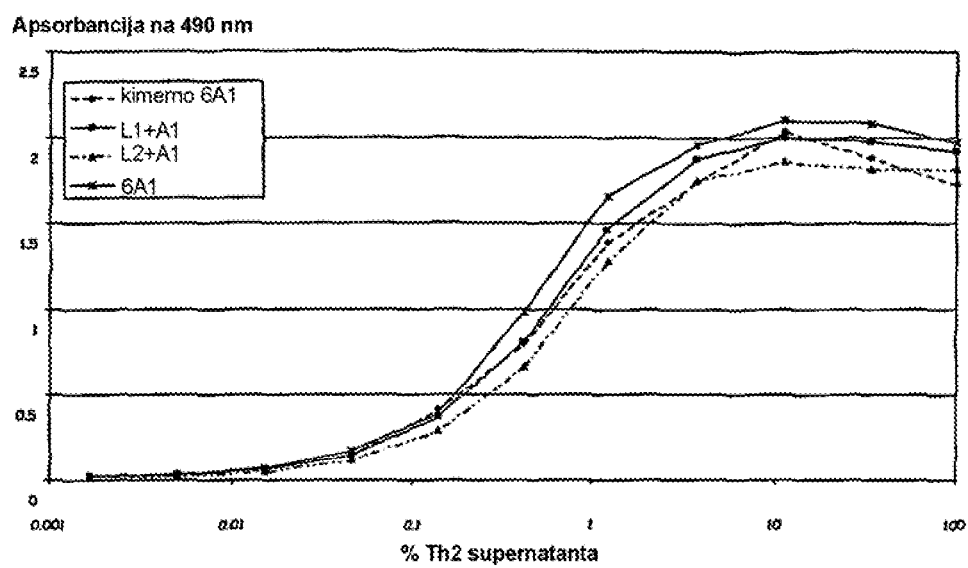


Slika 10b.

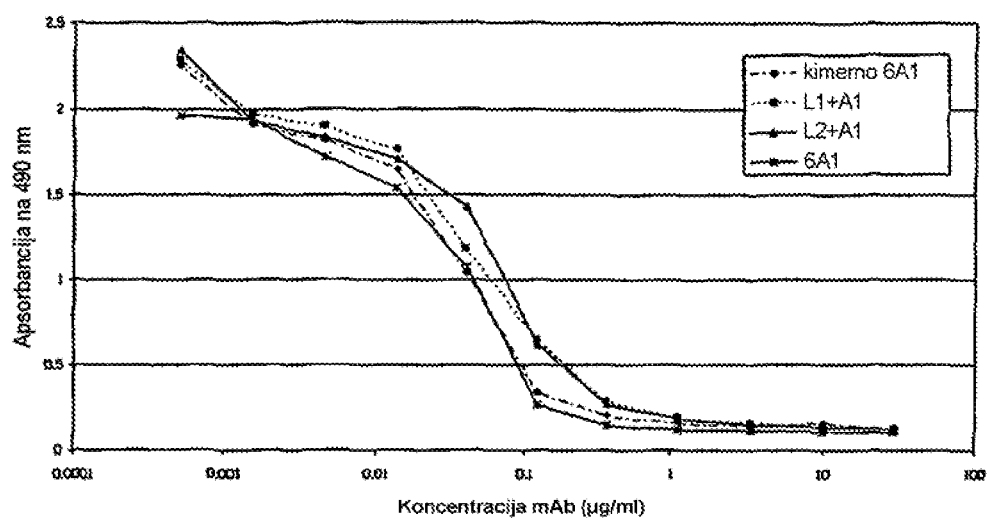
Apsorbancija na 490 nm



Slika 11.

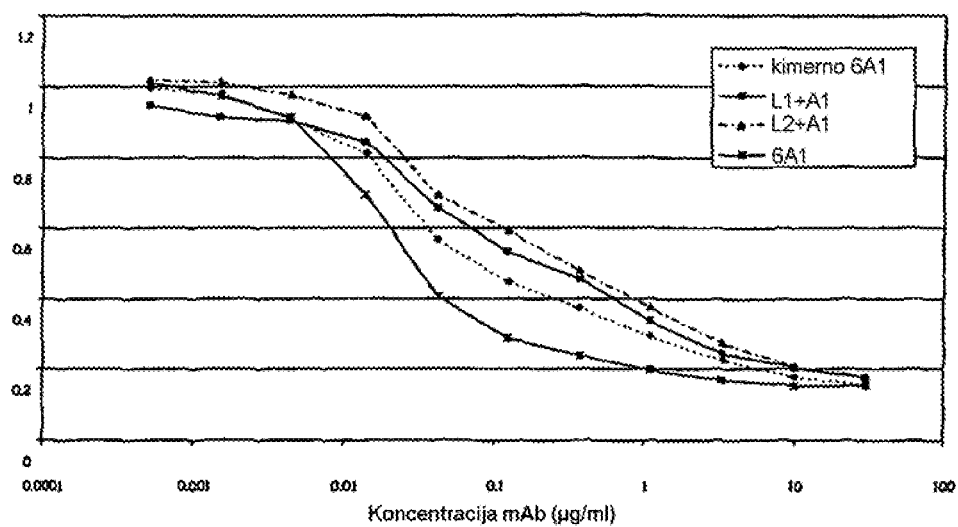


Slika 12a.



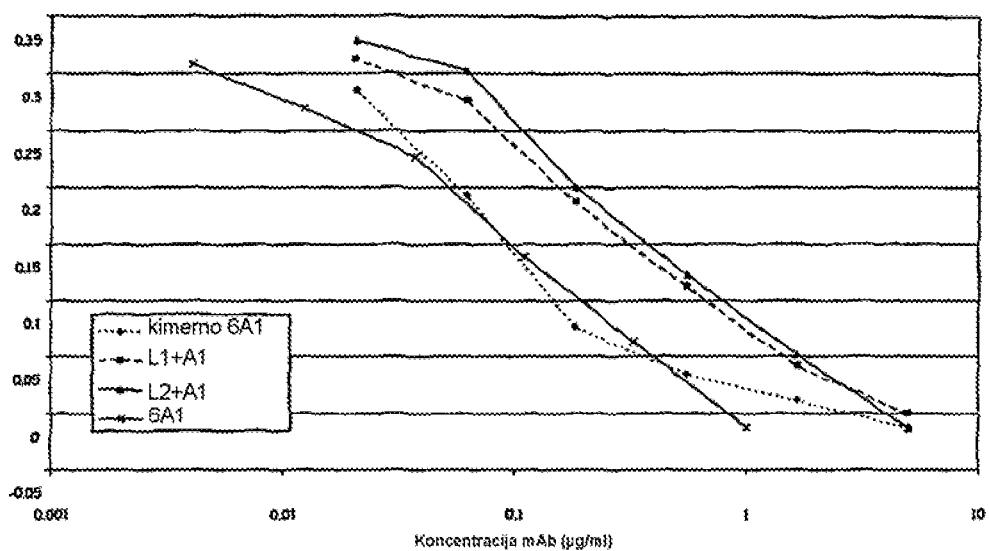
Slika 12b.

Apsorbancija na 490 nm

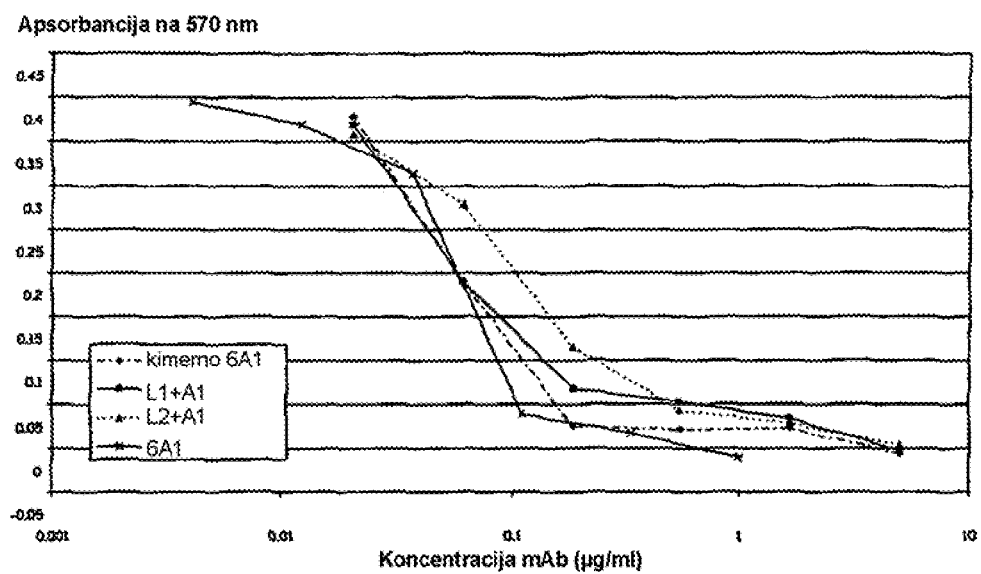


Slika 13a.

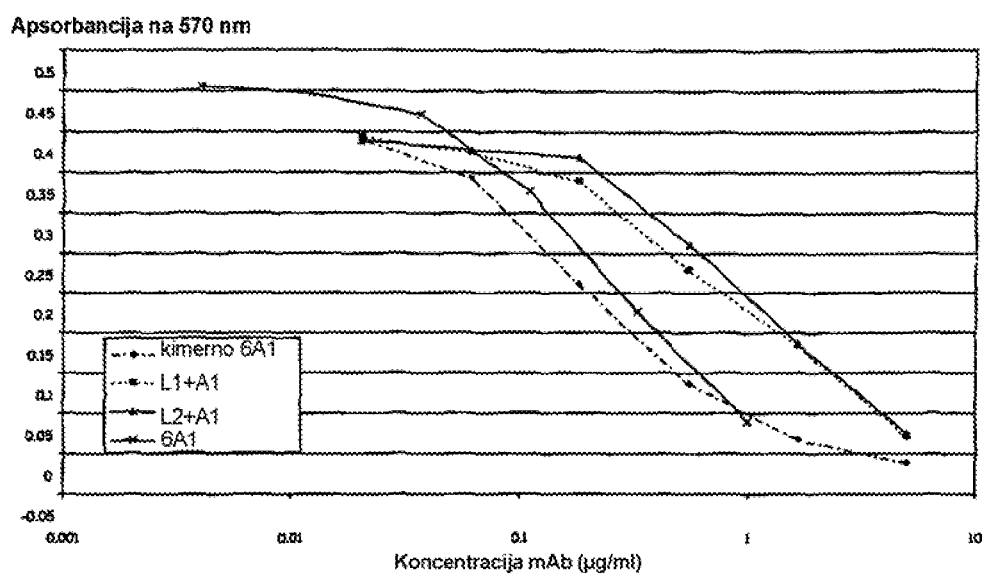
Apsorbancija na 570 nm



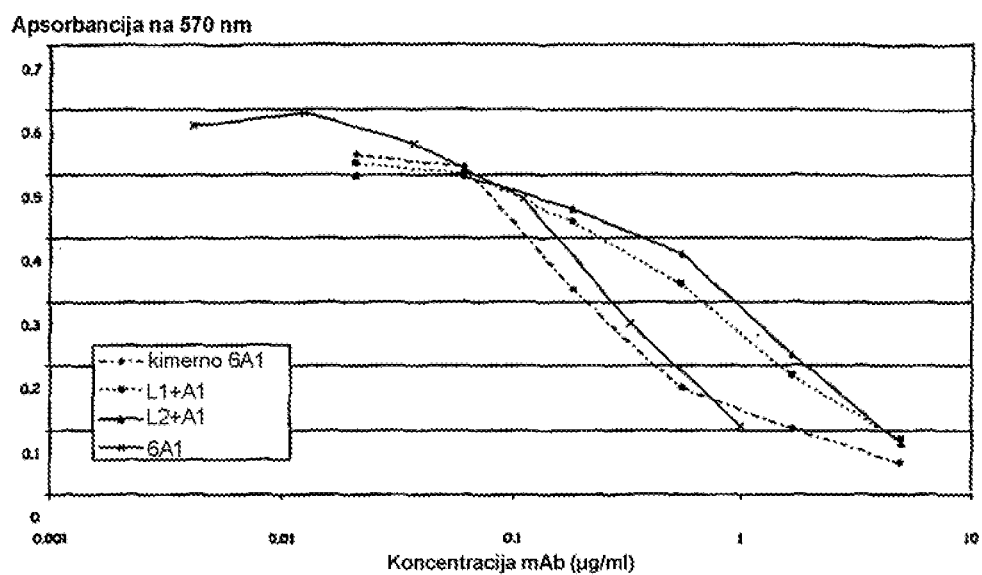
Slika 13b.



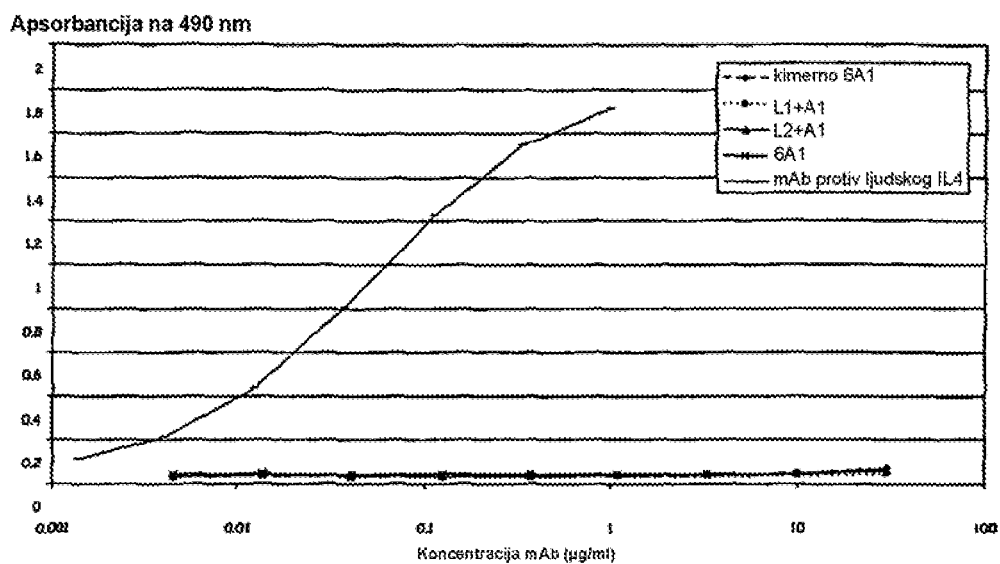
Slika 13c.



Slika 13d.

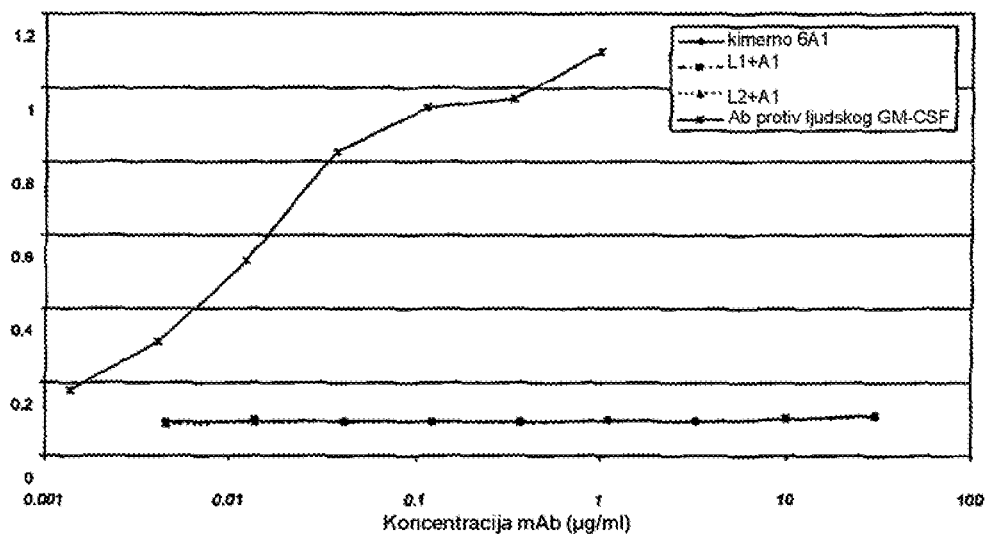


Slika 14a.



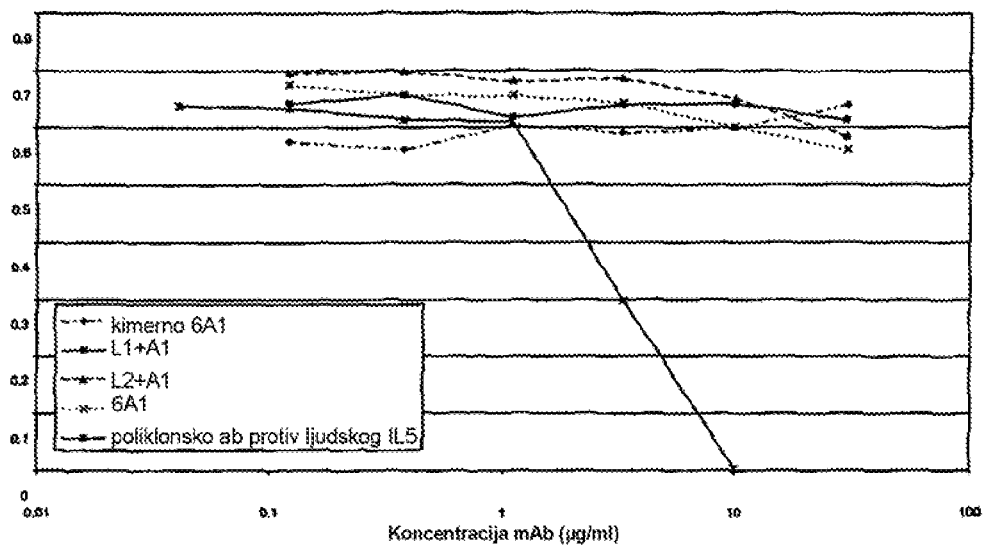
Slika 14b.

Apsorbancija na 490 nm

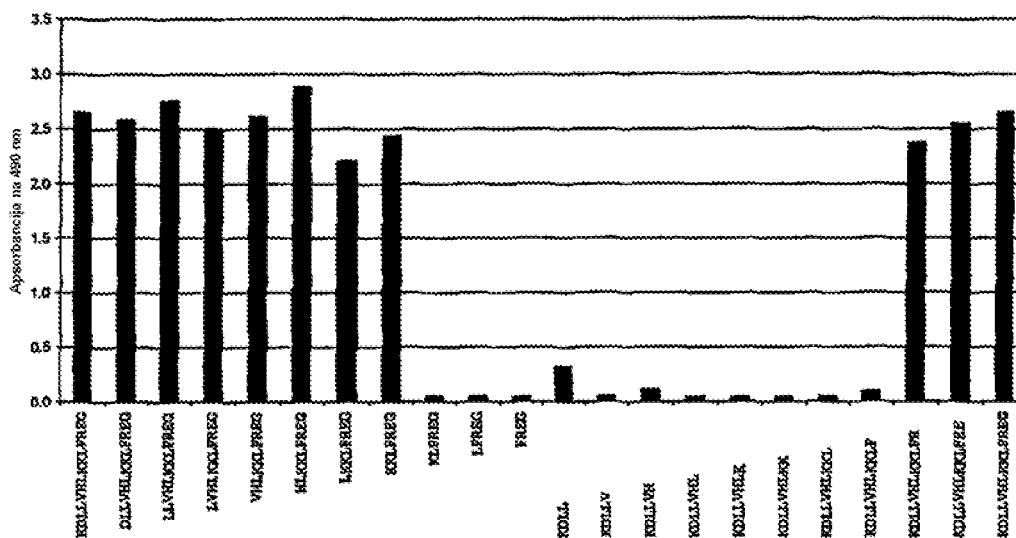


Slika 14c.

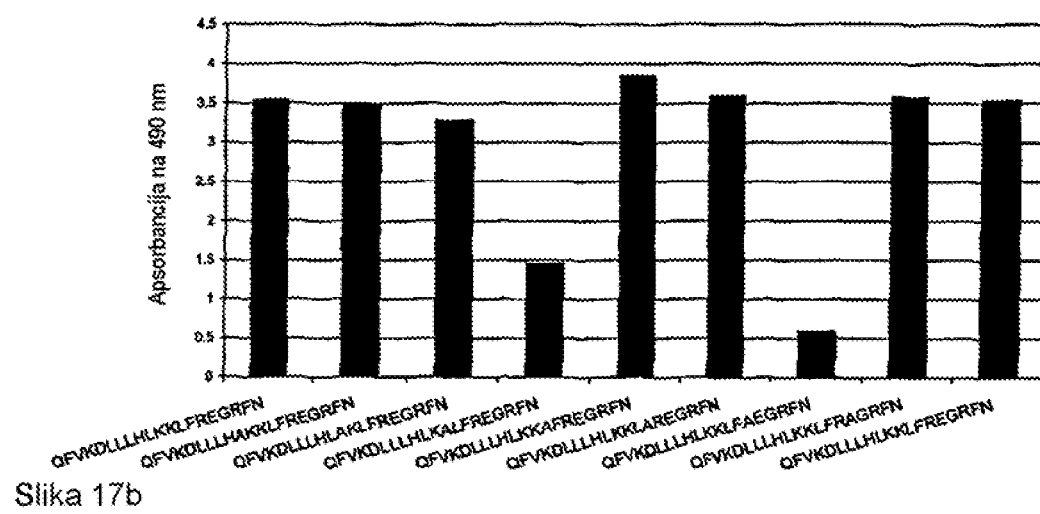
Apsorbancija na 570 nm



Slika 16b.



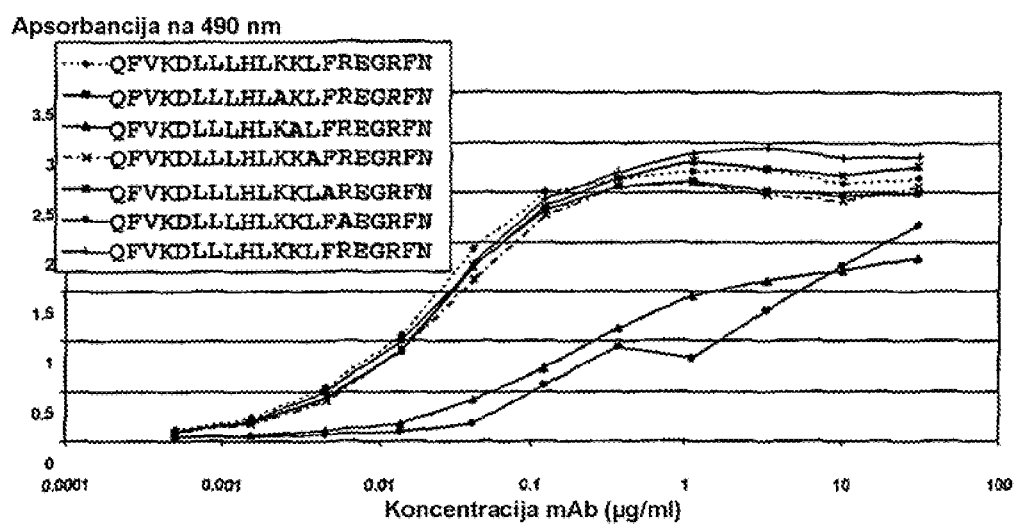
Slika 17a



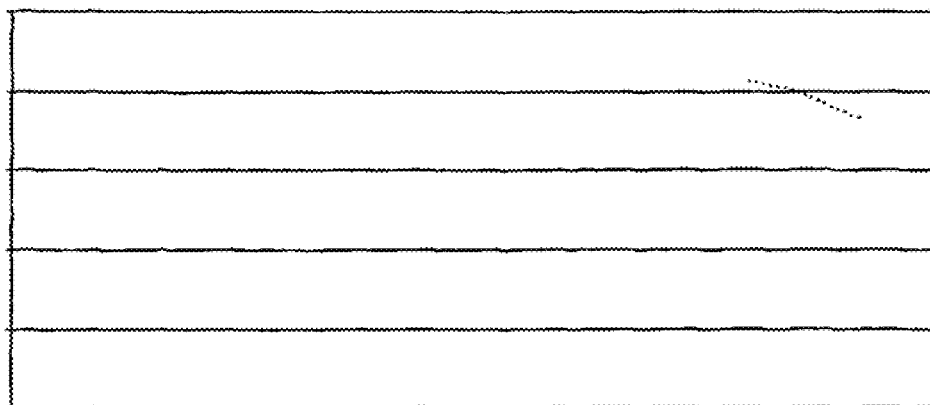
Slika 17b



Slika 17c



Slika 17d



SPISAK SLJEDOVA

[0358]

5 SEQ.I.D.NO:1
FYIKDTYMH

10 SEQ.I.D.NO:2
TIDPANGNTKYVPKFQG

15 SEQ.I.D.NO:3
SIYDDYHYDDYYAMDY

20 SEQ.I.D.NO:4
RSSQNIVHINGNTYLE

25 SEQ.I.D.NO:5
KISDRFS

30 SEQ.I.D.NO:6
FQGSHPWT

35 SEQ.I.D.NO:7
EIQLOQSVAEIVRPGASVRLSCTASGFYIKDTYMHVVIQRPEQGLEWIGTIDPANGNTKYVPKFQGGKATITADTSSNT
AYLRLSSLTSEDTAIYYCARSIIYDDYHYDEYYAMDYWGQGTSTVTVSS

40 SEQ.I.D.NO:8
DVLMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQNIVHINGNTYLEWYLQKPGQSPKLLIYKISDRFSGVPDRFSGSGSGTDFTL
KISRVEAEDLGVIYCFQGSHPWTFGGGTTKLEIK

45 SEQ.I.D.NO:9
GPVPPSTALRELIEELVNITQNQKAPLCNGSMVWSINLTAGMYCAALESLINVSGCSAIEKTQRMISGFCEPHKVSAGQ
FSSLHVRDTKIEVAQFVKDLLLHLKKLFREGFRN

50 SEQ.I.D.NO:10
GGCCCTGTGCCTCCCTCTACAGCCCTCAGGGAGCTCATTGAGGAGCTGGTCAACATCACCCAGAACCAGAAGGCTCCG
CTCTGCAATGGCAGCATGGTATGGAGCATCAACCTGACAGCTGGCATGTACTGTGCAGCCCTGGAATCCCTGATCAAC
GTGTCAGGCTGCAGTGCCATCGAGAAGACCCAGAGGATGCTGAGCGGATTCTGCCCCGACAAGGTCTCAGCTGGGCAG
TTTTCCAGCTTGCATGTCCGAGACACCAAAATCGAGGTGGCCAGTTTGTAAGGACCTGCTCTTACATTTAAAGAAA
CTTTTTTCGCGAGGGACGGTTCAACTGA

55 SEQ.I.D.NO:11
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGFYIKDTYMHVVRQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVPKFQGRVTITADESTST
AYMELSSLRSEDTAVYYCARSIIYDDYHYDEYYAMDYWGQGTSLTVTVSS

60 SEQ.I.D.NO:12
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGFYIKDTYMHVVIQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVPKFQGRVTITADESTST
AYMELSSLRSEDTAVYYCARSIIYDDYHYDEYYAMDYWGQGTSLTVTVSS

HR P20120139 T1

SEQ. I. D. NO:13

QVQLVQSGAEVKKPGSSSVKVSCKASGFYIKDITYMHWVIQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVPKFQGRVTITADTSTST
AYMELSSLRSEDTAVYYCARSIDYDDYHYDEYYAMDYWGQGTLLVTVSS

5

SEQ. I. D. NO:14

QVQLVQSGAEVKKPGSSSVRVSKASGFYIKDITYMHWVIQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVPKFQGRVTITADTSTST
AYMRLSSLRSEDTAVYYCARSIDYDDYHYDEYYAMDYWGQGTLLVTVSS

10

SEQ. I. D. NO:15

DIVMTQSPLSLPVTTPGEPASISCRSSQNIVHINGNTYLEWYLQKPGQSPRLLIYKISDRFSGVPDRFSGSGSGTDFTL
KISRVEADDVGIYYCFQGSHPVWTFGQGTKLEIK

15

SEQ. I. D. NO:16

DIVMTQSPLSLPVTTPGEPASISCRSSQNIVHINGNTYLEWYLQKPGQSPRLLIYKISDRFSGVPDRFSGSGSGTDFTL
KISRVEADDVGVIYYCFQGSHPVWTFGQGTKLEIK

20

SEQ. I. D. NO:17

MGWSCIILFLVATATGVHS

25

SEQ. I. D. NO:18

QVQLVQSGAEVKKPGSSSVKVSCKASGFYIKDITYMHWVRQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVPKFQGRVTITADESTST
AYMELSSLRSEDTAVYYCARSIDYDDYHYDEYYAMDYWGQGTLLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD
YFPEPVTISWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTC
PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS
30 VLTIVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

35

SEQ. I. D. NO:19

QVQLVQSGAEVKKPGSSSVKVSCKASGFYIKDITYMHWVIQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVPKFQGRVTITADESTST
AYMELSSLRSEDTAVYYCARSIDYDDYHYDEYYAMDYWGQGTLLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD
YFPEPVTISWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTC
PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS
VLTIVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
40 SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

45

SEQ. I. D. NO:20

QVQLVQSGAEVKKPGSSSVKVSCKASGFYIKDITYMHWVIQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVPKFQGRVTITADTSTST
AYMELSSLRSEDTAVYYCARSIDYDDYHYDEYYAMDYWGQGTLLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD
YFPEPVTISWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTC
PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS
VLTIVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
50 SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

55

SEQ. I. D. NO:21

QVQLVQSGAEVKKPGSSSVRVSKASGFYIKDITYMHWVIQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVPKFQGRVTITADTSTST
AYMELSSLRSEDTAVYYCARSIDYDDYHYDEYYAMDYWGQGTLLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD
YFPEPVTISWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTC
PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS
VLTIVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

60

HR P20120139 T1

SEQ. I. D. NO: 22

DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSQNIVHINGNTYLEWYLQKPGQSPRLLIYKISDRFSGVPDRFSGSGSGTDFTL
KISRVEADDVGIYYCFQGSHVPWTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD
NALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ. I. D. NO: 23

DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSQNIVHINGNTYLEWYLQKPGQSPRLLIYKISDRFSGVPDRFSGSGSGTDFTL
KISRVEADDVGVYYCFQGSHVPWTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD
NALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ. I. D. NO: 24

GAAATTCAGCTGCAGCAGTCTGTGGCAGAAGTCTGTGAGGCCAGGGGCTCAGTCAGGTTGTCCTGCACAGCTTCTGGC
TTCTACATTAAAGACACCTATATGCACTGGGTGATTACAGAGGCTGAACAGGCTGAGTGGATTGGAACGATTGAT
CCTGCGAATGGTAATACTAAATACTGCCGAAGTTCCAGGGCAAGGCCACTATAACTGCAGACACATCCTCCAACACA
GCCTACCTGCGGCTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACACTGCCATCTATTACTGTGCTAGAAGCATCTATGATGATTAC
CACTACGACGATTACTATGCTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCTCTCA

SEQ. I. D. NO: 25

GATGTTTTGATGACCCAACTCCACTCTCCCTGCCTGTGAGTCTTGGAGATCAAGCCTCCATCTCTTGCAGATCTAGT
CAGAACATTGTACATATTAATGGAACACCTATTTAGAAATGGTACCTTCAGAAACCAGGCCAGTCTCCAAAGCTCCTG
ATCTACAAAATTTCCGACCGATTCTCTGGGGTCCCAGACAGGTTGAGTGGCAGTGGATCAGGGACAGATTTACGCTC
AAGATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATCTGGGAGTTTATTACTGCTTCAAGGTTACATGTTCCGTGGACGTTCCGGT
GGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAA

SEQ. I. D. NO: 26

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGA
TTCTACATTAAAGACACCTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAACGATTGAT
CCTGCGAATGGTAATACTAAATACTGCCGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACGAATCCACGAGCACA
GCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGATTACTGTGCGAGAAGCATCTATGATGATTAC
CACTACGACGATTACTATGCTATGGACTACTGGGGCCAAGGGACACTAGTCACAGTCTCTCTCA

SEQ. I. D. NO: 27

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGA
TTCTACATTAAAGACACCTATATGCACTGGGTGATACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAACGATTGAT
CCTGCGAATGGTAATACTAAATACTGCCGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACGAATCCACGAGCACA
GCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGATTACTGTGCGAGAAGCATCTATGATGATTAC
CACTACGACGATTACTATGCTATGGACTACTGGGGCCAAGGGACACTAGTCACAGTCTCTCTCA

SEQ. I. D. NO: 28

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGA
TTCTACATTAAAGACACCTATATGCACTGGGTGATACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAACGATTGAT
CCTGCGAATGGTAATACTAAATACTGCCGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACACATCCACGAGCACA
GCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGATTACTGTGCGAGAAGCATCTATGATGATTAC
CACTACGACGATTACTATGCTATGGACTACTGGGGCCAAGGGACACTAGTCACAGTCTCTCTCA

SEQ. I. D. NO: 29

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCTCGGTGAGGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGA
TTCTACATTAAAGACACCTATATGCACTGGGTGATACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAACGATTGAT
CCTGCGAATGGTAATACTAAATACTGCCGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACACATCCACGAGCACA
GCCTACATGAGGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGATTACTGTGCGAGAAGCATCTATGATGATTAC
CACTACGACGATTACTATGCTATGGACTACTGGGGCCAAGGGACACTAGTCACAGTCTCTCTCA

SEQ. I. D. NO: 30

GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGATCTAGT
CAGAACATTGTACATATTAATGGAACACCTATTTAGAAATGGTACCTGCAGAAAGCCAGGGCAGTCTCCACGGCTCTTG

HR P20120139 T1

ATCTATAAAATTTCCGACCGATTCTCTGGGGTCCCTGACAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCAGGCACAGATTTTACATTG
AAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGACGATGTTGGAATTTATTACTGCTTTCAAGGTTTCACATGTTCCGTGGACGTTTGGC
CAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAG

5

SEQ. I.D.NO:31

GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTACCCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGATCTAGT
CAGAACATTGTACATATTAATGGAAACACCTATTTAGAAATGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACGGCTCTTG
ATCTATAAAATTTCCGACCGATTCTCTGGGGTCCCTGACAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCAGGCACAGATTTTACATTG
AAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGACGATGTTGGAGTTTATTACTGCTTTCAAGGTTTCACATGTTCCGTGGACGTTTGGC
CAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAG

10

SEQ. I.D.NO:32

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCCTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGA
TTCTACATTAAAGACACCTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAACGATTGAT
CCTGCGAATGGTAATACTAAATACTGCCGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACGAATCCACGAGCACA
GCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAAGCATCTATGATGATTAC
CACTACGACGATTACTATGCTATGGACTACTGGGGCCAAGGGACACTAGTCACAGTCTCCTCAGCCTCCACCAAGGGC
CCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGAC
TACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTTA
CAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGGCACCCAGACCTACATCTGC
AACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGC
CCACCGTGCCCGACACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCCTCTTCCCCCAAAACCCAAGGACACCCCTCATG
ATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTAC
GTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGC
GTCCTCACCGTCTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCC
CCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCCTGCCCCCATCCCGGGAT
GAGCTGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAG
AGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACCTACAAGACCAGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGC
AAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGCTTCTCATGCTCCGTGAATGCATGAGGCTCTGCACAAC
CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA

20

25

30

SEQ. I.D.NO:33

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCCTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGA
TTCTACATTAAAGACACCTATATGCACTGGGTGATACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAACGATTGAT
CCTGCGAATGGTAATACTAAATACTGCCGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACGAATCCACGAGCACA
GCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAAGCATCTATGATGATTAC
CACTACGACGATTACTATGCTATGGACTACTGGGGCCAAGGGACACTAGTCACAGTCTCCTCAGCCTCCACCAAGGGC
CCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGAC
TACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTTA
CAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGGCACCCAGACCTACATCTGC
AACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGC
CCACCGTGCCCGACACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCCTCTTCCCCCAAAACCCAAGGACACCCCTCATG
ATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTAC
GTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGC
GTCCTCACCGTCTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCC
CCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCCTGCCCCCATCCCGGGAT
GAGCTGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAG
AGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACCTACAAGACCAGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGC
AAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGCTTCTCATGCTCCGTGAATGCATGAGGCTCTGCACAAC
CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA

45

50

55

SEQ. I.D.NO:34

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCCTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGA
TTCTACATTAAAGACACCTATATGCACTGGGTGATACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAACGATTGAT
CCTGCGAATGGTAATACTAAATACTGCCGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACACATCCACGAGCACA
GCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAAGCATCTATGATGATTAC
CACTACGACGATTACTATGCTATGGACTACTGGGGCCAAGGGACACTAGTCACAGTCTCCTCAGCCTCCACCAAGGGC
CCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGAC
TACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTTA

60

CAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGC
AACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGC
CCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCCTCTTCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATG
ATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTAC
5 GTGGACGGCGTGGAGGTGCATAA TGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGC
GTCTCTACCGTCTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCC
CCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAT
GAGCTGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAG
AGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGC
10 AAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC
CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA

SEQ. I. D. NO: 35

CAGGTGCAGCTGGTGCACTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCCTCGGTGAGGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGA
TTCTACATTAAAGACACCTATATGCACTGGGTGATACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAACGATTGAT
CCTGCGAATGGTAATACTAAATA TGCCCCGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACACATCCACGAGCACA
GCCTACATGAGGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAAGCATCTATGATGATTAC
CACTACGACGATTACTATGCTATGGACTACTGGGGCCAAGGGACACTAGTCACAGTCTCCTCAGCCTCCACCAAGGGC
20 CCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGAC
TACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTTA
CAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGC
AACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGC
CCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCCTCTTCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATG
25 ATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTAC
GTGGACGGCGTGGAGGTGCATAA TGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGC
GTCTCTACCGTCTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCC
CCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAT
GAGCTGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAG
30 AGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGC
AAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC
CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA

SEQ. I. D. NO: 36

GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCCGTACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGATCTAGT
CAGAACATTGTACATATTAATGGAAACACCTATTTAGAAATGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACGGCTCTTG
ATCTATAAAATTTCCGACCGATT TCTGGGGTCCCTGACAGGTTCACTGGCAGTGGATCAGGCACAGATTTTACATTG
AAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGACGATGTTGGAATTTATTACTGCTTTCAAGGTTACATGTTCCGTGGACGTTTGGC
40 CAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAGCGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTG
AAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGAC
AACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGC
ACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCG
CCCCTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG
45

SEQ. I. D. NO: 37

GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCCGTACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGATCTAGT
CAGAACATTGTACATATTAATGGAAACACCTATTTAGAAATGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACGGCTCTTG
50 ATCTATAAAATTTCCGACCGATT TCTGGGGTCCCTGACAGGTTCACTGGCAGTGGATCAGGCACAGATTTTACATTG
AAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGACGATGTTGAGATTTATTACTGCTTTCAAGGTTACATGTTCCGTGGACGTTTGGC
CAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAGCGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTG
AAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGAC
AACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGC
55 ACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCG
CCCCTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG

SEQ. I. D. NO: 38

SGSGPSTALRELIEELVNIT

SEQ.I.D.NO:39
SGSGLRELIEELVNITQNQK

5 SEQ.I.D.NO:40
SGSGIEELVNITQNQKAPLC

10 SEQ.I.D.NO:41
SGSGVNITQNQKAPLCNGSM

15 SEQ.I.D.NO:42
SGSGQNQKAPLCNGSMVWSI

20 SEQ.I.D.NO:43
SGSGAPLCNGSMVWSINLTA

25 SEQ.I.D.NO:44
SGSGNGSMVWSINLTAGMYC

30 SEQ.I.D.NO:45
SGSGVWSINLTAGMYCAALE

35 SEQ.I.D.NO:46
SGSGNLTAGMYCAALESLIN

40 SEQ.I.D.NO:47
SGSGGMYCAALESLINVSGC

45 SEQ.I.D.NO:48
SGSGAALESLINVSGCSAIE

50 SEQ.I.D.NO:49
SGSGSLINVSGCSAIEKTQR

55 SEQ.I.D.NO:50
SGSGVSGCSAIEKTQRMLSG

60 SEQ.I.D.NO:51
SGSGSAIEKTQRMLSGFCPH

65 SEQ.I.D.NO:52
SGSGKTQRMLSGFCPHKVS

70 SEQ.I.D.NO:53
SGSGMLSGFCPHKVSAGQFS

75 SEQ.I.D.NO:54
SGSGFCPHKVSAGQFSSLHV

SEQ.I.D.NO:55
 SGSGKVSAGQFSSLHVRDTK
 5
SEQ.I.D.NO:56
 SGSGGQFSSLHVRDTKIEVA
 10
SEQ.I.D.NO:57
 SGSGSLHVRDTKIEVAQFVK
 15
SEQ.I.D.NO:58
 SGSGRDTKIEVAQFVKDLLL
 20
SEQ.I.D.NO:59
 SGSGIEVAQFVKDLLLLHLKK
 25
SEQ.I.D.NO:60
 SGSGQFVKDLLLLHLKKLFRE
 30
SEQ.I.D.NO:61
 SGSGDLLLLHLKKLFREGRFN
 35
SEQ.I.D.NO:62
 SGSGPSTALKELIEELVNIT
 40
SEQ.I.D.NO:63
 SGSGLKELIEELVNITQNQK
 45
SEQ.I.D.NO:64
 SGSGNGSMVWSINLTAGVYC
 50
SEQ.I.D.NO:65
 SGSGVWSINLTAGVYCAALE
 55
SEQ.I.D.NO:66
 SGSGNLTAGVYCAALESLIN
 60
SEQ.I.D.NO:67
 SGSGGVYCAALESLINVSGC
SEQ.I.D.NO:68
 SGSGVSGCSAIEKTQRMNLNG
SEQ.I.D.NO:69
 SGSGSAIEKTQRMNLNGFCPH
SEQ.I.D.NO:70
 SGSGKTQRMNLNGFCPHKVSA

5 SEQ.I.D.NO:71
SGSGMLNGFCPHKVSAGQFS

10 SEQ.I.D.NO:72
SGSGFCPHKVSAGQFSSLRV

15 SEQ.I.D.NO:73
SGSGKVSAGQFSSLRVRDTK

20 SEQ.I.D.NO:74
SGSGGQFSSLRVRDTKIEVA

25 SEQ.I.D.NO:75
SGSGSLRVRDTKIEVAQFVK

30 SEQ.I.D.NO:76
SGSGRDTKIEVAQFVKDLLV

35 SEQ.I.D.NO:77
SGSGIEVAQFVKDLLVHLKK

40 SEQ.I.D.NO:78
SGSGQFVKDLLVHLKKLFRE

45 SEQ.I.D.NO:79
SGSGDLLVHLKKLFREGQFN

50 SEQ.I.D.NO:80
QFVKDLLLHLKKLFRE

55 SEQ.I.D.NO:81
DLLLHLKKLFREGRFN

60 SEQ.I.D.NO:82
QFVKDLLVHLKKLFRE

65 SEQ.I.D.NO:83
DLLVHLKKLFREGQFN

70 SEQ.I.D.NO:84
DLLLHLKKLFRE

75 SEQ.I.D.NO:85
DLLVHLKKLFRE

HR P20120139 T1

SEQ.I.D.NO:86

GATGAAGCTTGCCACCATGAAATGCAGCTGGGTCATC

5 SEQ.I.D.NO:87

GATGGACTAGTGTTCCTTGACCCAGTA

SEQ.I.D.NO:88

10 GATGAAGCTTGCCACCATGAAGTTGCCTGTTAGGCTG

SEQ.I.D.NO:89

15 GATGCGTACGTTTGATTTCAGCTTGGTGCC

SEQ.I.D.NO:90

20 SPVPPSTALKELIEELVNITQNQKAPLCNGSMVWSINLTAGVYCAALESLINVSGCSAIEKTQRMNGFCPHKVSAGQ
FSSLRVRDTKIEVAQFVKDLLVHLKKLFREGQPN

SEQ.I.D.NO:91

25 AGCCCTGTGCCTCCCTCTACAGCCCTCAAGGAGCTCATTGAGGAGCTGGTCAACATCACCCAGAACCAGAAGGCCCCG
CTCTGCAATGGCAGCATGGTGTGGAGCATCAACCTGACAGCTGGCGTGACTGTGCAGCCCTGGAATCCCTGATCAAC
GTGTCAGGCTGCAGTGCCATCGAGAAGACCCAGAGGATGCTGAACGGATTCTGCCCCGACAAGGTCTCAGCTGGGCAG
TTTTCCAGCTTGCGTGTCCGAGACACCAAAATCGAGGTGGCCAGTTTGTAAGGACCTGCTCGTACATTTAAAGAAA
CTTTTTCGCGAGGGACAGTTCAACTGA

SEQ.I.D.NO:92

30 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGFYIKDTYMHVVRQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVPKFQGRVTITADESTST
AYMELSSLRSEDTAVYYCARSIDYDDYHYDEYYAMDYWGQGLTVTVSSG

SEQ.I.D.NO:93

35 DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSQNIVHINGNTYLEWYLQKPGQSPRLLIYKISDRFSGVPDRFSGSGSGTDFTL
KISRVEADDVGIYYCFQGSHVPWFQGQGTKLEIK

SEQ.I.D.NO:94

40 SGSGKDLLLHLKKLFREG

SEQ.I.D.NO:95

45 SGSGDLLLHLKKLFREG

SEQ.I.D.NO:96

50 SGSGLLHLKKLFREG

SEQ.I.D.NO:97

55 SGSGLLHLKKLFREG

SEQ.I.D.NO:98

SGSGLHLKKLFREG

SEQ.I.D.NO:99

60 SGSGHLKKLFREG

	<u>SEQ.I.D.NO:100</u> SGSGLKKLFREG
5	<u>SEQ.I.D.NO:101</u> SGSGKKLF'REG
10	<u>SEQ.I.D.NO:102</u> SGSGKLFREG
15	<u>SEQ.I.D.NO:103</u> SGSGLFREG
20	<u>SEQ.I.D.NO:104</u> SGSGFREG
25	<u>SEQ.I.D.NO:105</u> SGSGKDLLLLHLKKLFRE
30	<u>SEQ.I.D.NO:106</u> SGSGKDLLLLHLKKLFR
35	<u>SEQ.I.D.NO:107</u> SGSGKDLLLLHLKKLF
40	<u>SEQ.I.D.NO:108</u> SGSGKDLLLLHLKKL
45	<u>SEQ.I.D.NO:109</u> SGSGKDLLLLHLKK
50	<u>SEQ.I.D.NO:110</u> SGSGKDLLLLHLK
55	<u>SEQ.I.D.NO:111</u> SGSGKDLLLLHL
60	<u>SEQ.I.D.NO:112</u> SGSGKDLLLLH
	<u>SEQ.I.D.NO:113</u> SGSGKDLLLL
	<u>SEQ.I.D.NO:114</u> SGSGKDLL
	<u>SEQ.I.D.NO:115</u> SGSGKDLLVHLKKLFREG

SEQ.I.D.NO:116
 SGSGDLLVHLKKLFREG
 5
SEQ.I.D.NO:117
 SGSGLLVHLKKLFREG
 10
SEQ.I.D.NO:118
 SGSGLVHLKKLFREG
 15
SEQ.I.D.NO:119
 SGSGVHLKKLFREG
 20
SEQ.I.D.NO:120
 SGSGKDLLVHLKKLFRE
 25
SEQ.I.D.NO:121
 SGSGKDLLVHLKKLFR
 30
SEQ.I.D.NO:122
 SGSGKDLLVHLKKLF
 35
SEQ.I.D.NO:123
 SGSGKDLLVHLKKL
 40
SEQ.I.D.NO:124
 SGSGKDLLVHLKK
 45
SEQ.I.D.NO:125
 SGSGKDLLVHLK
 50
SEQ.I.D.NO:126
 SGSGKDLLVHL
 55
SEQ.I.D.NO:127
 SGSGKDLLVH
 60
SEQ.I.D.NO:128
 SGSGKDLLV
 65
SEQ.I.D.NO:129
 QFVKDLLLLHLKKLFREGRFN
 70
SEQ.I.D.NO:130
 QFVKDLLLLHAKKLFREGRFN
 75
SEQ.I.D.NO:131
 QFVKDLLLLHLAKLFREGRFN

SEQ.I.D.NO:132

QFVKDLLLLHLKALFREGRFN

5

SEQ.I.D.NO:133

QFVKDLLLLHLKKAFFREGRFN

10

SEQ.I.D.NO:134

QFVKDLLLLHLKKLAREGRFN

15

SEQ.I.D.NO:135

QFVKDLLLLHLKKLFAEGRFN

20

SEQ.I.D.NO:136

QFVKDLLLLHLKKLFRAGRFN