(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 541 142**

(51) Int. CI.:

A61K 39/395 (2006.01)
C07K 16/18 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.08.2009 E 09737379 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.04.2015 EP 2328616**

(54) Título: **Composiciones y métodos para anticuerpos dirigidos contra la proteína C5 del complemento**

(30) Prioridad:

05.08.2008 US 86355 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
16.07.2015

(73) Titular/es:

NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

(72) Inventor/es:

DIEFENBACH-STREIBER, BEATE;
EBERTH, ADINA;
GUILD, BRAYDON CHARLES;
KIM, YONG-IN;
ROGUSKA, MICHAEL y
SPLAWSKI, IGOR

(74) Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

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 métodos para anticuerpos dirigidos contra la proteína C5 del complemento

1. Introducción

La presente invención se refiere a anticuerpos que se dirigen a la proteína C5 del complemento, y a composiciones y métodos para el uso de los mismos.

2. Antecedentes de la invención

El papel normal del complemento, que es parte del sistema inmunitario innato, está en la defensa del huésped. El complemento defiende contra una infección bacteriana, vincula la inmunidad adaptativa e innata, y dispone los complejos inmunes y los productos de una lesión inflamatoria.

Las funciones de defensa se llevan a cabo mediante productos biológicamente activos generados en el transcurso de la activación del complemento, que opsonizan a los agentes infecciosos, promueven la inflamación, o lisan los objetivos susceptibles (Marzari y colaboradores, Eur. J. Immunol. 32: 2773 - 2782 (2002)). El sistema del complemento consiste en aproximadamente 25 - 30 proteínas de plasma que juegan un papel en el sistema inmune. La cascada del complemento se activa mediante al menos tres rutas principales. La ruta clásica típicamente es activada por complejos inmunes, la ruta alternativa puede ser activada por las superficies celulares no protegidas, y la ruta de la lectina que se enlaza a manosa (LEM) es iniciada por el enlace de LEM a los carbohidratos de la superficie de la célula (Trendelenburg, Swiss Med Wkly 137: 413 - 417 (2007)).

Las tres rutas conducen a la escisión de C5 mediante la C5 convertasa. El resultado de esta escisión es la liberación de un fragmento C5a, una potente molécula inflamatoria, y C5b, que inicia al complejo de ataque de la membrana (CAM). Los productos del complemento, una vez liberados, no diferencian entre los objetivos extraños y los propios, y, si no se regulan estrechamente, con frecuencia provocan un daño extenso de las células y tejidos espectadores en condiciones clínicas asociadas con la activación del complemento sin restricciones (Marzari y colaboradores, 2002).

C5 se expresa intracelularmente como un solo péptido pro-C5 de 1.676 aminoácidos, que consiste en una secuencia señal de 18 residuos y una secuencia enlazadora rica en Arg (RPRR) situada entre la cadena β N-terminal madura y la cadena α C-terminal. El C5 maduro tiene un peso molecular de aproximadamente 190 kDa, y consiste en dos cadenas de polipéptido (α, de 115 kDa, y β, de 75 kDa), que están conectadas mediante enlaces de disulfuro. La C5 convertasa escinde a C5 entre los residuos 74 y 75 de la cadena alfa para liberar al péptido C5a de 74 aminoácidos y al fragmento C5b que es posteriormente incorporado en el complejo de ataque de la membrana (CAM).

La degeneración macular es una condición médica que se encuentra predominantemente en la ancianidad, en donde el centro del revestimiento interno del ojo, conocido como el área de la mácula de la retina, sufre adelgazamiento, atrofia, y en algunos casos, hemorragia. Esto puede dar como resultado la pérdida de la visión central, lo cual implica una incapacidad para ver los detalles finos, para leer, o para reconocer las caras. La patogénesis de la nueva formación de vasos coroideos es pobremente entendida, pero se piensa que son importantes factores tales como inflamación, isquemia, y la producción local de factores angiogénicos.

A pesar de las opciones de tratamiento actuales para tratar las enfermedades y trastornos asociados con las rutas de componentes clásicos o alternativos, en particular DME, sigue existiendo la necesidad por encontrar agentes específicos que conduzcan a tratamientos que sean efectivos y bien tolerados.

La solicitud estadounidense de patente No. 2006/0115476 A1 (Tedesco y Marzari) describe anticuerpos recombinantes de origen humano específicos para el componente C5 del complemento activado. Los anticuerpos se caracterizan por su capacidad para inhibir la conversión de la cadena alfa de C5 en C5a y C5b. La solicitud estadounidense de patente No.2006/0115476 A1 divulga además secuencias de nucleótidos que codifican para tales anticuerpos y para uso terapéutico tanto de secuencias de polipéptidos como de nucleótidos, en particular para la terapia de enfermedades que implican daño tisular derivado de activación incontrolada del sistema del complemento.

3. Resumen de la invención

Las realizaciones de la invención se definen mediante las reivindicaciones.

La presente invención proporciona moléculas aisladas que se enlazan a la C5 del complemento (por ejemplo, anticuerpos que se enlazan a C5 o fragmentos de los mismos que se enlazan con el antígeno), composiciones farmacéuticas que comprenden tales moléculas, métodos para la elaboración de tales moléculas y composiciones, y métodos de uso de las mismas.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona anticuerpos aislados o fragmentos de los mismos que se enlazan al antígeno que se enlazan específicamente a una proteína C5, en donde dicho anticuerpo tiene una constante de afinidad (K_A) de al menos 10^{10} M^{-1},o 10^{11} M^{-1}.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona anticuerpos aislados o fragmentos de los mismos que se enlazan al antígeno, que se enlazan específicamente a una proteína C5, y que inhiben la ruta completa alternativa, como se mide mediante un ensayo hemolítico in vitro, con un intervalo de IC_{50} de aproximadamente 20 pM hasta aproximadamente 200 pM.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona anticuerpos aislados o fragmentos de los mismos que se enlazan al antígeno, que se enlazan específicamente a una proteína C5, y compiten en forma cruzada con un anticuerpo descrito en la Tabla 1 que se presenta más adelante. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona anticuerpos aislados o fragmentos de los mismos que se enlazan al antígeno, que se enlazan al mismo epítopo de la proteína C5 que un anticuerpo descrito en la Tabla 1 más adelante.

En algunas realizaciones, los anticuerpos de la invención son anticuerpos monoclonales aislados que se enlazan específicamente a una proteína C5. En algunas realizaciones, los anticuerpos de la invención son anticuerpos monoclonales humanos o humanizados aislados que se enlazan específicamente a esa proteína. En algunas realizaciones, los anticuerpos de la invención son anticuerpos quiméricos aislados que se enlazan específicamente a una proteína C5. En algunas realizaciones, los anticuerpos de la invención comprenden una región constante de cadena pesada humana y una región constante de cadena ligera humana.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona anticuerpos aislados o fragmentos de los mismos que se enlazan al antígeno, que se enlazan específicamente a una proteína C5, en donde dichos anticuerpos son anticuerpos de una sola cadena. En algunas realizaciones, los anticuerpos de la invención son fragmentos Fab. En algunas realizaciones, los anticuerpos de la invención son scFv.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona anticuerpos aislados o fragmentos de los mismos que se enlazan al antígeno, que se enlazan específicamente tanto a C5 humana como a C5 de cinomólogo. En algunas realizaciones, los anticuerpos de la invención son un isotipo de IgG.

En un aspecto de la divulgación, se proporcionan anticuerpos aislados o fragmentos de los mismos que se enlazan al antígeno, los cuales comprenden una estructura en la cual se han sustituido aminoácidos en la estructura del anticuerpo a partir de las respectivas secuencias de la línea germinal de VH o VL humana.

En un aspecto de la divulgación, se proporcionan anticuerpos monoclonales aislados o fragmentos de los mismos que se enlazan al antígeno, que se enlazan específicamente a una proteína C5, en donde dichos anticuerpos comprenden al menos una secuencia que determina la complementariedad (CDR) que tiene una identidad de secuencia de al menos el 90%, 95%, 97%, 98%, o al menos el 99% con las SEQ ID NOs: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 49, 50, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 77, 78, 89, 95, 101, 107, 113, 119, 120, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 209, 226, 235, 236, 237, 238, 239, o 240.

En un aspecto de la divulgación, se proporcionan anticuerpos monoclonales aislados o fragmentos de los mismos que se enlazan al antígeno, que se enlazan específicamente a una proteína C5, en donde dichos anticuerpos comprenden al menos una secuencia de la CDR de cadena pesada que es idéntica a las SEQ ID NOs: 1, 2, 3, 17, 18, 19, 33, 34, 35, 49, 61, 62,63, 77, 77, 95, 107, 113,119, 132, 131,133, 145, 146, 147, 159, 160, 161, 173, 174, 175, 195, 196, 197, 226, 235, 236, o 237.

En un aspecto de la divulgación, se proporcionan anticuerpos monoclonales aislados o fragmentos de los mismos que se enlazan al antígeno, que se enlazan específicamente a una proteína C5, en donde dichos anticuerpos comprenden al menos una secuencia de la CDR de cadena ligera que es idéntica a las SEQ ID NOs: 4, 5, 6, 20, 21, 22, 36, 37,38. 50,64, 65, 66,78, 89, 101, 120, 134, 135, 136, 148, 149, 150, 162, 163, 164, 176, 177, 178, 198, 199, 200, 209, 238, 239, o 240.

En un aspecto de la divulgación, se proporcionan anticuerpos monoclonales aislados o fragmentos de los mismos que se enlazan al antígeno, que se enlazan específicamente a una proteína C5, en donde dichos anticuerpos comprenden una CDR 1 de cadena pesada seleccionada a partir del grupo que consiste de las SEQ ID NOs: 1, 17, 33, 61, 131, 145, 159, 173, 195, y 235; una CDR2 de cadena pesada seleccionada a partir del grupo que consiste de las SEQ ID NOs: 2, 18, 34, 49, 62, 77, 95, 107, 113, 119, 132, 146, 160, 174, 196, 226, y 236; y una CDR3 de cadena pesada seleccionada a partir del grupo que consiste de las SEQ ID NOs: 3, 19, 35, 63, 133, 147, 161, 175, 197, y 237. En algunas realizaciones, tales anticuerpos o fragmentos de los mismos que se enlazan al antígeno, comprenden además una CDR1 de cadena ligera seleccionada a partir del grupo que consiste de las SEQ ID NOs: 4, 20, 36, 64, 134, 148, 162, 176, 198, y 238; una CDR2 de cadena ligera seleccionada a partir del grupo que

consiste en las SEQ ID NOs: 5, 21, 37, 65, 135, 149, 163, 177, 199, y 239; y una CDR3 de cadena ligera seleccionada a partir del grupo que consiste de las SEQ ID NOs: 6, 22, 38, 50, 66, 78, 89, 101, 120, 136, 150, 164, 178, 200, 209, y 240.

En un aspecto de la divulgación, se proporcionan anticuerpos monoclonales aislados o fragmentos de los mismos que se enlazan al antígeno, que se enlazan específicamente a una proteína C5, en donde dichos anticuerpos comprenden una CDR 1 de cadena ligera seleccionada a partir del grupo que consiste de las SEQ ID NOs: 4, 20, 36, 64, 134, 148, 162, 176, 198, y 238; una CDR2 de cadena ligera seleccionada a partir del grupo que consiste de las SEQ ID NOs: 5, 21, 37, 65, 135, 149, 163, 177, 199, y 239; y una CDR3 de cadena ligera seleccionada a partir del grupo que consiste de las SEQ ID NOs: 6, 22, 38, 50, 66, 78, 89, 101, 120, 136, 150, 164, 178, 200, 209, y 240.

En un aspecto de la divulgación, se proporcionan anticuerpos monoclonales aislados o fragmentos de los mismos que se enlazan al antígeno, que se enlazan específicamente a una proteína C5, en donde dichos anticuerpos comprenden una región variable de cadena pesada que tiene al menos una identidad de secuencia de al menos el 90%, 95%, 97%, 98% o al menos el 99% con las SEQ ID NOs: 7, 23, 39, 51, 67, 79, 96, 108, 114, 121, 137, 151, 165, 179, 187, 201, 210, 218, 227, 241, 253, 257, 273, 277, o 281. En otro aspecto de la divulgación, tales anticuerpos o fragmentos que se enlazan al antígeno, comprenden además una región variable de cadena ligera que tiene al menos una identidad de secuencia de al menos el 90%, 95%, 97%, 98%, o al menos el 99% con las SEQ ID NOs: 8, 24, 40, 52, 68, 80, 90, 102, 122, 138, 152, 166, 180, 188, 202, 211, 219, 228, 242, 261, 265, 269, 285, y 289.

En un aspecto de la divulgación, se proporcionan anticuerpos monoclonales aislados o fragmentos de los mismos que se enlazan al antígeno, que se enlazan específicamente a una proteína C5, en donde dichos anticuerpos comprenden una región variable de cadena liviana que tiene al menos una identidad de secuencia de al menos el 90%, 95%, 97%, 98%, o al menos el 99% con las SEQ ID NOs: 8, 24, 40, 52, 68, 80, 90, 102, 122, 138, 152, 166, 180, 188, 202, 211, 219, 228, 242, 261, 265, 269, 285, y 289.

En un aspecto de la divulgación, se proporcionan anticuerpos monoclonales aislados o fragmentos de los mismos que se enlazan al antígeno, que se enlazan específicamente a una proteína C5, en donde dichos anticuerpos comprenden una cadena pesada que tiene al menos una identidad de secuencia de al menos el 90%, 95%, 97%, 98%, o al menos el 99% con las SEQ ID NOs: 9, 25, 41, 53, 69, 81, 97, 109, 115, 123, 139, 153, 167, 181, 189, 203, 212, 220, 229, 243, 249, 254, 258, 274, 278, o 282. En otro aspecto de la divulgación, tales anticuerpos comprenden además una cadena ligera que tiene una identidad de secuencia de al menos el 90%, 95%, 97%, 98%, o al menos el 99% con las SEQ ID NOs: 10, 26, 42, 54, 70, 82, 91, 103, 124, 140, 154, 168, 182, 190, 204, 213, 221, 230, 244, 251, 262, 266, 270, 286, o 290.

En un aspecto de la divulgación, se proporcionan anticuerpos monoclonales aislados o fragmentos de los mismos que se enlazan al antígeno, que se enlazan específicamente a una proteína C5, en donde dichos anticuerpos comprenden una cadena liviana que tiene al menos una identidad de secuencia de al menos el 90%, 95%, 97%, 98%, o al menos el 99% con las SEQ ID NOs: 10, 26, 42, 54, 70, 82, 91, 103, 124, 140, 154, 168, 182, 190, 204, 213, 221, 230, 244, 251, 262, 266, 270, 286, o 290.

La presente invención también comprende composiciones farmacéuticas que comprenden una o más moléculas de la invención que se enlazan a C5 (por ejemplo, anticuerpos que se enlazan a C5 o fragmentos de los mismos que se enlazan al antígeno), y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En un aspecto de la divulgación, se proporcionan ácidos nucleicos que comprenden una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido que comprende una región variable de cadena pesada que tiene una identidad de secuencia de al menos el 90%, 95%, 97%, 98%, o al menos el 99% con las SEQ ID NOs: 7, 23, 39, 51, 67, 79, 96, 108, 114, 121, 137, 151, 165, 179, 187, 201, 210, 218, 227, 241, 253, 257, 273, 277, o 281.

En un aspecto de la divulgación, se proporcionan ácidos nucleicos que comprenden una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido que comprende una región variable de cadena ligera que tiene una identidad de secuencia de al menos el 90%, 95%, 97%, 98%, o al menos el 99% con las SEQ ID NOs: 8, 24, 40, 52, 68, 80, 90, 102, 122, 138, 152, 166, 180, 188, 202, 211, 219, 228, 242, 261, 265, 269, 285, y 289.

La presente invención también proporciona vectores y células huésped que comprenden estos ácidos nucleicos. En una realización, la presente invención proporciona células huésped aisladas que comprenden: (1) un segmento de ADN recombinante que codifica una cadena pesada de los anticuerpos de la invención, y (2) un segundo segmento de ADN recombinante que codifica una cadena ligera de los anticuerpos de la invención; en donde dichos segmentos de ADN están respectivamente operativamente enlazados a un primero y un segundo promotor, y son capaces de ser expresados en dicha célula huésped. En otro aspecto de la divulgación, la presente invención proporciona células huésped aisladas que comprenden un segmento de ADN recombinante que codifica una cadena pesada, y una cadena ligera de los anticuerpos de la invención, respectivamente, en donde dicho segmento de ADN

está operativamente enlazado a un promotor, y es capaz de ser expresado en dichas células huésped. En algunas realizaciones, las células huésped son una línea celular de mamífero no humano. En algunas realizaciones, los anticuerpos o fragmentos de los mismos que se enlazan al antígeno son un anticuerpo monoclonal humano, o un fragmento del mismo que se enlaza al antígeno.

La presente invención proporciona además moléculas que se enlazan a C5 (por ejemplo, anticuerpos que se enlazan de C5 o fragmentos de los mismos que se enlazan al antígeno) de la invención, para uso en métodos de tratamiento o de diagnóstico. En una realización, la presente invención proporciona un anticuerpo o un fragmento del mismo que se enlaza al antígeno de la invención para uso en el tratamiento de degeneración macular relacionada con la edad.

En otro aspecto de la divulgación, la presente invención proporciona un fragmento del mismo que se enlaza al antígeno de la invención para uso en el tratamiento de una enfermedad, en donde dicha enfermedad es asma, artritis, enfermedad cardíaca autoinmune, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino, lesiones por isquemia-reperfusión, síndrome de Barraquer-Simons; hemodiálisis, lupus sistémico, lupus eritematoso, soriasis, esclerosis múltiple, trasplante, enfermedad de Alzheimer, glomerulonefritis, o MPGN II.

La presente invención también proporciona un anticuerpo o un fragmento del mismo de enlazamiento al antígeno de la invención para uso en el tratamiento de hemoglobinuria nocturna paroxismal (PNH).

La presente invención proporciona además un anticuerpo o un fragmento del mismo de enlazamiento al antígeno de la invención para uso en el alivio de un síntoma asociado con la circulación extracorpórea, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite, una cantidad efectiva de una composición que comprende un anticuerpo o un fragmento del mismo que se enlaza al antígeno de la invención.

3.1 Definiciones

A menos que se definan de otra manera, los términos técnicos y científicos utilizados en la presente invención tienen el mismo significado que es entendido comúnmente por aquellos ordinariamente capacitados en la materia a la que pertenece esta invención.

El término "anticuerpo", como se utiliza en la presente invención, incluye anticuerpos enteros y cualquier fragmento que se enlaza al antígeno (es decir, "porción que se enlaza al antígeno") o cadenas individuales de los mismos. Un "anticuerpo" de origen natural es una glicoproteína que comprende al menos dos cadenas pesadas (H) y dos cadenas ligeras (L) interconectadas por enlaces de disulfuro. Cada cadena pesada consta de una región variable de cadena pesada (abreviada aquí como VH), y una región constante de cadena pesada. La región constante de cadena pesada consta de tres dominios, CH1 CH2, y CH3. Cada cadena ligera consta de una región variable de cadena ligera (abreviada aquí como VL), y una región constante de cadena ligera. La región constante de cadena ligera consta de un dominio, CL. Las regiones VH y VL se pueden subdividir adicionalmente en regiones de hipervariabilidad, denominadas como regiones determinantes de complementariedad (CDR), intercaladas con regiones que están más conservadas, denominadas como regiones de estructura (FR). Cada VH y VL está compuesta de tres CDR y cuatro FR dispuestas desde el terminal amino hasta el terminal carboxilo en el siguiente orden: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. Las regiones variables de las cadenas pesada y ligera contienen un dominio de enlazamiento que interactúa con un antígeno. Las regiones constantes de los anticuerpos pueden mediar el enlazamiento de la inmunoglobulina a los tejidos o factores del huésped, incluyendo diferentes células del sistema inmunitario (por ejemplo, las células efectoras), y el primer componente (Clq) del sistema clásico del complemento.

El término "porción de enlazamiento al antígeno" de un anticuerpo, como se utiliza en la presente invención, se refiere a uno o más fragmentos de un anticuerpo intacto, que retienen la capacidad para enlazarse específicamente a un antígeno dado (por ejemplo, C5). Las funciones de enlazamiento al antígeno de un anticuerpo se pueden llevar a cabo mediante los fragmentos de un anticuerpo intacto. Los ejemplos de fragmentos de enlazamiento abarcados dentro del término "porción de enlazamiento al antígeno" de un anticuerpo incluyen un fragmento Fab, un fragmento monovalente que consiste en los dominios de VL, VH, CL, y CH1; un fragmento $F(ab)_2$, un fragmento bivalente que comprende dos fragmentos Fab enlazados por un puente de disulfuro a la región de bisagra; un fragmento Fd que consiste en los dominios de VH y CH1; un fragmento Fv que consiste en los dominios de VL y VH de un solo brazo de un anticuerpo; un fragmento de anticuerpo de un solo dominio (dAb) (Ward y colaboradores, 1989 Nature 341: 544 - 546), que consiste en un dominio VH; y una región aislada determinante de complementariedad (CDR).

Adicionalmente, aunque los dos dominios del fragmento Fv, VL y VH, son codificados por genes separados, se pueden unir, empleando métodos recombinantes, mediante un enlazador peptídico artificial, que permite que ellos se formen como una sola cadena de proteína, en la cual se emparejan las regiones VL y VH para formar moléculas monovalentes (conocidas como Fv de una sola cadena (scFv); véanse, por ejemplo, Bird y colaboradores, 1988 Science 242: 423 - 426; y Huston y colaboradores, 1988 Proc. Natl. Acad. Sci. 85: 5879 - 5883). Estos anticuerpos

de una sola cadena incluyen una o más "porciones de enlazamiento al antígeno" de un anticuerpo. Estos fragmentos de anticuerpo se obtienen empleando las técnicas convencionales conocidas por los expertos en este campo, y los fragmentos se seleccionan para determinar su utilidad de la misma forma que los anticuerpos intactos.

Las porciones de enlazamiento al antígeno también se pueden incorporar en anticuerpos de un solo dominio, maxicuerpos, minicuerpos, intracuerpos, diacuerpos, triacuerpos, tetracuerpos, v-NAR y bis-scFv (véase, por ejemplo, Hollinger y Hudson, 2005, Nature Biotechnology, 23, 9,1126 - 1136). Las porciones de enlazamiento al antígeno de los anticuerpos se pueden injertar en andamiajes basados en polipéptidos, tales como fibronectina tipo III (Fn3) (véase la patente de los Estados Unidos de Norteamérica No. 6.703.199, que describe monocuerpos del polipéptido de fibronectina).

Las porciones de enlazamiento al antígeno se pueden incorporar en las moléculas de una sola cadena que comprenden un par de segmentos Fv en tándem (VH-CH1-VH-CH1) que, junto con los polipéptidos de cadena ligera complementarios, forman un par de regiones de enlazamiento al antígeno (Zapata y colaboradores, 1995 Protein Eng. 8(10): 1057 - 1062; y la patente de los Estados Unidos de Norteamérica No. 5.641.870).

Como se utiliza en la presente invención, el término "afinidad" se refiere a la fuerza de interacción entre el anticuerpo y el antígeno en los sitios antigénicos individuales. Dentro de cada sitio antigénico, la región variable del "brazo" del anticuerpo interactúa a través de fuerzas no covalentes débiles con el antígeno en numerosos sitios; mientras más interacciones haya, más fuerte será la afinidad.

Como se utiliza en la presente invención, el término "Avidez" se refiere a una medida informativa de la estabilidad o fuerza total del complejo anticuerpo-antígeno. Se controla mediante tres factores principales: afinidad del epítopo del anticuerpo; la valencia tanto del antígeno como del anticuerpo; y la disposición estructural de las partes que interactúan. Finalmente, estos factores definen la especificidad del anticuerpo, es decir, la probabilidad de que el anticuerpo particular se enlace a un epítopo preciso del antígeno.

El término "aminoácido" se refiere a los aminoácidos de origen natural y sintético, así como a los análogos de aminoácidos y a los miméticos de aminoácidos que funcionan de una forma similar a los aminoácidos de origen natural. Los aminoácidos de origen natural son aquéllos codificados por el código genético, así como aquellos aminoácidos que son modificados posteriormente, por ejemplo, hidroxiprolina, y carboxiglutamato, y O-fosfoserina. Análogos de aminoácidos se refieren a los compuestos que tienen la misma estructura química básica que un aminoácido de origen natural, es decir, un carbono alfa que se enlaza a un hidrógeno, un grupo carboxilo, un grupo amino, y un grupo R, por ejemplo, homoserina, norleucina, sulfóxido de metionina, metil sulfonio de metionina. Estos análogos tienen grupos R modificados (por ejemplo, norleucina), o cadenas peptídicas principales modificadas, pero retienen la misma estructura química básica que un aminoácido de origen natural. Miméticos de aminoácidos se refiere a los compuestos químicos que tienen una estructura que es diferente de la estructura química general de un aminoácido, pero que funcionan de una forma similar a un aminoácido de origen natural.

El término "especificidad de enlazamiento", como se utiliza en la presente invención, se refiere a la capacidad de un sitio de combinación de un anticuerpo individual para reaccionar solamente con un determinante antigénico. El sitio de combinación del anticuerpo se localiza en la porción Fab de la molécula, y se construye a partir de las regiones hipervariables de las cadenas pesada y ligera. La afinidad de enlazamiento de un anticuerpo es la fuerza de la reacción entre un solo determinante antigénico y un solo sitio de combinación sobre el anticuerpo. Es la suma de las fuerzas de atracción y de repulsión que operan entre el determinante antigénico y el sitio de combinación del anticuerpo.

El enlazamiento especifico entre dos entidades significa un enlace con una constante en equilibrio (K_A) de al menos 1 x 10^7 M^{-1}, 10^8 M^{-1}, 10^9 M^{-1}, 10^{10} M^{-1}, o 10^{11} M^{-1}. La frase "se enlaza específicamente (o selectivamente)" a un anticuerpo (por ejemplo, un anticuerpo que se enlaza a C5), se refiere a una reacción de enlazamiento que es determinativa de la presencia de un antígeno relacionado (por ejemplo, un C5 humano o un C5 de cinomólogo) en una población heterogénea de proteínas y otros compuestos biológicos. Además de la constante en equilibrio (K_A) mencionada anteriormente, un anticuerpo de enlazamiento de C5 de la invención típicamente también tiene una constante del índice de disociación (Kd) de aproximadamente 1 x 10^{-2} s^{-1}, 1 x 10^{-3} s^{-1}, 1 x 10^{-4} s^{-1}, 1 x 10^{-5} s^{-1}, o más baja, y se enlaza a C5 con una afinidad que es al menos dos veces mayor que su afinidad por el enlazamiento con un antígeno no específico (por ejemplo, C3, C4, BSA). Las frases "un anticuerpo que reconoce un antígeno" y "un anticuerpo específico para un antígeno" se utilizan de una manera intercambiable en la presente invención con el término "un anticuerpo que se enlaza específicamente a un antígeno".

El término "anticuerpo quimérico" es una molécula de anticuerpo en la que: (a) la región constante, o una porción de la misma, es alterada, reemplazada, o intercambiada, de tal manera que el sitio de enlazamiento del antígeno (región variable) se enlaza a una región constante de una clase, función efectora, y/o especie diferente o alterada, o una molécula completamente diferente que confiere nuevas propiedades al anticuerpo quimérico, por ejemplo, una enzima, toxina, hormona, factor de crecimiento, fármaco, etc.; o (b) la región variable, o una porción de la misma, es alterada, reemplazada, o intercambiada con una región variable que tiene una especificidad antigénica diferente o

alterada. Por ejemplo, un anticuerpo de ratón se puede modificar reemplazando su región constante con la región constante de una inmunoglobulina humana. Debido al reemplazo con una región constante humana, el anticuerpo quimérico puede retener su especificidad en el reconocimiento del antígeno, aunque tiene una antigenicidad reducida en el ser humano, comparado con el anticuerpo de ratón original.

Los términos "proteína C5 del complemento" o "C5" se utilizan de una manera intercambiable, y se refieren a la proteína C5 en diferentes especies. Por ejemplo, la C5 humana tiene la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 296, la C5 de cinomólogo tiene la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 297 (Macaca fascicularis) (véase la Tabla 1). La C5 humana se puede obtener a través de Quidel (Número de catálogo A403). La C5 de cinomólogo puede ser producida como se ilustra en la sección de Ejemplos más adelante.

El término "variante conservadoramente modificada" se aplica tanto a las secuencias de aminoácidos como de ácidos nucleicos. Con respecto a las secuencias de ácidos nucleicos particulares, las variantes conservadoramente modificadas se refieren a aquellos ácidos nucleicos que codifican secuencias de aminoácidos idénticas o esencialmente idénticas, o en donde el ácido nucleico no codifica una secuencia de aminoácidos, hasta secuencias esencialmente idénticas. Debido a la degeneración del código genético, un gran número de ácidos nucleicos funcionalmente idénticos codifican cualquier proteína dada. Por ejemplo, los codones GCA, GCC, GCG y GCU codifican todos al aminoácido alanina. Por consiguiente, en cada posición en donde una alanina es especificada por un codón, el codón puede ser alterado hasta cualquiera de los codones correspondientes descritos, sin alterar el polipéptido codificado. Tales variaciones de ácidos nucleicos son "variaciones silenciosas", que son una especie de variaciones conservadoramente modificadas. Cada secuencia de ácido nucleico de la presente invención que codifica un polipéptido, también describe cada posible variación silenciosa del ácido nucleico. Un experto reconocerá que cada codón en un ácido nucleico (con la excepción de AUG, que ordinariamente es el único codón para metionina, y TGG, que ordinariamente es el único codón para triptófano), puede ser modificado para proporcionar una molécula funcionalmente idéntica. De conformidad con lo anterior, cada variación silenciosa de un ácido nucleico que codifica un polipéptido está implícita en cada secuencia descrita.

Para las secuencias de polipéptidos, las "variantes conservadoramente modificadas" incluyen sustituciones, supresiones, o adiciones individuales a una secuencia de polipéptido, que dan como resultado la sustitución de un aminoácido con un aminoácido químicamente similar. Las tablas de sustitución conservadora que proporcionan aminoácidos funcionalmente similares son bien conocidas en el arte. Tales variantes conservadoramente modificadas son adicionales a, y no excluyen, las variantes polimórficas, los homólogos entre especies, y los alelos de la invención. Los siguientes ocho grupos contienen los aminoácidos que son sustituciones conservadoras unas de otras: 1) Alanina (A); Glicina (G); 2) Ácido aspártico (D), Ácido glutámico (E); 3) Asparagina (N), Glutamina (Q); 4) Arginina (R), Lisina (K); 5) Isoleucina (I), Leucina (L), Metionina (M), Valina (V); 6) Fenilalanina (F), Tirosina (Y), Triptófano (W); 7) Serina (S), Treonina (T); y 8) Cisteína (C), Metionina (M) (véase, por ejemplo, Creighton, Proteins (1984)). En algunas realizaciones, el término "modificaciones conservadoras de secuencias", se utiliza para referirse a las modificaciones de aminoácidos que no afectan o alteran de una manera significativa las características de enlazamiento del anticuerpo que contiene la secuencia de aminoácidos.

Los términos "bloqueo cruzado", "bloqueado en forma cruzada", y "bloquear en forma cruzada", se utilizan de manera intercambiable en la presente invención, para significar la capacidad de un anticuerpo u otro agente de enlazamiento para interferir con el enlazamiento de otros anticuerpos o agentes de enlazamiento con C5, en un ensayo de enlazamiento competitivo convencional.

La capacidad o el grado hasta el cual un anticuerpo u otro agente de enlazamiento es capaz de interferir con el enlazamiento de otro anticuerpo o molécula de enlazamiento con C5, y por consiguiente, si se puede decir que bloquea en forma cruzada de acuerdo con la invención, se puede determinar empleando ensayos de enlazamiento competitivo convencionales. Un ensayo adecuado involucra el uso de la tecnología Biacore (por ejemplo, utilizando el instrumento BIAcore 300 (Biacore, Uppsala, Suecia)), que puede medir el grado de las interacciones utilizando la tecnología de resonancia de plasmón superficial. Otro ensayo para medir el bloqueo cruzado utiliza un enfoque basado en ELISA.

El término "epítopo" significa un determinante de proteína capaz de enlazarse específicamente a un anticuerpo. Los epítopos normalmente consisten en agrupaciones se superficie químicamente activa de moléculas tales como aminoácidos o cadenas laterales de azúcar, y usualmente tienen características estructurales tridimensionales específicas, así como características de carga especificas. Los epítopos conformacionales y no conformacionales se distinguen porque se pierde el enlace con el anterior pero no con el posterior en presencia de solventes desnaturalizantes.

Como se utiliza en la presente invención, el término "alta afinidad" por un anticuerpo de IgG, se refiere a un anticuerpo que tiene una KD de 10^{-8} M o menos, de 10^{-9} M o menos, o de 10^{-10} M, o de 10^{-11} M o menos, por un antígeno objetivo. Sin embargo, el enlace de "alta afinidad" puede variar para otros isotipos de anticuerpos. Por ejemplo, el enlace de "alta afinidad" por un isotipo de IgM se refiere a un anticuerpo que tiene una KD de 10^{-7} M o menos, o de 10^{-8} M o menos.

El término "anticuerpo humano", como se utiliza en la presente invención, pretende incluir los anticuerpos que tienen regiones variables en las cuales tanto la región de estructura como CDR se derivan de secuencias de origen humano. Adicionalmente, si el anticuerpo contiene una región constante, la región constante también se deriva de tales secuencias humanas, por ejemplo, las secuencias de línea germinal humana, o las versiones mutadas de las secuencias de línea germinal humana. Los anticuerpos humanos de la invención pueden incluir residuos de aminoácidos no codificados por secuencias humanas (por ejemplo, mutaciones introducidas mediante mutagénesis aleatoria o específica del sitio *in vitro*, o mediante mutación somática *in vivo*).

El término "anticuerpo monoclonal humano" se refiere a los anticuerpos que exhiben una sola especificidad de enlazamiento, que tienen regiones variables en las cuales tanto las regiones de estructura como CDR se derivan de secuencias humanas. En una realización, los anticuerpos monoclonales humanos son producidos por un hibridoma, el cual incluye una célula B obtenida a partir de un animal no humano transgénico, por ejemplo, un ratón transgénico, que tenga un genoma que comprenda un transgén humano de cadena pesada, y un transgén de cadena ligera fusionados a una célula inmortalizada.

Un anticuerpo "humanizado" es un anticuerpo que retiene la reactividad de un anticuerpo no humano, aunque es menos inmunogénico en los seres humanos. Esto se puede lograr, por ejemplo, reteniendo las regiones CDR no humanas, y reemplazando las partes restantes del anticuerpo con sus contrapartes humanas (es decir, la región constante así como las porciones de estructura de la región variable). Véanse, por ejemplo, Morrison y colaboradores, Proc. Natl. Acad. Sci. EUA, 81: 6851 - 6855, 1984; Morrison y Oi, Adv. Immunol., 44: 65 - 92, 1988; Verhoeyen y colaboradores, Science, 239: 1534 - 1536, 1988; Padlan, Molec. Immun., 28: 489 - 498, 1991; y Padlan, Molec. Immun., 31: 169 - 217, 1994. Otros ejemplos de la tecnología de ingeniería humana incluyen, pero no se limitan a, la tecnología Xoma que se da a conocer en la patente de los Estados Unidos de Norteamérica No. 5.766.886.

Los términos "idéntica" o porcentaje de "identidad", en el contexto de dos o más secuencias de ácidos nucleicos o de polipéptidos, se refieren a dos o más secuencias o subsecuencias que son iguales. Dos secuencias son "sustancialmente idénticas" si las dos secuencias tienen un porcentaje especificado de residuos de aminoácidos o nucleótidos que son iguales (es decir, identidad del 60%, opcionalmente identidad del 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, o 99% sobre una región especificada, o, cuando no se especifica, sobre toda la secuencia), cuando se comparan y alinean para una máxima correspondencia sobre una ventana de comparación, o la región designada medida utilizando uno de los siguientes algoritmos de comparación de secuencias, o mediante alineación manual e inspección visual. Opcionalmente, la identidad existe sobre una región que es de al menos aproximadamente 50 nucleótidos (o 10 aminoácidos) de longitud, o más preferiblemente, sobre una región que es de 100 a 500 o 1.000 o más nucleótidos (o 20, 50, 200 o más aminoácidos) de longitud.

Para la comparación de secuencias, típicamente una secuencia actúa como una secuencia de referencia, con la cual se comparan las secuencias de prueba. Cuando se utiliza un algoritmo de comparación de secuencias, se introducen las secuencias de prueba y de referencia en un ordenador, se designan las coordenadas de las subsecuencias, si es necesario, y se designan los parámetros del programa de algoritmos de secuencias. Se pueden utilizar los parámetros del programa por defecto, o se pueden designar parámetros alternativos. El algoritmo de comparación de secuencias calcula entonces el porcentaje de identidad de secuencia para las secuencias de prueba en relación con la secuencia de referencia, con base en los parámetros del programa.

Una "ventana de comparación", como se utiliza en la presente invención, incluye la referencia a un segmento de cualquiera cantidad de posiciones contiguas seleccionadas a partir del grupo que consiste de 20 a 600, usualmente de aproximadamente 50 hasta aproximadamente 200, más usualmente de aproximadamente 100 hasta aproximadamente 150, en la cual se puede comparar una secuencia con una secuencia de referencia del mismo número de posiciones contiguas después de que se alinean óptimamente las dos secuencias. Los métodos de alineación de secuencias para comparación son bien conocidos en el arte. La alineación óptima de secuencias por comparación se puede realizar, por ejemplo, por medio el algoritmo de homología local de Smith y Waterman (1970) Adv. Appl. Math. 2: 482c, por medio del algoritmo de alineación de homología de Needleman y Wunsch, J. Mol. Biol. 48: 443, 1970, por el método de búsqueda de similitudes de Pearson y Lipman, Proc. Natl. Acad. Sci. EUA 85: 2444, 1988, mediante implementaciones computarizadas de estos algoritmos (GAP, BESTFIT, FASTA, y TFASTA en el paquete de software de Wisconsin Genetics, Genetics Computer Group, 575 Science Dr., Madison, WI), o mediante alineación manual e inspección visual (véase, por ejemplo, Brent y colaboradores, Current Protocols in Molecular Bilogy, John Wiley & Sons, Inc. (ringbou ed., 2003)).

Dos ejemplos de algoritmos que son adecuados para determinar el porcentaje de identidad de secuencia y la similitud de secuencia son los algoritmos BLAST y BLAST 2.0, que se describen en Altschul y colaboradores, Nuc. Acids es. 25: 3389 - 3402, 1997; y Altschul y colaboradores, J. Mol. Biol. 215: 403 - 410, 1990, respectivamente. El software para la realización de los análisis por BLAST se encuentra públicamente disponible a través del National Center for Biotechnology Information. Este algoritmo implica identificar primero pares de secuencias de alta puntuación (los HSP) mediante la identificación de palabras cortas de longitud W en la secuencia de consulta, que o bien coincide o satisface algún puntaje de umbral valorado como positivo T cuando se alinea con una palabra de la

misma longitud en una secuencia de una base de datos. T se refiere al umbral de puntuación de la palabra vecina (Altschul y colaboradores, ver más arriba). Estos aciertos iniciales de la palabra vecina actúan como semillas para iniciar las búsquedas con el fin de encontrar HSP más largos que las contengan. Los aciertos de palabras se extienden en ambas direcciones a lo largo de cada secuencia para hasta donde se puede aumentar el puntaje de alineación acumulativo. Los puntajes acumulativos se calculan utilizando, para las secuencias de nucleótidos, los parámetros M (puntaje de recompensa para un par de residuos emparejados; siempre >0), y N (puntaje de penalización para los residuos mal emparejados; siempre <0). Para las secuencias de aminoácidos, se utiliza una matriz de puntuación para calcular el puntaje acumulativo. La extensión de los aciertos de palabra en cada dirección se detienen cuando: el puntaje de alineación acumulativo cae en una cantidad X desde su máximo valor alcanzado; el puntaje acumulativo llega a cero o menos, debido a la acumulación de una o más alineaciones de residuos de puntuación negativa; o se llega al final de cualquiera de las secuencias. Los parámetros W, T, y X del algoritmo BLAST determinan la sensibilidad y velocidad de la alineación. El programa BLASTN (para secuencias de nucleótidos) utiliza como predeterminados una longitud de palabra (W) de 11, una expectativa (E) de 10, M = 5, N = -4, y una comparación de ambas cadenas. Para las secuencias de aminoácidos, el programa BLASTP utiliza como predeterminados una longitud de palabra de 3, y una expectativa (E) de 10, y la matriz de puntuación BLOSUM62 (véase Henikoff y Henikoff, Proc. Natl. Acad. Sci. EUA 89: 10915, 1989) alineaciones (B) de 50, expectativa (E) de 10, M = 5, N = -4, y una comparación de ambas cadenas.

El algoritmo BLAST también lleva a cabo un análisis estadístico de la similitud entre dos secuencias (véase, por ejemplo, Karlin y Altschul, Proc. Natl. Acad. Sci. EUA 90: 5873 - 5787, 1993). Una medida de similitud proporcionada por el algoritmo BLAST es la probabilidad de suma más pequeña (P(N)), que proporciona una indicación de la probabilidad por la cual se presentaría por azar un emparejamiento entre dos secuencias de nucleótidos o de aminoácidos. Por ejemplo, un ácido nucleico se considera similar a una secuencia de referencia si la probabilidad de suma más pequeña en una comparación del ácido nucleico de prueba con el ácido nucleico de referencia es aproximadamente menor a 0,2, más preferiblemente aproximadamente menor a 0,01, y de una manera muy preferible aproximadamente menor a 0,001.

El porcentaje de identidad entre dos secuencias de aminoácidos también se puede determinar utilizando el algoritmo de E. Meyers y W. Miller (Comput. Appl. Biosci., 4: 11 - 17, 1988), que se ha incorporado en el programa ALIGN (versión 2.0), utilizando una tabla de residuos ponderados PAM120, una penalización por longitud de espacio de 12, y una penalización por espacio de 4. Además, el porcentaje de identidad entre dos secuencias de aminoácidos se puede determinar utilizando el algoritmo de Needleman y Wunsch (J. Mol, Biol. 48: 444 - 453, 1970), que se ha incorporado en el programa GAP en el paquete de software de GCG (disponible en www.gcg.com), utilizando ya sea una matriz BLOSUM62 o bien una matriz PAM250, y un peso por espacio de 16, 14, 12, 10, 8, 6, o 4, y un peso por longitud de 1,2,3, 4, 5, o 6.

Diferente al porcentaje de identidad de secuencias observado anteriormente, otra indicación de que dos secuencias de ácidos nucleicos o polipéptidos son sustancialmente idénticas, es que el polipéptido codificado por el primer ácido nucleico reacciona inmunológicamente en forma cruzada con los anticuerpos surgidos contra el polipéptido codificado por el segundo ácido nucleico, como se describe más adelante. Por consiguiente, un polipéptido típicamente es sustancialmente idéntico a un segundo polipéptido, por ejemplo, cuando los dos polipéptidos difieren solamente por sustituciones conservadoras. Otra indicación de que dos secuencias de ácidos nucleicos son sustancialmente idénticas, es que las dos moléculas o sus complementos hibridan entre sí bajo condiciones rigurosas, como se describe más adelante. Aún otra indicación de que dos secuencias de ácidos nucleicos son sustancialmente idénticas, es que se pueden utilizar los mismos cebadores para amplificar la secuencia.

El término "anticuerpo aislado" se refiere a un anticuerpo que está sustancialmente libre de otros anticuerpos que tienen diferentes especificidades antigénicas (por ejemplo, un anticuerpo aislado que se enlaza específicamente a C5 está sustancialmente libre de anticuerpos que se enlacen específicamente con antígenos diferentes a C5). Un anticuerpo aislado que se enlaza específicamente a C5 puede, sin embargo, tener reactividad cruzada con otros antígenos. Más aún, un anticuerpo aislado puede estar sustancialmente libre de otro material celular y/o de compuestos químicos.

El término "isotipo" se refiere a la clase de anticuerpos (por ejemplo, IgM, IgE, IgG, tal como IgG1 o IgG4), que es proporcionada por los genes de región constante de cadena pesada. Un isotipo también incluye las versiones modificadas de una de estas clases, en donde se han hecho las modificaciones para alterar la función de Fc, por ejemplo, para mejorar o reducir las funciones efectoras o el enlazamiento con los receptores de Fc.

El término "Kasoc" o "Ka", como se utiliza en la presente invención, pretende hacer referencia al índice de asociación de una interacción particular anticuerpo-antígeno, mientras que el término "Kdis" o Kd" como se utiliza en la presente invención, pretende referirse al índice de disociación de una interacción particular anticuerpo-antígeno. El término "K_D", como se utiliza en la presente invención, pretende hacer referencia a la constante de disociación, que se obtiene a partir de la relación de Kd con respecto a Ka (es decir, Kd/Ka), y se expresa como una concentración molar (M). Los valores de K_D para los anticuerpos se pueden determinar empleando métodos bien

establecidos en el arte. Un método para determinar la K_D de un anticuerpo, es mediante la utilización de resonancia del plasmón superficial, o mediante la utilización de un sistema biosensor, tal como un sistema Biacore®.

Los términos "anticuerpo monoclonal" o "composición de anticuerpo monoclonal", como se utilizan en la presente invención, se refieren a una preparación de moléculas de anticuerpo de una sola composición molecular. Una composición de anticuerpo monoclonal exhibe una sola especificidad y afinidad de enlazamiento por un epítopo particular.

El término "ácido nucleico" se utiliza en la presente invención de una manera intercambiable con el término "polinucleótido", y se refiere a desoxirribonucleótidos o ribonucleótidos y polímeros de los mismos, ya sea en forma monocatenaria o bicatenaria. El término abarca los ácidos nucleicos que contienen análogos de nucleótidos conocidos, o residuos o enlaces de cadena principal modificados, que son sintéticos, de origen natural, y que no se presentan naturalmente, que tienen propiedades de enlazamiento similares a las del ácido nucleico de referencia, y que se metabolizan de una manera similar a los nucleótidos de referencia. Los ejemplos de tales análogos incluyen, sin limitación, fosforotioatos, fosforamidatos, fosfonatos de metilo, fosfonatos de metilo quirales, 2-O-metil-ribonucleótidos, ácidos nucleicos peptídicos (PNA).

A menos que se indique otra cosa, una secuencia de ácido nucleico particular también abarca implícitamente variantes conservadoramente modificadas de la misma (por ejemplo, sustituciones de codones degenerados), y secuencias complementarias, así como la secuencia explícitamente indicada. Específicamente, como se detalla más adelante, se pueden lograr sustituciones de codones degenerados mediante la generación de secuencias en las que la tercera posición de uno o más codones seleccionados (o todos), está sustituida con residuos de base mixta y/o de desoxiinosina (Batzer y colaboradores, Nucleic Acid Res. 19: 5081, 1991; Ohtsuka y colaboradores, J. Biol. Chem. 260: 2605 - 2608, 1985; y Rossolini y colaboradores, Mol. Cell. Probes 8: 91 - 98, 1994).

El término "operablemente enlazado" se refiere a una relación funcional entre dos o más segmentos de polinucleótido (por ejemplo, ADN). Típicamente, se refiere a la relación funcional de una secuencia reguladora de transcripción con una secuencia transcrita. Por ejemplo, una secuencia promotora o potenciadora se enlaza operablemente a una secuencia de codificación si estimula o modula la transcripción de la secuencia de codificación en una célula huésped apropiada o en otro sistema de expresión. Generalmente, las secuencias reguladoras de transcripción del promotor que se enlazan operablemente a una secuencia transcrita, están físicamente contiguas a la secuencia transcrita, es decir, actúan en forma cis. Sin embargo, algunas secuencias reguladoras de transcripción, tales como las potenciadoras, no necesitan estar físicamente contiguas o localizadas en estrecha proximidad a las secuencias de codificación cuya transcripción potencian.

Como se utiliza en la presente invención, el término "optimizada" significa que una secuencia de nucleótidos ha sido alterada para codificar una secuencia de aminoácidos, utilizando los codones que son preferidos en la célula u organismo productor, en general una célula eucariota, por ejemplo, una célula de Pichia, una célula de ovario de hámster chino (CHO), o una célula humana. La secuencia de nucleótidos optimizada se diseña genéticamente para retener completamente o tanto como sea posible la secuencia de aminoácidos originalmente codificada por la secuencia de nucleótidos de partida, que también se conoce como la secuencia "progenitora". Las secuencias optimizadas de la presente invención se han diseñado genéticamente para tener codones que sean preferidos en las células de mamífero. Sin embargo, también se prevé en la presente invención la expresión optimizada de estas secuencias en otras células eucariotas o células procariotas. Las secuencias de aminoácidos codificadas por las secuencias optimizadas de nucleótidos también se denominan como optimizadas.

Los términos "polipéptido" y "proteína" se utilizan de una manera intercambiable en la presente invención para referirse a un polímero de residuos de aminoácidos. Los términos se aplican a los polímeros de aminoácidos en los que uno o más residuos de aminoácidos son un mimético químico artificial de un aminoácido correspondiente de origen natural, así como a los polímeros de aminoácidos de origen natural y a los polímeros de aminoácidos de origen no natural. A menos que se indique otra cosa, una secuencia particular de polipéptidos también abarca implícitamente variantes conservadoramente modificadas de la misma.

El término "anticuerpo humano recombinante", como se utiliza en la presente invención, incluye todos los anticuerpos humanos que se preparan, se expresan, se crean, o se aíslan por medios recombinantes, tales como los anticuerpos aislados a partir de un animal (por ejemplo, un ratón) que sea transgénico o transcromosómico para los genes de inmunoglobulina humana, o un hibridoma preparado a partir de los mismos, los anticuerpos aislados a partir de una célula huésped transformada para expresar el anticuerpo humano, por ejemplo, a partir de un transfectoma, los anticuerpos aislados a partir de una biblioteca de anticuerpos humanos recombinantes, de combinación y los anticuerpos preparados, expresados, creados, o aislados por cualquier otro medio que involucre el empalme de todo o una porción de un gen de inmunoglobulina humana, las secuencias para otras secuencias de ADN. Estos anticuerpos humanos recombinantes tienen regiones variables en donde las regiones de estructura y las regiones CDR se derivan a partir de las secuencias de inmunoglobulina de la línea germinal humana. Sin embargo, en ciertas realizaciones, estos anticuerpos humanos recombinantes se pueden someter a mutagénesis *in vitro* (o, cuando se utiliza un animal transgénico para las secuencias de Ig humana, mutagénesis somática *in vivo*), y por lo

tanto, las secuencias de aminoácidos de las regiones VH y VL de los anticuerpos recombinantes son secuencias que, aunque se derivan a partir de, y se relacionan con las secuencias de VH y VL de línea germinal humana, pueden no existir naturalmente dentro del repertorio de la línea germinal de anticuerpos humanos *in vivo*.

El término "célula huésped recombinante" (o simplemente "célula huésped") se refiere a una célula en la que se ha introducido un vector de expresión recombinante. Se debe entender que estos términos pretenden referirse no solamente a la célula objetivo particular, sino también a la progenie de dicha célula. Debido a que se pueden presentar ciertas modificaciones en las siguientes generaciones debido ya sea a mutación o a influencias del medio ambiente, esta progenie, de hecho, puede no ser idéntica a la célula progenitora, pero todavía se puede incluir dentro del alcance del término "célula huésped" como se utiliza en la presente invención.

El término "sujeto" incluye animales humanos y no humanos. Los animales no humanos incluyen a todos los vertebrados, por ejemplo, mamíferos y no mamíferos, tales como primates no humanos, ovejas, perros, vacas, pollos, anfibios, y reptiles. Excepto cuando se haga la observación, los términos "paciente" o sujeto" se utilizan en la presente invención de una manera intercambiable.

El término "tratamiento" incluye la administración de composiciones o anticuerpos para prevenir o retrasar el inicio de los síntomas, complicaciones, o indicios bioquímicos de una enfermedad (por ejemplo, degeneración macular relacionada con la edad), para aliviar los síntomas o detener o inhibir el desarrollo adicional de la enfermedad, condición, o trastorno. El tratamiento puede ser profiláctico (para prevenir o retrasar el inicio de la enfermedad, o para prevenir la manifestación de los síntomas clínicos o subclínicos de la misma), o la supresión terapéutica o el alivio de los síntomas después de la manifestación de la enfermedad.

El término "vector" pretende referirse a una molécula de polinucleótido capaz de transportar a otro polinucleótido con el que se ha enlazado. Un tipo de vector es un "plásmido", el cual se refiere a un bucle de ADN bicatenario circular dentro del cual se pueden ligar segmentos adicionales de ADN. Otro tipo de vector es un vector viral, en donde se pueden ligar segmentos de ADN adicionales en el genoma viral. Ciertos vectores son capaces de replicación autónoma en una célula huésped en la cual se introducen (por ejemplo, los vectores bacterianos que tienen un origen bacteriano de replicación, y los vectores de mamífero episomales). Otros vectores (por ejemplo, vectores de mamífero no episomales) se pueden integrar en el genoma de una célula huésped después de su introducción en la célula huésped, y de esta manera, se replican junto con el genoma del huésped. Más aún, ciertos vectores son capaces de dirigir la expresión de los genes con los que se enlazan operativamente. Estos vectores se denominan en la presente invención como "vectores de expresión recombinante" (o simplemente, "vectores de expresión"). En general, los vectores de expresión útiles en las técnicas de ADN recombinante están con frecuencia en la forma de plásmidos. En la presente memoria descriptiva, "plásmido" y "vector" se pueden utilizar de una manera intercambiable, debido a que el plásmido es la forma más comúnmente utilizada de vector. Sin embargo, la invención pretende incluir las otras formas de vectores de expresión, tales como vectores virales (por ejemplo, retrovirus de replicación defectuosa, adenovirus, y virus adeno-asociados), los cuales sirven funciones equivalentes.

4. Breve descripción de las figuras

La Figura 1 muestra las alineaciones de las regiones variables de los anticuerpos seleccionados con sus secuencias de la línea germinal humana más estrechamente relacionadas.

La Figura 2 muestra un ensayo hemolítico en el que se titula la C5 humana en el suero agotado en C5 humana, para determinar la actividad de C5.

La Figura 3 muestra la titulación del suero de cinomólogo en el suero agotado en C5 humana, para determinar la concentración óptima de C5 de cinomólogo, para el ensayo hemolítico de la ruta alternativa.

La Figura 4 muestra ejemplos de los ensayos hemolíticos de la ruta clásica con suero humano al 20%.

La Figura 5 muestra un ejemplo de ensayos hemolíticos de la ruta alternativa con 100 pM de la C5 humana purificada agregada al suero agotado en C5 humana.

La Figura 6 muestra los ejemplos de ensayos hemolíticos de la ruta alternativa con suero de cinomólogo al 0,025% agregado al suero agotado en C5 humana.

La Figura 7 muestra los ejemplos de ensayos hemolíticos de la ruta clásica (suero humano al 20%), con Fab maduros, en comparación con sus progenitores respectivos.

La Figura 8 muestra los ejemplos de ensayos hemolíticos de la ruta clásica (suero de cinomólogo al 5%) con Fab maduros.

La Figura 9 muestra la caracterización del Fab madurado por afinidad en el ensayo hemolítico de la ruta alternativa, utilizando 100 pM de C5 humana agregada al suero agotado en C5 humana al 20%.

La Figura 10 muestra la caracterización del Fab madurado por afinidad en el ensayo hemolítico de la ruta alternativa, utilizando suero humano al 20%.

La Figura 11 muestra la caracterización del Fab madurado por afinidad en el ensayo hemolítico de la ruta alternativa, utilizando 100 pM de C5 de cinomólogo agregada al suero agotado en C5 humana al 20%.

La Figura 12 muestra la caracterización de las IgG de la línea germinal en el ensayo hemolítico de la ruta clásica, utilizando suero humano al 20%.

La Figura 13 muestra la caracterización de las IgG de la línea germinal en el ensayo hemolítico de la ruta clásica, utilizando suero de cinomólogo al 5%.

La Figura 14 muestra la caracterización de las IgG de la línea germinal en el ensayo hemolítico de la ruta alternativa, 100 pM de C5 humana.

La Figura 15 muestra la caracterización de las IgG de la línea germinal final en el ensayo hemolítico de la ruta alternativa, y el ELISA de generación de C5a, utilizando suero humano al 20%.

La Figura 16 muestra la caracterización del Fab madurado por afinidad en el ELISA de C5a, utilizando el sobrenadante de los ensayos hemolíticos de suero humano al 20%.

La Figura 17 muestra el ELISA en solución de especificidad sobre el anticuerpo 7091 para el análisis de C3, C4, C5 humanas, y C5 de cinomólogo, y sus derivados.

La Figura 18 muestra los ensayos de estabilidad en suero (enlazamiento con C5 humana en presencia de suero al 50%) con los Fab.

La Figura 19 muestra el enlazamiento del epítopo de algunos Fab mejorados por afinidad.

La Figura 20 muestra un ELISA para el enlace del anticuerpo con C5 quimérica de ratón-humana o con C5 humana, para determinar los enlazadores de la cadena alfa versus los enlazadores de la cadena beta. C5 fue presentada por 5G1.1, para determinar la competencia con 5G1.1.

La Figura 21 muestra el ELISA para probar los enlazadores de la cadena alfa versus los enlazadores de la cadena beta con la captura de 5G1.1.

La Figura 22 muestra los resultados del ensayo hemolítico para la prueba de los enlazadores de la cadena alfa versus la cadena beta.

La Figura 23 muestra la proteólisis de la termolisina de los Fab progenitores a 37°C (a los 0, 30, 60, y 90 minutos).

La Figura 24 muestra la proteólisis de la termolisina de los Fab progenitores a 55°C (a los 0, 30, 60, y 90 minutos).

La Figura 25 muestra la sensibilidad a la termolisina de los Fab maduros a 37°C.

La Figura 26 muestra la sensibilidad a la termolisina de los Fab maduros a 55°C.

La Figura 27 muestra ejemplos de la inhibición de Fab de una ruta alternativa en el ensayo de deposición de CAM.

5. Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona anticuerpos que se enlazan específicamente a la proteína C5 del complemento (por ejemplo, C5 humana, C5 de cinomólogo), composiciones farmacéuticas, métodos de producción, y métodos de uso de estos anticuerpos y composiciones.

5.1 Anticuerpos de C5.

La presente invención proporciona anticuerpos que se enlazan específicamente a C5 (por ejemplo, C5 humana, C5 de cinomólogo). En un aspecto de la divulgación, se proporcionan anticuerpos que se enlazan específicamente tanto

a C5 humana como de cinomólogo. Los anticuerpos de la invención incluyen, pero no se limitan a, los anticuerpos monoclonales humanos, aislados como se describe en los ejemplos (véase la sección 6 más adelante).

La presente invención proporciona anticuerpos que se enlazan específicamente a una proteína C5 (por ejemplo, C5 humana y/o de cinomólogo), comprendiendo estos anticuerpos un dominio VH que tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7.

En un aspecto de la divulgación se proporcionan anticuerpos que se enlazan específicamente a una proteína C5 (por ejemplo, C5 humana y/o de cinomólogo), comprendiendo estos anticuerpos un dominio VH que tiene una secuencia de aminoácidos de las SEQ ID NOs: 23, 39, 51, 67, 79, 96, 108, 114, 121, 137, 151, 165, 179, 187, 201, 210, 218, 227, 241, 253, 257, 273, 277, o 281. En un aspecto de la divulgación se proporcionan anticuerpos que se enlazan específicamente a una proteína C5 (por ejemplo, C5 humana y/o de cinomólogo), comprendiendo estos anticuerpos una CDR VH que tiene una secuencia de aminoácidos de cualquiera de las CDR VH enlistadas en la Tabla 1, más adelante. En particular, se divulgan anticuerpos que se enlazan específicamente a una proteína C5 (por ejemplo, C5 humana y/o de cinomólogo), comprendiendo estos anticuerpos (o alternativamente, consistiendo de) una, dos, tres, cuatro, cinco, o más CDR VH, que tienen una secuencia de aminoácidos de cualquiera de las CDR VH enlistadas en la Tabla 1 más adelante.

La presente invención proporciona anticuerpos que se enlazan específicamente a una proteína C5 (por ejemplo, C5 humana y/o de cinomólogo), comprendiendo estos anticuerpos un dominio VL que tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 8.

En un aspecto de la divulgación se proporcionan anticuerpos que se enlazan específicamente a una proteína C5 (por ejemplo, C5 humana y/o de cinomólogo), comprendiendo estos anticuerpos un dominio VL que tiene una secuencia de aminoácidos de las SEQ ID NOs: 24, 40, 52, 68, 80, 90, 102, 122, 138, 152, 166, 180, 188, 202, 211, 219, 228, 242, 261, 265, 269, 285, o 289. En un aspecto de la divulgación se proporcionan anticuerpos que se enlazan específicamente a una proteína C5 (por ejemplo, C5 humana y/o de cinomólogo), comprendiendo estos anticuerpos una CDR VL que tiene una secuencia de aminoácidos de cualquiera de las CDR VL enlistadas en la Tabla 1 más adelante. En particular, se divulgan anticuerpos que se enlazan específicamente a una proteína C5 (por ejemplo, C5 humana y/o de cinomólogo), comprendiendo estos anticuerpos (o alternativamente, consistiendo de) una, dos, tres, o más CDR VL que tienen una secuencia de aminoácidos de cualquiera de las CDR VL enlistadas en la Tabla 1 más adelante.

Se divulgan anticuerpos que incluyen aminoácidos que han sido mutados, y todavía tienen una identidad de al menos el 60, 70, 80, 90, o el 95% en las regiones CDR, con las regiones CDR ilustradas en las secuencias descritas en la Tabla 1. Un aspecto de la divulgación incluye secuencias de aminoácidos mutantes, en donde se han mutado no más de 1, 2, 3, 4, o 5 aminoácidos en las regiones CDR, cuando se comparan con las regiones CDR ilustradas en la secuencia descrita en la Tabla 1.

La presente invención también proporciona secuencias de ácidos nucleicos que codifican VH, VL, la cadena pesada de longitud completa, y la cadena ligera de longitud completa, de los anticuerpos que se enlazan específicamente a una proteína C5 (por ejemplo, C5 humana y/o de cinomólogo). Estas secuencias de ácidos nucleicos se pueden optimizar para su expresión en células de mamífero (por ejemplo, la Tabla 1 muestra las secuencias optimizadas de ácidos nucleicos para la cadena pesada y la cadena ligera de los anticuerpos 8109, 8110, 8111, 8113, 8114, 8112, 8125, 8126, 8127, 8128, 8129, 8130, 8131, 8132, y 8091).

Tabla No 1. Ejemplos de anticuerpos contra C5 de la presente invención y proteína C5

Anticuerpo 8109	Identificador de Sequencia (SEQ ID NO:) o comentarios/detalles
CDRH1	1: SYAIS
CDRH2	2: GIGPFFGTANYAQKFQG
CDRH3	3:DTPYFDY
CDRL1	4:SGDSIPNYYVY
CDRL2	5: DDSNRPS
CDRL3	6:QSFDSSLNAEV
VH	7:EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIGPFFGTANYAQKFQGRVTITADE STSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDTPYFDYWGQGTLVTVSS
VL	8:SYELTQPLSVSVALGQTARITCSGDSIPNYYVYWYQQKPGQAPVLVIYDDSNRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRA QAGDEADYYCQSFDSSLNAEVFGGGTKLTVL
Cadena pesada	9:EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIGPFFGTANYAQKFQGRVTITADE STSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDTPYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPC PAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
Cadena liviana	10:SYELTQPLSVSVALGQTARITCSGDSIPNYYVYWYQQKPGQAPVLVIYDDSNRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISR AQAGDEADYYCQSFDSSLNAEVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKAD SSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
SEQ ID NO: 7 que codifica PN	11:GAGGTGCAATTGGTTCAGTCTGGCGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCAGCAGCGTGAAAGTGAGCTGCAAAG CCTCCGGAGGCACTTTTTCTTCTTATGCCATTTCTTGGGTGCGCCAAGCCCCTGGGCAGGGTCTCGAGTGGAT GGGCGGTATCGGTCCGTTTTTTGGCACTGCGAATTACGCGCAGAAGTTTCAGGGCCGGGTGACCATTACCGCG GATGAAAGCACCAGCACCGCGTATATGGAACTGAGCAGCCTGCGTAGCGAAGATACGGCCGTGTATTATTGCG CGCGTGATACTCCTTATTTTGATTATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA

(continuación)

ES 2 541 142 T3

Anticuerpo 8109	Identificador de Sequencia (SEQ ID NO:) o comentarios/detalles
SEQ ID NO: 8 que codifica PN	12:TCCTATGAACTCACACAGCCCCTGAGCGTGAGCGTGGCCCTGGGCCAGACCGCCCGGATCACCTGCTCCG GCGACAGCATCCCCAACTACTACGTGTACTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCCGTGCTGGTGATCTA CGACGACAGCAACCGGCCCAGCGGCATCCCCGAGCGGTTCAGCGGCAGCAACAGCGGCAACACCGCCACCC TGACCATTTCCAGAGCACAGGCAGGCGACGAGGCCGACTACTACTGCCAGAGCTTCGACAGCAGCCTGAACGC CGAGGTGTTCGGCGGAGGGACCAAGTTAACCGTCCTA
SEQ ID NO: 9 que codifica PN	13:GAGGTGCAATTGGTTCAGTCTGGCGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCAGCAGCGTGAAAGTGAGCTGCAAAG CCTCCGGAGGCACTTTTTCTTCTTATGCCATTTCTTGGGTGCGCCAAGCCCCTGGGCAGGGTCTCGAGTGGAT GGGCGGTATCGGTCCGTTTTTTGGCACTGCGAATTACGCGCAGAAGTTTCAGGGCCGGGTGACCATTACCGCG GATGAAAGCACCAGCACCGCGTATATGGAACTGAGCAGCCTGCGTAGCGAAGATACGGCCGTGTATTATTGCG CGCGTGATACTCCTTATTTTGATTATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCAGCCTCCACCAAGGGT CCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTC AAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTC CCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCA CCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATC TTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCAGCGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTC CCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCC ACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCG GGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGGGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGG CAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAA GGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGC CTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAG AACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGG ACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACAC GCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

ES 2 541 142 T3

(continuación)

Anticuerpo 8109	Identificador de Sequencia (SEQ ID NO:) o comentarios/detalles
SEQ ID NO: 10 que codifica PN	14:TCCTATGAACTCACACAGCCCCTGAGCGTGAGCGTGGCCCTGGGCCAGACCGCCCGGATCACCTGCTCCG GCGACAGCATCCCCAACTACTACGTGTACTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCCGTGCTGGTGATCTA CGACGACAGCAACCGGCCCAGCGGCATCCCCGAGCGGTTCAGCGGCAGCAACAGCGGCAACACCGCCACCC TGACCATTTCCAGAGCACAGGCAGGCGACGAGGCCGACTACTACTGCCAGAGCTTCGACAGCAGCCTGAACGC CGAGGTGTTCGGCGGAGGGACCAAGTTAACCGTCCTAGGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTC CCGCCCTCCTCTGAGGAGCTTCAAGCCAACAAGGCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGACTTCTACCCGGGAG CCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCTCCAAAC AAAGCAACAACAAGTACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTA CAGCTGCCAGGTCACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCTACAGAATGTTCA
SEQ ID NO: 9 que codifica PN optimizado	15:GAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGAGCCGAGGTGAAGAAGCCCGGTAGCAGCGTCAAGGTGTCCTGCAAG GCCAGCGGCGGCACCTTCAGCAGCTACGCCATCAGCTGGGTGCGGCAGGCCCCAGGCCAGGGCCTGGAGTG GATGGGCGGCATCGGCCCATTCTTCGGCACCGCCAACTACGCCCAGAAGTTCCAGGGCAGGGTCACCATCAC CGCCGACGAGAGCACCAGCACCGCCTACATGGAGCTGTCCAGCCTGAGAAGCGAGGACACCGCCGTGTACTA CTGCGCCAGAGACACCCCCTACTTCGACTACTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGAGCAGCGCTAGCAC CAAGGGCCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCTCCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCT GCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGC ACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGTCCAGCGTGGTGACAGTGCCCAGCAGCA GCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGGA GCCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGCCCCCCCTGCCCAGCCCCCGAAGCTGCAGGCGGCCCTTCCGT GTTCCTGTTCCCCCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCAGGACCCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGT GGACGTGAGCCACGAGGACCCAGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAA GACCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACAGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGA CTGGCTGAACGGCAAAGAATACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCATCGAAAAGACCATC AGCAAGGCCAAGGGCCAGCCACGGGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTTCTCGGGAGGAGATGACCAAG AACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAC GGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCCAGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCA AGCTGACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCAGCTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGC ACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCACCCGGCAAG

(continuación)

Anticuerpo 8109	Identificador de Sequencia (SEQ ID NO:) o comentarios/detalles
SEQ ID NO: 10 que codifica PN optimizado	16:AGCTACGAGCTGACCCAGCCCCTGAGCGTGAGCGTGGCCCTGGGCCAGACCGCCAGGATCACCTGCAGCG GCGACAGCATCCCCAACTACTACGTGTACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCCGTGCTGGTGATCTA CGACGACAGCAACAGGCCCAGCGGCATCCCCGAGAGGTTCAGCGGCAGCAACAGCGGCAACACCGCCACCCT GACCATCAGCAGAGCCCAGGCCGGCGACGAGGCCGACTACTACTGCCAGAGCTTCGACAGCTCACTGAACGC CGAGGTGTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTGCTGGGCCAGCCTAAGGCTGCCCCCAGCGTGACCCTGTT CCCCCCCAGCAGCGAGGAGCTGCAGGCCAACAAGGCCACCCTGGTGTGCCTGATCAGCGACTTCTACCCAGG CGCCGTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGACAGCAGCCCCGTGAAGGCCGGCGTGGAGACCACCACCCCCAGCA AGCAGAGCAACAACAAGTACGCCGCCAGCAGCTACCTGAGCCTGACCCCCGAGCAGTGGAAGAGCCACAGGT CCTACAGCTGCCAGGTGACCCACGAGGGCAGCACCGTGGAAAAGACCGTGGCCCCAACCGAGTGCAGC
Anticuerpo 8110	Identificador de Sequencia (SEQ ID NO:) o comentarios/detalles
CDRH1	17: NYIS
CDRH2	18: IIDPDDSYTEYSPSFQG
CDRH3	19: YEYGGFDI
CDRL1	20: SGDNIGNSYVH
CDRL2	21: KDNDRPS
CDRL3	22: GTYDIESYV
VH	23:EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYISWVRQMPGKGLEWMGIIDPDDSYTEYSPSFQGQVTISADKSI STAYLQWSSLKASDTAMYYCARYEYGGFDIWGQGTLVTVSS
VL	24:SYELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNIGNSYVHWYQQKPGQAPVLVIYKDNDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTIS GTQAEDEADYYCGTYDIESYVFGGGTKLTVL
Cadena pesada	25:EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYISWVRQMPGKGLEWMGIIDPDDSYTEYSPSFQGQVTISADKSI STAYLQWSSLKASDTAMYYCARYEYGGFDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPC PAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

ES 2 541 142 T3

(continuación)

Anticuerpo 8110	Identificador de Sequencia (SEQ ID NO:) o comentarios/detalles
Cadena liviana	26:SYELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNIGNSYVHWYQQKPGQAPVLVIYKDNDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTIS GTQAEDEADYYCGTYDIESYVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADS SPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
SEQ ID NO: 23 que codifica PN	27:GAGGTGCAATTGGTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAGCTGCAAAGG TTCCGGATATTCCTTTACTAATTATATTTCTTGGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATGGGCA TTATTGATCCTGATGATTCTTATACTGAGTATTCTCCTTCTTTTCAGGGTCAGGTCACCATTAGCGCGGATAAAAG CATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTGAAAGCGAGCGATACGGCCATGTATTATTGCGCGCGTTATG AGTATGGTGGTTTTGATATTTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA
SEQ ID NO: 24 que codifica PN	28:AGTTACGAACTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGCGCGTATCTCGTGTAGCGG CGATAATATTGGTAATTCTTATGTTCATTGGTACCAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATAA GGATAATGATCGTCCCTCAGGCATCCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCGACCCTGACC ATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCGGTACTTATGATATTGAGTCTTATGTGTTTGG CGGCGGCACGAAGTTAACCGTCCTA

(continuación)

ES 2 541 142 T3

Anticuerpo 8110	Identificador de Secuencia (SEQ ID NO:) o comentarios/detalles
SEQ ID NO: 25 que codifica PN	29:GAGGTGCAATTGGTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAGCTGCAAAGG TTCCGGATATTCCTTTACTAATTATATTCTTGGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATGGGCA TTATTGATCCTGATGATTCTTATACTGAGTATTCTCCTTCTTTTCAGGGTCAGGTCACCATTAGCGCGGATAAAAG CATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTGAAAGCGAGCGATACGGCCATGTATTATTGCGCGCGTTATG AGTATGGTGGTTTTGATATTTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCAGCCTCCACCAAGGGTCCATC GGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGA CTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGC TGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAG ACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGA CAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCAGCGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCA AAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAG ACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGG AGCAGTACAACAGCACGTACCGGGGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGG AGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCA GCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGAC CTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAA CTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAG AGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGA AGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA
SEQ ID NO: 26 que codifica PN	30:AGTTACGAACTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGCGCGCGTATCTCGTGTAGCGG CGATAATATTGGTAATTCTTATGTTCATTGGTACCAGCAGAACCCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATAA GGATAATGATCGTCCCTCAGGCATCCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCGACCCTGACC ATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCGGTACTTATGATATTGAGTCTTATGTGTTTGG CGGCGGCACGAAGTTAACCGTCCTAGGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCGCCCTCCTCT GAGGAGCTTCAAGCCAACAAGGCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGACTTCTACCCGGGAGCCGTGACAGTGG CCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACACCCTCCAAACAAAGCAACAACA AGTACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGG TCACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCTACAGAATGTTCA

(continuación)

Anticuerpo 8110	Identificador de Sequencia (SEQ ID NO:) o comentarios/detalles
SEQ ID NO: 25 que codifica PN optimizada	31:GAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGAGCCGAGGTGAAAAAGCCCGGTGAGAGCCTGAAGATCAGCTGCAAGG GCAGCGGCTACAGCTTCACCAACTACATCAGCTGGGTGCGGCAGATGCCCGGCAAGGGCCTGGAGTGGATGG GCATCATCGACCCCGACGACAGCTACACCGAGTACAGCCCCAGCTTCCAGGGCCAGGTGACCATCAGCGCCG ACAAGAGCATCAGCACCGCCTACCTGCAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCAGCGACACCGCCATGTACTACTGCG CCAGATACGAGTACGGCGGCTTCGACATCTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTCAGCTCAGCTAGCACCA AGGGCCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCTCCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGC CTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCAC ACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGTCCAGCGTGGTGACAGTGCCCAGCAGCAGC CTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGGAGC CCAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGCCCCCCCTGCCCAGCCCCCGAAGCTGCAGGCGGCCCTTCCGTGT TCCTGTTCCCCCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCAGGACCCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGG ACGTGAGCCACGAGGACCCAGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGA CCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACAGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACT GGCTGAACGGCAAAGAATACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCATCGAAAAGACCATCAG CAAGGCCAAGGGCCAGCCACGGGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTTCTCGGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGG CCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCCAGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCAAG CTGACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCAGCTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCAC AACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCACCCGGCAAG
SEQ ID NO: 26 que codifica PN optimizada	32:AGCTACGAGCTGACCCAGCCCCCCAGCGTGAGCGTGGCCCCAGGCCAGACCGCCAGGATCAGCTGCAGC GGCGACAACATCGGCAACAGCTACGTGCACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCCGTGCTGGTGATC TACAAGGACAACGACAGGCCCAGCGGCATCCCCGAGAGGTTCAGCGGCAGCAACTCCGGCAACACCGCCACC CTGACCATCAGCGGCACCCAGGCCGAGGACGAGGCCGACTACTACTGCGGCACCTACGACATCGAGTCATAC GTGTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTGCTGGGCCAGCCTAAGGCTGCCCCCAGCGTGACCCTGTTCCCC CCCAGCAGCGAGGAGCTGCAGGCCAACAAGGCCACCCTGGTGTGCCTGATCAGCGACTTCTACCCAGGCGCC GTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGACAGCAGCCCCGTGAAGGCCGGCGTGGAGACCACCACCCCCAGCAAGCA GAGCAACAACAAGTACGCCGCCAGCAGCTACCTGAGCCTGACCCCCGAGCAGTGGAAGAGCCACAGGTCCTA CAGCTGCCAGGTGACCCACGAGGGCAGCACCGTGGAAAAGACCGTGGCCCCAACCGAGTGCAGC
Anticuerpo 8111	Identificador de Sequencia (SEQ ID NO:) o comentarios/detalles
CDRH1	33: TSGGGVS

(continuación)

Anticuerpo 8111	Identificador de Sequencia (SEQ ID NO:) o comentarios/detalles
CDRH2	34: NIDDADIKDYSPSLKS
CDRH3	35:GPYGFDS
CDRL1	36:TGTSSDIGTYNYVS
CDRL2	37: DDSNRPS
CDRL3	38:QSYDSQSIV
VH	39:EVTLKESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGGGVSWIRQPPGKALEWLANIDDADIKDYSPSLKSRLTISKDTSK NQVVLTMTNMDPVDTATYYCARGPYGFDSWGQGTLVTVSS
VL	40:ESALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDIGTYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDDSNRPSGVSNRFSGSKSGNTASL TISGLQAEDEADYYCQSYDSQSIVFGGGTKLTVL
Cadena pesada	41:EVTLKESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGGGVSWIRQPPGKALEWLANIDDADIKDYSPSLKSRLTISKDTSK NQVVLTMTNMDPVDTATYYCARGPYGFDSWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
Cadena liviana	42:ESALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDIGTYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDDSNRPSGVSNRFSGSKSGNTASL TISGLQAEDEADYYCQSYDSQSIVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKA DSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
SEQ ID NO: 39 que codifica PN	43:GAGGTGACATTGAAAGAAAGCGGCCCGGCCCTGGTGAAACCGACCCAAACCCTGACCCTGACCTGTACCTT TTCCGGATTTAGCCTGTCTACTTCTGGTGGTGGTGTGTCTTGGATTCGCCAGCCGCCTGGGAAAGCCCTCGAGT GGCTGGCTAATATTGATGATGCTGATATTAAGGATTATTCTCCTTCTCTTAAGTCTCGTCTGACCATTAGCAAAGA TACTTCGAAAAATCAGGTGGTGCTGACTATGACCAACATGGACCCGGTGGATACGGCCACCTATTATTGCGCGC GTGGTCCTTATGGTTTTGATTCTTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA
SEQ ID NO: 40 que codifica PN	44:GAAAGCGCACTGACCCAGCCAGCTTCAGTGAGCGGCTCACCAGGTCAGAGCATTACCATCTCGTGTACGGG TACTAGCAGCGATATTGGTACTTATAATTATGTGTCTTGGTACCAGCAGCATCCCGGGAAGGCGCCGAAACTTA TGATTTATGATGATTCTAATCGTCCCTCAGGCGTGAGCAACCGTTTTAGCGGATCCAAAAGCGGCAACACCGCG AGCCTGACCATTAGCGGCCTGCAAGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCCAGTCTTATGATTCTCAGTCTAT TGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTCCTA

(continuación)

Anticuerpo 8111	Identificador de Sequencia (SEQ ID NO:) o comentarios/detalles
SEQ ID NO: 41 que codifica PN	45:GAGGTGACATTGAAAGAAAGCGGCCCGGCCCTGGTGAAACCGACCCAAACCCTGACCCTGACCTGTACCTT TTCCGGATTTAGCCTGTCTACTTCTGGTGGTGGTGTGTCTTGGATTCGCCAGCCGCCTGGGAAAGCCCTCGAGT GGCTGGCTAATATTGATGATGCTGATATTAAGGATTATTCTCCTTCTCTTAAGTCTCGTCTGACCATTAGCAAAGA TACTTCGAAAAATCAGGTGGTGCTGACTATGACCAACATGGACCCGGTGGATACGGCCACCTATTATTGCGCGC GTGGTCCTTATGGTTTTGATTCTTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCAGCCTCCACCAAGGGTCC ATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAA GGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCC GGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACC CAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTG TGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCAGCGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCC CCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACG AAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGG AGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGGGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCA AGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGG GCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCT GACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAA CAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGAC AAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGC AGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA
SEQ ID NO: 42 que codifica PN	46:GAAAGCGCACTGACCCAGCCAGCTTCAGTGAGCGGCTCACCAGGTCAGAGCATTACCATCTCGTGTACGGG TACTAGCAGCGATATTGGTACTTATAATTATGTGTCTTGGTACCAGCAGCATCCCGGGAAGGCGCCGAAACTTA TGATTTATGATGATTCTAATCGTCCCTCAGGCGTGAGCAACCGTTTTAGCGGATCCAAAAGCGGCAACACCGCG AGCCTGACCATTAGCGGCCTGCAAGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCCAGTCTTATGATTCTCAGTCTAT TGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTCCTAGGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCG CCCTCCTCTGAGGAGCTTCAAGCCAACAAGGCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGACTTCTACCCGGGAGCCG TGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCTCCAAACAAA GCAACAACAAGTACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTACAG CTGCCAGGTCACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCTACAGAATGTTCA

(continuación)

Anticuerpo 8111	Identificador de Sequencia (SEQ ID NO:) o comentarios/detalles
SEQ ID NO: 41 que codifica PN optimizada	47:GAGGTGACCCTGAAGGAGAGCGGCCCAGCCCTGGTGAAGCCCACCCAGACCCTGACCCTGACTTGCACCT TCAGCGGCTTCAGCCTGAGCACCAGCGGAGGGGGCGTGAGCTGGATCAGGCAGCCCCCAGGTAAGGCCCTG GAGTGGCTGGCCAATATCGACGACGCCGATATCAAGGACTACAGCCCCAGCCTGAAGAGCAGGCTGACCATCA GCAAGGACACCAGCAAGAACCAGGTGGTGCTGACCATGACCAATATGGACCCCGTGGACACCGCCACCTACTA CTGCGCCAGAGGCCCCTACGGCTTCGACAGCTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTCAGCTCAGCTAGCAC CAAGGGCCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCTCCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCT GCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGC ACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGTCCAGCGTGGTGACAGTGCCCAGCAGCA GCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGGA GCCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGCCCCCCCTGCCCAGCCCCCGAAGCTGCAGGCGGCCCTTCCGT GTTCCTGTTCCCCCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCAGGACCCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGT GGACGTGAGCCACGAGGACCCAGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAA GACCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACAGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGA CTGGCTGAACGGCAAAGAATACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCATCGAAAAGACCATC AGCAAGGCCAAGGGCCAGCCACGGGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTTCTCGGGAGGAGATGACCAAG AACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAC GGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCCAGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCA AGCTGACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCAGCTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGC ACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCACCCGGCAAG
SEQ ID NO: 42 que codifica PN optimizada	48:GAGAGCGCCCTGACCCAGCCCGCCAGCGTGAGCGGCAGCCCAGGCCAGTCTATCACAATCAGCTGCACCG GCACCTCCAGCGATATCGGCACCTACAACTACGTGAGCTGGTATCAGCAGCACCCCGGCAAGGCCCCCAAGCT GATGATCTACGACGACAGCAACAGGCCCAGCGGCGTGAGCAACAGGTTCAGCGGCAGCAAGAGCGGCAACAC CGCCAGCCTGACAATCAGCGGCCTGCAGGCCGAGGACGAGGCCGACTACTACTGCCAGAGCTACGACAGCCA GTCAATCGTGTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTGCTGGGCCAGCCTAAGGCTGCCCCCAGCGTGACCCT GTTCCCCCCCAGCAGCGAGGAGCTGCAGGCCAACAAGGCCACCCTGGTGTGCCTGATCAGCGACTTCTACCC AGGCGCCGTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGACAGCAGCCCCGTGAAGGCCGGCGTGGAGACCACCACCCCCA GCAAGCAGAGCAACAACAAGTACGCCGCCAGCAGCTACCTGAGCCTGACCCCCGAGCAGTGGAAGAGCCACA GGTCCTACAGCTGCCAGGTGACCCACGAGGGCAGCACCGTGGAAAAGACCGTGGCCCCAACCGAGTGCAGC
Anticuerpo 8113	Identificador de Sequencia (SEQ ID NO:) o comentarios/detalles
CDRH1	SEQ ID NO:17

(continuación)

Anticuerpo 8113	Identificador de Sequencia (SEQ ID NO:) o comentarios/detalles
CDRH2	49: IIDPDDSYTRYSPSFQG
CDRH3	SEQ ID NO::19
CDRL1	SEQ ID NO:20
CDRL2	SEQ ID NO:21
CDRL3	50:ATWGSEDQV
VH	51:EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYISWVRQMPGKGLEWMGIIDPDDSYTRYSPSFQGQVTISADKSI STAYLQWSSLKASDTAMYYCARYEYGGFDIWGQGTLVTVSS
VL	52:SYELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNIGNSYVHWYQQKPGQAPVLVIYKDNDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTIS GTQAEDEADYYCATWGSEDQVFGGGTKLTVL
Cadena pesada	53:EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYISWVRQMPGKGLEWMGIIDPDDSYTRYSPSFQGQVTISADKSI STAYLQWSSLKASDTAMYYCARYEYGGFDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPC PAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
Cadena liviana	54:SYELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNIGNSYVHWYQQKPGQAPVLVIYKDNDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTIS GTQAEDEADYYCATWGSEDQVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKAD SSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
SEQ ID NO: 51 que codifica PN	55:GAGGTGCAATTGGTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAGCTGCAAAGG TTCCGGATATTCCTTTACTAATTATATTTCTTGGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATGGGCA TTATCGATCCGGATGATAGCTATACCCGTTATTCTCCGAGCTTTCAGGGACAGGTGACCATTAGCGCGGATAAA AGCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTGAAAGCGAGCGATACGGCCATGTATTATTGCGCGCGTTA TGAGTATGGTGGTTTTGATATTTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA
SEQ ID NO 52 que codifica PN	56:AGTTACGAACTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGCGCGTATCTCGTGTAGCGG CGATAATATTGGTAATTCTTATGTTCATTGGTACCAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATAA GGATAATGATCGTCCCTCAGGCATCCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCGACCCTGACC ATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCGCTACTTGGGGTTCTGAGGATCAGGTGTTTG GCGGCGGCACGAAGTTAACCGTCCTA

(continuación)

Anticuerpo 8113	Identificador de Sequencia (SEQ ID NO:) o comentarios/detalles
SEQ ID NO: 53 que codifica PN	57:GAGGTGCAATTGGTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAGCTGCAAAGG TTCCGGATATTCCTTTACTAATTATATTTCTTGGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATGGGCA TTATCGATCCGGATGATAGCTATACCCGTTATTCTCCGAGCTTTCAGGGACAGGTGACCATTAGCGCGGATAAA AGCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTGAAAGCGAGCGATACGGCCATGTATTATTGCGCGCGTTA TGAGTATGGTGGTTTTGATATTTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCAGCCTCCACCAAGGGTCCA TCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAG GACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCG GCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCC AGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGT GACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCAGCGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCC CAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGA AGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGA GGAGCAGTACAACAGCACGTACCGGGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAA GGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGG CAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTG ACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAAC AACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACA AGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCA GAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA
SEQ ID NO: 54 que codifica PN	58:AGTTACGAACTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGCGCGTATCTCGTGTAGCGG CGATAATATTGGTAATTCTTATGTTCATTGGTACCAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATAA GGATAATGATCGTCCCTCAGGCATCCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCGACCCTGACC ATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCGCTACTTGGGGTTCTGAGGATCAGGTGTTTG GCGGCGGCACGAAGTTAACCGTCCTAGGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCGCCCTCCTC TGAGGAGCTTCAAGCCAACAAGGCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGACTTCTACCCGGGAGCCGTGACAGTG GCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCTCCAAACAAAGCAACAAC AAGTACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTGCCAG GTCACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCTACAGAATGTTCA

(continuación)

Anticuerpo 8113	Identificador de Sequencia (SEQ ID NO:) o comentarios/detalles
SEQ ID NO: 53 que codifica PN optimizado	59:GAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGAGCCGAGGTGAAAAAGCCCGGTGAGAGCCTGAAGATCAGCTGCAAGG GCAGCGGCTACAGCTTCACCAACTACATCAGCTGGGTGCGGCAGATGCCCGGCAAGGGCCTGGAGTGGATGG GCATCATCGACCCCGACGACAGCTACACCAGGTACAGCCCCAGCTTCCAGGGCCAGGTGACCATCAGCGCCG ACAAGAGCATCAGCACCGCCTACCTGCAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCAGCGACACCGCCATGTACTACTGCG CCAGATACGAGTACGGCGGCTTCGACATCTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTCAGCTCAGCTAGCACCA AGGGCCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCTCCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGC CTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCAC ACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGTCCAGCGTGGTGACAGTGCCCAGCAGCAGC CTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGGAGC CCAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGCCCCCCCTGCCCAGCCCCCGAAGCTGCAGGCGGCCCTTCCGTGT TCCTGTTCCCCCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCAGGACCCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGG ACGTGAGCCACGAGGACCCAGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGA CCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACAGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACT GGCTGAACGGCAAAGAATACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCATCGAAAAGACCATCAG CAAGGCCAAGGGCCAGCCACGGGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTTCTCGGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGG CCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCCAGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCAAG CTGACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCAGCTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCAC AACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCACCCGGCAAG
SEQ ID NO: 54 que codifica PN optimizado	60:AGCTACGAGCTGACCCAGCCCCCCAGCGTGAGCGTGGCCCCAGGCCAGACCGCCAGGATCAGCTGCAGC GGCGACAATATCGGCAACAGCTACGTGCACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCCGTGCTGGTGATC TACAAGGACAACGACAGGCCCAGCGGCATCCCCGAGAGGTTCAGCGGCAGCAACTCCGGCAACACCGCCACC CTGACAATCAGCGGCACCCAGGCCGAGGACGAGGCCGACTACTACTGCGCCACCTGGGGCTCAGAGGACCAG GTGTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTGCTGGGCCAGCCTAAGGCTGCCCCCAGCGTGACCCTGTTCCCC CCCAGCAGCGAGGAGCTGCAGGCCAACAAGGCCACCCTGGTGTGCCTGATCAGCGACTTCTACCCAGGCGCC GTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGACAGCAGCCCCGTGAAGGCCGGCGTGGAGACCACCACCCCCAGCAAGCA GAGCAACAACAAGTACGCCGCCAGCAGCTACCTGAGCCTGACCCCCGAGCAGTGGAAGAGCCACAGGTCCTA CAGCTGCCAGGTGACCCACGAGGGCAGCACCGTGGAAAAGACCGTGGCCCCAACCGAGTGCAGC
Anticuerpo 8114	**Identificador de secuencia (SEQ ID NO:) o comentarios/detalles**
CDRH1	61: SYYIG

(continuación)

Anticuerpo 8114	Identificador de Sequencia (SEQ ID NO:) o comentarios/detalles
CDRH2	62: IIDPTDSQTAYSPSFQG
CDRH3	63:YMMRGFDH
CDRL1	64:SGDSLGDYYAY
CDRL2	65: KDNNRPS
CDRL3	66:QTWDTGESGV
VH	67:EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYYIGWVRQMPGKGLEWMGIIDPTDSQTAYSPSFQGQVTISADKS ISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARYMMRGFDHWGQGTLVTVSS
VL	68:SYELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDSLGDYYAYWYQQKPGQAPVLVIYKDNNRPSGIPERFSGSNSGNTATLTIS GTQAEDEADYYCQTWDTGESGVFGGGTKLTVL
Cadena pesada	69:EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYYIGWVRQMPGKGLEWMGIIDPTDSQTAYSPSFQGQVTISADKS ISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARYMMRGFDHWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPP CPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
Cadena liviana	70:SYELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDSLGDYYAYWYQQKPGQAPVLVIYKDNNRPSGIPERFSGSNSGNTATLTIS GTQAEDEADYYCQTWDTGESGVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKA DSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
SEQ ID NO: 67 que codifica PN	71:GAGGTGCAATTGGTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAGCTGCAAAGG TTCCGGATATTCCTTTACTTCTTATTATATTGGTTGGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATGG GCATTATTGATCCTACTGATTCTCAGACTGCTTATTCTCCTTCTTTTCAGGGTCAGGTGACCATTAGCGCGGATA AAAGCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTGAAAGCGAGCGATACGGCCATGTATTATTGCGCGCGT TATATGATGCGTGGTTTTGATCATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA
SEQ ID NO: 68 que codifica PN	72:AGTTACGAACTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGCGCGTATCTCGTGTAGCGG CGATTCTCTTGGTGATTATTATGCTTATTGGTACCAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATAA GGATAATAATCGTCCCTCAGGCATCCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCGACCCTGACC ATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCCAGACTTGGGATACTGGTGAGTCTGGTGTGTT TGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTCCTA

(continuación)

Anticuerpo 8114	Identificador de Sequencia (SEQ ID NO:) o comentarios/detalles
SEQ ID NO: 69 que codifica PN	73:GAGGTGCAATTGGTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAGCTGCAAAGG TTCCGGATATTCCTTTACTTCTTATTATATTGGTTGGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATGG GCATTATTGATCCTACTGATTCTCAGACTGCTTATTCTCCTTCTTTTCAGGGTCAGGTGACCATTAGCGCGGATA AAAGCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTGAAAGCGAGCGATACGGCCATGTATTATTGCGCGCGT TATATGATGCGTGGTTTTGATCATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCAGCCTCCACCAAGGGTC CATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCA AGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCC CGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCAC CCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTT GTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCAGCGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCC CCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAC GAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGG GAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGGGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGC AAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAG GGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCC TGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGA ACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGA CAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACG CAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA
SEQ ID NO: 70 que codifica PN	74:AGTTACGAACTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGCGCGTATCTCGTGTAGCGG CGATTCTCTTGGTGATTATTATGCTTATTGGTACCAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATAA GGATAATAATCGTCCCTCAGGCATCCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCGACCCTGACC ATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCCAGACTTGGGATACTGGTGAGTCTGGTGTGTT TGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTCCTAGGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCGCCCTCC TCTGAGGAGCTTCAAGCCAACAAGGCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGACTTCTACCCGGGAGCCGTGACAG TGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCTCCAAACAAAGCAACA ACAAGTACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTGCCA GGTCACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCTACAGAATGTTCA

(continuación)

Anticuerpo 8114	Identificador de Sequencia (SEQ ID NO:) o comentarios/detalles
SEQ ID NO: 69 que codifica PN optimizado	75:GAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGAGCCGAGGTGAAAAAGCCCGGTGAGAGCCTGAAGATCAGCTGCAAGG GCAGCGGCTACAGCTTCACCAGCTACTACATCGGCTGGGTGCGGCAGATGCCCGGCAAGGGCCTGGAGTGGA TGGGCATCATCGACCCCACCGACAGCCAGACCGCCTACAGCCCCAGCTTCCAGGGCCAGGTGACCATCAGCG CCGACAAGAGCATCAGCACCGCCTACCTGCAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCAGCGACACCGCCATGTACTACT GCGCCCGGTACATGATGAGGGGCTTCGACCACTGGGGTCAGGGCACCCTGGTGACCGTCAGCTCAGCTAGCA CCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCTCCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGC TGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTG CACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGTCCAGCGTGGTGACAGTGCCCAGCAGC AGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGG AGCCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGCCCCCCCTGCCCAGCCCCCGAAGCTGCAGGCGGCCCTTCCG TGTTCCTGTTCCCCCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCAGGACCCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGT GGACGTGAGCCACGAGGACCCAGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAA GACCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACAGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGA CTGGCTGAACGGCAAAGAATACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCATCGAAAAGACCATC AGCAAGGCCAAGGGCCAGCCACGGGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTTCTCGGGAGGAGATGACCAAG AACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAC GGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCCAGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCA AGCTGACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCAGCTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGC ACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCACCCGGCAAG
SEQ ID NO: 70 que codifica PN optimizado	76:AGCTACGAGCTGACCCAGCCCCCCAGCGTGAGCGTGGCCCCAGGCCAGACCGCCAGGATCAGCTGCAGC GGCGACAGCCTGGGCGACTACTACGCCTACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCCGTGCTGGTGATC TACAAGGACAACAACAGGCCCAGCGGCATCCCCGAGAGGTTCAGCGGCAGCAACAGCGGCAACACCGCCACC CTGACAATCAGCGGCACCCAGGCCGAGGACGAGGCCGACTACTACTGCCAGACCTGGGACACCGGCGAGTCA GGCGTGTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTGCTGGGTCAGCCTAAGGCTGCCCCCAGCGTGACCCTGTTC CCCCCCAGCAGCGAGGAGCTGCAGGCCAACAAGGCCACCCTGGTGTGCCTGATCAGCGACTTCTACCCAGGC GCCGTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGACAGCAGCCCCGTGAAGGCCGGCGTGGAGACCACCACCCCCAGCAA GCAGAGCAACAACAAGTACGCCGCCAGCAGCTACCTGAGCCTGACCCCCGAGCAGTGGAAGAGCCACAGGTC CTACAGCTGCCAGGTGACCCACGAGGGCAGCACCGTGGAAAAGACCGTGGCCCCAACCGAGTGCAGC
Anticuerpo 8112	Identificador de Sequencia (SEQ ID NO:) o comentarios/detalles
CDRH1	SEQ ID NO:61

(continuación)

Anticuerpo 8114	Identificador de Sequencia (SEQ ID NO:) o comentarios/detalles
CDRH2	77: II DPSDSHTTYSPSFQG
CDRH3	SEQ ID NO:63
CDRL1	SEQ ID NO:64
CDRL2	SEQ ID NO:65
CDRL3	78:QTWDILPHGLV
VH	79:EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYYIGWVRQMPGKGLEWMGIIDPSDSHTTYSPSFQGQVTISADKS ISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARYMMRGFDHWGQGTLVTVSS
VL	80:SYELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDSLGDYYAYWYQQKPGQAPVLVIYKDNNRPSGIPERFSGSNSGNTATLTIS GTQAEDEADYYC QTWDILPHGLVFGGGTKLTVL
Cadena pesada	81:EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYYIGWVRQMPGKGLEWMGIIDPSDSHTTYSPSFQGQVTISADKS ISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARYMMRGFDHWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPP CPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
Cadena liviana	82:SYELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDSLGDYYAYWYQQKPGQAPVLVIYKDNNRPSGIPERFSGSNSGNTATLTIS GTQAEDEADYYCQTWDILPHGLVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKA DSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
SEQ ID NO: 79 que codifica PN	83:GAGGTGCAATTGGTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAGCTGCAAAGG TTCCGGATATTCCTTTACTTCTTATTATATTGGTTGGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATGG GCATTATCGATCCGTCTGATAGCCATACCACTTATTCTCCGAGCTTTCAGGGCCAGGTGACCATTAGCGCGGAT AAAAGCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTGAAAGCGAGCGATACGGCCATGTATTATTGCGCGC GTTATATGATGCGTGGTTTTGATCATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA
SEQ ID NO: 80 que codifica PN	84:AGTTACGAACTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGCGCGTATCTCGTGTAGCGG CGATTCTCTTGGTGATTATTATGCTTATTGGTACCAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATAA GGATAATAATCGTCCCTCAGGCATCCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCGACCCTGACC ATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCCAGACTTGGGATATTCTTCCTCATGGTCTTGT GTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTCCTA

(continuación)

Anticuerpo 8114	Identificador de Sequencia (SEQ ID NO:) o comentarios/detalles
SEQ ID NO: 81 que codifica PN	85:GAGGTGCAATTGGTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAGCTGCAAAGG TTCCGGATATTCCTTTACTTCTTATTATATTGGTTGGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATGG GCATTATCGATCCGTCTGATAGCCATACCACTTATTCTCCGAGCTTTCAGGGCCAGGTGACCATTAGCGCGGAT AAAAGCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTGAAAGCGAGCGATACGGCCATGTATTATTGCGCGC GTTATATGATGCGTGGTTTTGATCATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCAGCCTCCACCAAGGG TCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGT CAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTT CCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGC ACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAAT CTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCAGCGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTT CCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGC CACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGC GGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGGGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATG GCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAA AGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAG CCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGA GAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTG GACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACA CGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA
SEQ ID NO: 82 que codifica PN	86:AGTTACGAACTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGCGCGTATCTCGTGTAGCGG CGATTCTCTTGGTGATTATTATGCTTATTGGTACCAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATAA GGATAATAATCGTCCCTCAGGCATCCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCGACCCTGACC ATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCCAGACTTGGGATATTCTTCCTCATGGTCTTGT GTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTCCTAGGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCGCCC TCCTCTGAGGAGCTTCAAGCCAACAAGGCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGACTTCTACCCGGGAGCCGTGA CAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCTCCAAACAAAGCA ACAACAAGTACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTG CCAGGTCACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCTACAGAATGTTCA

(continuación)

Anticuerpo 8114	Identificador de Sequencia (SEQ ID NO:) o comentarios/detalles
SEQ ID NO: 81 que codifica PN optimizado	87:GAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGAGCCGAGGTGAAAAAGCCCGGTGAGAGCCTGAAGATCAGCTGCAAGG GCAGCGGCTACAGCTTCACCAGCTACTACATCGGCTGGGTGCGGCAGATGCCCGGCAAGGGCCTGGAGTGGA TGGGCATTATCGATCCGTCTGATAGCCATACCACTTATTCTCCGAGCTTTCAGGGCCAGGTGACCATCAGCGCC GACAAGAGCATCAGCACCGCCTACCTGCAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCAGCGACACCGCCATGTACTACTGC GCCCGGTACATGATGAGGGGCTTCGACCACTGGGGTCAGGGCACCCTGGTGACCGTCAGCTCAGCTAGCACC AAGGGCCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCTCCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTG CCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCA CACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGTCCAGCGTGGTGACAGTGCCCAGCAGCAG CCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGGAG CCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGCCCCCCCTGCCCAGCCCCCGAAGCTGCAGGCGGCCCTTCCGTG TTCCTGTTCCCCCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCAGGACCCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTG GACGTGAGCCACGAGGACCCAGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAG ACCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACAGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGAC TGGCTGAACGGCAAAGAATACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCATCGAAAAGACCATCA GCAAGGCCAAGGGCCAGCCACGGGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTTCTCGGGAGGAGATGACCAAGA ACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACG GCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCCAGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCAA GCTGACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCAGCTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCA CAACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCACCCGGCAAG
SEQ ID NO: 82 que codifica PN optimizado	88:AGCTACGAGCTGACCCAGCCCCCCAGCGTGAGCGTGGCCCCAGGCCAGACCGCCAGGATCAGCTGCAGC GGCGACAGCCTGGGCGACTACTACGCCTACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCCGTGCTGGTGATC TACAAGGACAACAACAGGCCCAGCGGCATCCCCGAGAGGTTCAGCGGCAGCAACAGCGGCAACACCGCCACC CTGACAATCAGCGGCACCCAGGCCGAGGACGAGGCCGACTACTACTGCCAGACTTGGGATATTCTTCCTCATG GTCTTGTGTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTGCTGGGTCAGCCTAAGGCTGCCCCCAGCGTGACCCTGT TCCCCCCCAGCAGCGAGGAGCTGCAGGCCAACAAGGCCACCCTGGTGTGCCTGATCAGCGACTTCTACCCAG GCGCCGTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGACAGCAGCCCCGTGAAGGCCGGCGTGGAGACCACCACCCCCAGC AAGCAGAGCAACAACAAGTACGCCGCCAGCAGCTACCTGAGCCTGACCCCCGAGCAGTGGAAGAGCCACAGG TCCTACAGCTGCCAGGTGACCCACGAGGGCAGCACCGTGGAAAAGACCGTGGCCCCAACCGAGTGCAGC
Anticuerpo 8125	Identificador de Sequencia (SEQ ID NO:) o comentarios/detalles
CDRH1	SEQ ID NO:61

(continuación)

Anticuerpo 8125	Identificador de Sequencia (SEQ ID NO:) o comentarios/detalles
CDRH2	SEQ ID NO:77
CDRH3	SEQ ID NO:63
CDRL1	SEQ ID NO:64
CDRL2	SEQ ID NO:65
CDRL3	89:QAWTDSPTGLV
VH	SEQ ID NO:79
VL	90:SYELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDSLGDYYAYWYQQKPGQAPVLVIYKDNNRPSGIPERFSGSNSGNTATLTIS GTQAEDEADYYCQAWTDSPTGLVFGGGTKLTVL
Cadena pesada	SEQ ID NO:81
Cadena liviana	91:SYELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDSLGDYYAYWYQQKPGQAPVLVIYKDNNRPSGIPERFSGSNSGNTATLTIS GTQAEDEADYYCQAWTDSPTGLVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
SEQ ID NO: 79 que codifica PN	SEQ ID NO:83
SEQ ID NO: 90 que codifica PN	92:AGTTACGAACTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGCGCGTATCTCGTGTAGCGG CGATTCTCTTGGTGATTATTATGCTTATTGGTACCAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATAA GGATAATAATCGTCCCTCAGGCATCCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCGACCCTGACC ATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCCAGGCTTGGACTGATTCTCCTACTGGTCTTGT GTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTCCTA
SEQ ID NO: 81 que codifica PN	SEQ ID NO:85

(continuación)

Anticuerpo 8125	Identificador de Sequencia (SEQ ID NO:) o comentarios/detalles
SEQ ID NO: 91 que codifica PN	93:AGTTACGAACTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGCGCGTATCTCGTGTAGCGG CGATTCTCTTGGTGATTATTATGCTTATTGGTACCAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATAA GGATAATAATCGTCCCTCAGGCATCCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCGACCCTGACC ATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCCAGGCTTGGACTGATTCTCCTACTGGTCTTGT GTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTCCTAGGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCGCCC TCCTCTGAGGAGCTTCAAGCCAACAAGGCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGACTTCTACCCGGGAGCCGTGA CAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCTCCAAACAAAGCA ACAACAAGTACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTG CCAGGTCACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCTACAGAATGTTCA
SEQ ID NO: 81 que codifica PN optimizada	SEQ ID NO:87
SEQ ID NO: 91 que codifica PN optimizado	94:AGCTACGAGCTGACCCAGCCCCCCAGCGTGAGCGTGGCCCCAGGCCAGACCGCCAGGATCAGCTGCAGC GGCGACAGCCTGGGCGACTACTACGCCTACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCCGTGCTGGTGATC TACAAGGACAACAACAGGCCCAGCGGCATCCCCGAGAGGTTCAGCGGCAGCAACAGCGGCAACACCGCCACC CTGACAATCAGCGGCACCCAGGCCGAGGACGAGGCCGACTACTACTGCCAGGCTTGGACTGATTCTCCTACTG GTCTTGTGTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTGCTGGGTCAGCCTAAGGCTGCCCCCAGCGTGACCCTGT TCCCCCCCAGCAGCGAGGAGCTGCAGGCCAACAAGGCCACCCTGGTGTGCCTGATCAGCGACTTCTACCCAG GCGCCGTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGACAGCAGCCCCGTGAAGGCCGGCGTGGAGACCACCACCCCCAGC AAGCAGAGCAACAACAAGTACGCCGCCAGCAGCTACCTGAGCCTGACCCCCGAGCAGTGGAAGAGCCACAGG TCCTACAGCTGCCAGGTGACCCACGAGGGCAGCACCGTGGAAAAGACCGTGGCCCCAACCGAGTGCAGC
Anticuerpo 8126	Identificador de Sequencia (SEQ ID NO:) o comentarios/detalles
CDRH1	SEQ ID NO:61
CDRH2	SEQ ID NO:62
CDRH3	SEQ ID NO:63
CDRL1	SEQ ID NO:64
CDRL2	SEQ ID NO:65
CDRL3	SEQ ID NO:89
VH	SEQ ID NO:67

(continuación)

Anticuerpo 8126	**Identificador de Sequencia (SEQ ID NO:) o comentarios/detalles**
VL	SEQ ID NO:90
Cadena pesada	SEQ ID NO:69
Cadena liviana	SEQ ID NO:91
SEQ ID NO: 79 que codifica PN	SEQ ID NO:71
SEQ ID NO: 90 que codifica PN	SEQ ID NO:92
SEQ ID NO: 81 que codifica PN	SEQ ID NO:73
SEQ ID NO: 91 que codifica PN	SEQ ID NO:93
SEQ ID NO: 81 que codifica PN optimizada	SEQ ID NO:75
SEQ ID NO: 91 que codifica PN optimizada	SEQ ID NO:94
Anticuerpo 8127	**Identificador de Sequencia (SEQ ID NO:) o comentarios/detalles**
CDRH1	SEQ ID NO:61
CDRH2	95: IIDPTDSYTVYSPSFQG
CDRH3	SEQ ID NO:63
CDRL1	SEQ ID NO:64
CORL2	SEQ ID NO:65
CDRL3	SEQ ID NO:89
VH	**96:EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYYIGWVRQMPGKGLEWMGIIDPTDSYTVYSPSFQGQVTISADKS ISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARYMMRGFDHWGQGTLVTVSS**
VL	SEQ ID NO:90

(continuación)

Anticuerpo 8127	Identificador de Sequencia (SEQ ID NO:) o comentarios/detalles
Cadena pesada	97:EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYYIGWVRQMPGKGLEWMGIIDPTDSYTVYSPSFQGQVTISADKS ISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARYMMRGFDHWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPP CPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
Cadena liviana	SEQ ID NO:91
SEQ ID NO: 96 que codifica PN	98:GAGGTGCAATTGGTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAGCTGCAAAGG TTCCGGATATTCCTTTACTTCTTATTATATTGGTTGGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATGG GCATTATTGATCCTACTGATTCTTATACTGTTTATTCTCCTTCTTTTCAGGGTCAGGTGACCATTAGCGCGGATAA AAGCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTGAAAGCGAGCGATACGGCCATGTATTATTGCGCGCGTT ATATGATGCGTGGTTTTGATCATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCAGC
SEQ ID NO: 90 que codifica PN	SEQ ID NO:92
SEQ ID NO: 97 que codifica PN	99:GAGGTGCAATTGGTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAGCTGCAAAGG TTCCGGATATTCCTTTACTTCTTATTATATTGGTTGGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATGG GCATTATTGATCCTACTGATTCTTATACTGTTTATTCTCCTTCTTTTCAGGGTCAGGTGACCATTAGCGCGGATAA AAGCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTGAAAGCGAGCGATACGGCCATGTATTATTGCGCGCGTT ATATGATGCGTGGTTTTGATCATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCAGCGCCTCCACCAAGGGT

(continuación)

Anticuerpo 8127	Identificador de Sequencia (SEQ ID NO:) o comentarios/detalles
	CCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTC AAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTC CCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCA CCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATC TTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCAGCGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTC CCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCC ACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCG GGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGGGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGG CAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAA GGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGC CTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAG AACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGG ACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACAC GCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA
SEQ ID NO: 91 que codifica PN	SEQ ID NO:93

(continuación)

Anticuerpo 8127	Identificador de Sequencia (SEQ ID NO:) o comentarios/detalles
SEQ ID NO: 97 que codifica PN optimizado	100:GAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGAGCCGAGGTGAAAAAGCCCGGTGAGAGCCTGAAGATCAGCTGCAAG GGCAGCGGCTACAGCTTCACCAGCTACTACATCGGCTGGGTGCGGCAGATGCCCGGCAAGGGCCTGGAGTGG ATGGGCATTATTGATCCTACTGATTCTTATACTGTTTATTCTCCTTCTTTTCAGGGTCAGGTGACCATCAGCGCC GACAAGAGCATCAGCACCGCCTACCTGCAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCAGCGACACCGCCATGTACTACTGC GCCCGGTACATGATGAGGGGCTTCGACCACTGGGGTCAGGGCACCCTGGTGACCGTCAGCTCAGCTAGCACC AAGGGCCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCTCCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTG CCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCA CACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGTCCAGCGTGGTGACAGTGCCCAGCAGCAG CCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGGAG CCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGCCCCCCCTGCCCAGCCCCCGAAGCTGCAGGCGGCCCTTCCGTG TTCCTGTTCCCCCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCAGGACCCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTG GACGTGAGCCACGAGGACCCAGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAG ACCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACAGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGAC TGGCTGAACGGCAAAGAATACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCATCGAAAAGACCATCA GCAAGGCCAAGGGCCAGCCACGGGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTTCTCGGGAGGAGATGACCAAGA ACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACG GCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCCAGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCAA GCTGACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCAGCTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCA CAACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCACCCGGCAAG
SEQ ID NO: 91 que codifica PN optimizado	SEQ ID NO:94
Anticuerpo 8128	Identificador de Sequencia (SEQ ID NO:) o comentarios/detalles
CDRH1	SEQ ID NO:17
CDRH2	SEQ ID NO:49
CDRH3	SEQ ID NO:19
CDRL1	SEQ ID NO:20
CDRL2	SEQ ID NO:21
CDRL3	101:STWDIEPTYV
VH	SEQ ID NO:51

(continuación)

Anticuerpo 8128	Identificador de Sequencia (SEQ ID NO:) o comentarios/detalles
VL	102:SYELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNIGNSYVHWYQQKPGQAPVLVIYKDNDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTIS GTQAEDEADYYCSTWDIEPTYVFGGGTKLTVL
Cadena pesada	SEQ ID NO:53
Cadena liviana	103:SYELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNIGNSYVHWYQQKPGQAPVLVIYKDNDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTIS GTQAEDEADYYCSTWDIEPTYVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKAD SSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
SEQ ID NO: 51 que codifica PN	SEQ ID NO:55
SEQ ID NO: 102 que codifica PN	104:AGTTACGAACTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGCGCGTATCTCGTGTAGCG GCGATAATATTGGTAATTCTTATGTTCATTGGTACCAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATA AGGATAATGATCGTCCCTCAGGCATCCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCGACCCTGAC CATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCTCTACTTGGGATATTGAGCCTACTTATGTGT TTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTCCTA
SEQ ID NO: 53 que codifica PN	SEQ ID NO:57
SEQ ID NO: 103 que codifica PN	105:AGTTACGAACTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGCGCGTATCTCGTGTAGCG GCGATAATATTGGTAATTCTTATGTTCATTGGTACCAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATA AGGATAATGATCGTCCCTCAGGCATCCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCGACCCTGAC CATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCTCTACTTGGGATATTGAGCCTACTTATGTGT TTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTCCTAGGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCGCCCTC CTCTGAGGAGCTTCAAGCCAACAAGGCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGACTTCTACCCGGGAGCCGTGACA GTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCTCCAAACAAAGCAAC AACAAGTACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTGCC AGGTCACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCTACAGAATGTTCA
SEQ ID NO: 53 que codifica PN optimizado	SEQ ID NO:59

(continuación)

Anticuerpo 8128	Identificador de secuencia (SEQ ID NO:) o comentarios/detalles
SEQ ID NO: 103 que codifica PN modificado	106:AGCTACGAGCTGACCCAGCCCCCCAGCGTGAGCGTGGCCCCAGGCCAGACCGCCAGGATCAGCTGCAGC GGCGACAATATCGGCAACAGCTACGTGCACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCCGTGCTGGTGATC TACAAGGACAACGACAGGCCCAGCGGCATCCCCGAGAGGTTCAGCGGCAGCAACTCCGGCAACACCGCCACC CTGACAATCAGCGGCACCCAGGCCGAGGACGAGGCCGACTACTACTGCTCTACTTGGGATATTGAGCCTACTT ATGTGTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTGCTGGGCCAGCCTAAGGCTGCCCCCAGCGTGACCCTGTTCC CCCCCAGCAGCGAGGAGCTGCAGGCCAACAAGGCCACCCTGGTGTGCCTGATCAGCGACTTCTACCCAGGCG CCGTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGACAGCAGCCCCGTGAAGGCCGGCGTGGAGACCACCACCCCCAGCAAG CAGAGCAACAACAAGTACGCCGCCAGCAGCTACCTGAGCCTGACCCCCGAGCAGTGGAAGAGCCACAGGTCC TACAGCTGCCAGGTGACCCACGAGGGCAGCACCGTGGAAAAGACCGTGGCCCCAACCGAGTGCAGC
Anticuerpo 8129	Identificador de secuencia (SEQ ID NO:) o comentarios/detalles -
CDRH1	SEQ ID NO:17
CDRH2	107: IIDPQDSYTEYSPSFQG
CDRH3	SEQ ID NO:19
CDRL11	SEQ ID NO:20
CDRL2	SEQ ID NO:21
CDRL3	SEQ ID NO:22
VH	108:EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYISWVRQMPGKGLEWMGIIDPQDSYTEYSPSFQGQVTISADKS ISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARYEYGGFDIWGQGTLVTVSS
VL	SEQ ID NO:24
Cadena pesada	109:EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYISWVRQMPGKGLEWMGIIDPQDSYTEYSPSFQGQVTISADKS ISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARYEYGGFDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPC PAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
Cadena liviana	SEQ ID NO:26
que codifica PN	110:GAGGTGCAATTGGTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAGCTGCAAAG

(continuación)

Anticuerpo 8129	Identificador de Sequencia (SEQ ID NO:) o comentarios/detalles
SEQ ID NO:108	GTTCCGGATATTCCTTTACTAATTATATTTCTTGGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATGGGC ATTATTGATCCTCAGGATTCTTATACTGAGTATTCTCCTTCTTTTCAGGGTCAGGTCACCATTAGCGCGGATAAAA GCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTGAAAGCGAGCGATACGGCCATGTATTATTGCGCGCGTTAT GAGTATGGTGGTTTTGATATTTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA
SEQ ID NO: 24 que codifica PN	SEQ ID NO:28
SEQ ID NO: 109 que codifica PN	111:GAGGTGCAATTGGTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAGCTGCAAAG GTTCCGGATATTCCTTTACTAATTATATTTCTTGGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATGGGC ATTATTGATCCTCAGGATTCTTATACTGAGTATTCTCCTTCTTTTCAGGGTCAGGTCACCATTAGCGCGGATAAAA GCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTGAAAGCGAGCGATACGGCCATGTATTATTGCGCGCGTTAT GAGTATGGTGGTTTTGATATTTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCAGCCTCCACCAAGGGTCCAT CGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG ACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGG CTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCA GACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTG ACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCAGCGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCC AAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAA GACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAG GAGCAGTACAACAGCACGTACCGGGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAG GAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGC AGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGA CCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACA ACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAA GAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAG AAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA
SEQ ID NO: 26 que codifica PN	SEQ ID NO:30

ES 2 541 142 T3

(continuación)

Anticuerpo 8129	Identificador de Sequencia (SEQ ID NO:) o comentarios/detalles
SEQ ID NO: 109 que codifica PN optimizada	112:GAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGAGCCGAGGTGAAAAAGCCCGGTGAGAGCCTGAAGATCAGCTGCAAG GGCAGCGGCTACAGCTTCACCAACTACATCAGCTGGGTGCGGCAGATGCCCGGCAAGGGCCTGGAGTGGATG GGCATCATCGACCCCCAGGACAGCTACACCGAGTACAGCCCCAGCTTCCAGGGCCAGGTGACCATCAGCGCC GACAAGAGCATCAGCACCGCCTACCTGCAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCAGCGACACCGCCATGTACTACTGC GCCAGATACGAGTACGGCGGCTTCGACATCTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTCAGCTCAGCTAGCACC AAGGGCCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCTCCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTG CCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCA CACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGTCCAGCGTGGTGACAGTGCCCAGCAGCAG CCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGGAG CCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGCCCCCCCTGCCCAGCCCCCGAAGCTGCAGGCGGCCCTTCCGTG TTCCTGTTCCCCCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCAGGACCCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTG GACGTGAGCCACGAGGACCCAGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAG ACCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACAGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGAC TGGCTGAACGGCAAAGAATACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCATCGAAAAGACCATCA GCAAGGCCAAGGGCCAGCCACGGGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTTCTCGGGAGGAGATGACCAAGA ACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACG GCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCCAGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCAA GCTGACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCAGCTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCA CAACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCACCCGGCAAG
SEQ ID NO: 26 que codifica PN optimizada	SEQ ID NO:32
Anticuerpo 8130	Identificador de Sequencia (SEQ ID NO:) o comentarios/detalles
CDRH1	SEQ ID NO:17
CDRH2	SEQ ID NO:107
CDRH3	SEQ ID NO:19
CDRL1	SEQ ID NO:20
CDRL2	SEQ ID NO:21
CDRL3	SEQ ID NO:101
VH	SEQ ID NO:108

(continuación)

Anticuerpo 8130	Identificador de Sequencia (SEQ ID NO:) o comentarios/detalles
VL	SEQ ID NO:102
Cadena pesada	SEQ ID NO:109
Cadena liviana	SEQ ID NO:103
SEQ ID NO: 108 que codifica PN	SEQ ID NO:110
SEQ ID NO: 102 que codifica PN	SEQ ID NO:104
SEQ ID NO: 109 que codifica PN	SEQ ID NO:111
SEQ ID NO: 103 que codifica PN	SEQ ID NO:105
SEQ ID NO: 109 que codifica PN optimizado	SEQ ID NO:112
SEQ ID NO: 103 que codifica PN optimizado	SEQ ID NO:106
Anticuerpo 8131	Identificador de Sequencia (SEQ ID NO:) o comentarios/detalles
CDRH1	SEQ ID NO:17
CDRH2	113: IIDPEDSHTEYSPSFQG
CDRH3	SEQ ID NO:19
CDRL1	SEQ ID NO:20
CDRL2	SEQ ID NO:21
CDRL3	SEQ ID NO:22
VH	114:EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYISWVRQMPGKGLEWMGIIDPEDSHTEYSPSFQGQVTISADKS ISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARYEYGGFDIWGQGTLVTVSS
VL	SEQ ID NO:24

(continuación)

Anticuerpo 8131	Identificador de Sequencia (SEQ ID NO:) o comentarios/detalles
Cadena pesada	115:EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYISWVRQMPGKGLEWMGIIDPEDSHTEYSPSFQGQVTISADKS ISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARYEYGGFDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPC PAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
Cadena liviana	SEQ ID NO:26
SEQ ID NO: 114 que codifica PN	116:GAGGTGCAATTGGTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAGCTGCAAAG GTTCCGGATATTCCTTTACTAATTATATTTCTTGGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATGGGC ATTATTGATCCTGAGGATTCTCATACTGAGTATTCTCCTTCTTTTCAGGGTCAGGTGACCATTAGCGCGGATAAA AGCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTGAAAGCGAGCGATACGGCCATGTATTATTGCGCGCGTTA TGAGTATGGTGGTTTTGATATTTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA
SEQ ID NO: 24 que codifica PN	SEQ ID NO:28

ES 2 541 142 T3

(continuación)

Anticuerpo 8131	Identificador de Sequencia (SEQ ID NO:) o comentarios/detalles
SEQ ID NO:115 que codifica PN	117:GAGGTGCAATTGGTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAGCTGCAAAG GTTCCGGATATTCCTTTACTAATTATATTTCTTGGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATGGGC ATTATTGATCCTGAGGATTCTCATACTGAGTATTCTCCTTCTTTTCAGGGTCAGGTGACCATTAGCGCGGATAAA AGCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTGAAAGCGAGCGATACGGCCATGTATTATTGCGCGCGTTA TGAGTATGGTGGTTTTGATATTTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCAGCCTCCACCAAGGGTCCA TCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAG GACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCG GCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCC AGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGT GACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCAGCGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCC CAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGA AGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGA GGAGCAGTACAACAGCACGTACCGGGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAA GGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGG CAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTG ACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAAC AACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACA AGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCA GAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA
SEQ ID NO: 26 que codifica PN	SEQ ID NO:30

(continuación)

Anticuerpo 8131	Identificador de Sequencia (SEQ ID NO:) o comentarios/detalles
SEQ ID NO: 115 que codifica PN optimizado	118:GAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGAGCCGAGGTGAAAAAGCCCGGTGAGAGCCTGAAGATCAGCTGCAAG GGCAGCGGCTACAGCTTCACCAACTACATCAGCTGGGTGCGGCAGATGCCCGGCAAGGGCCTGGAGTGGATG GGCATCATCGACCCCGAGGACAGCCATACCGAGTACAGCCCCAGCTTCCAGGGCCAGGTGACCATCAGCGCC GACAAGAGCATCAGCACCGCCTACCTGCAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCAGCGACACCGCCATGTACTACTGC GCCAGATACGAGTACGGCGGCTTCGACATCTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTCAGCTCAGCTAGCACC AAGGGCCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCTCCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTG CCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCA CACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGTCCAGCGTGGTGACAGTGCCCAGCAGCAG CCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGGAG CCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGCCCCCCCTGCCCAGCCCCCGAAGCTGCAGGCGGCCCTTCCGTG TTCCTGTTCCCCCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCAGGACCCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTG GACGTGAGCCACGAGGACCCAGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAG ACCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACAGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGAC TGGCTGAACGGCAAAGAATACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCATCGAAAAGACCATCA GCAAGGCCAAGGGCCAGCCACGGGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTTCTCGGGAGGAGATGACCAAGA ACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACG GCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCCAGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCAA GCTGACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCAGCTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCA CAACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCACCCGGCAAG
SEQ ID NO: 26 que codifica PN optimizado	SEQ ID NO:32
Anticuerpo 8132	Identificador de Sequencia (SEQ ID NO:) o comentarios/detalles
CDRH1	SEQ ID NO:17
CDRH2	SEQ ID NO:113
CDRH3	SEQ ID NO:19
CDRL1	SEQ ID NO:20
CDRL2	SEQ ID NO:21
CDRL3	SEQ ID NO:101
VH	SEQ ID NO:114

(continuación)

Anticuerpo 8132	Identificador de Sequencia (SEQ ID NO:) o comentarios/detalles
VL	SEQ ID NO:102
Cadena pesada	SEQ ID NO:115
Cadena liviana	SEQ ID NO:103
SEQ ID NO: 114 que codifica PN	SEQ ID NO:116
SEQ ID NO: 102 que codifica PN	SEQ ID NO:104
SEQ ID NO: 115 que codifica PN	SEQ ID NO:117
SEQ ID NO: 103 que codifica PN	SEQ ID NO:105
SEQ ID NO: 115 que codifica PN optimizada	SEQ ID NO:118
SEQ ID NO: 115 que codifica PN optimizada	SEQ ID NO:106
Anticuerpo 8091	Identificador de Sequencia (SEQ ID NO:) o comentarios/detalles
CDRH1	SEQ ID NO:1
CDRH2	119: NIGPFFGIANYAQKFQG
CDRH3	SEQ ID NO:3
CDRL1	SEQ ID NO:4
CDRL2	SEQ ID NO:5
CDRL3	120:QTYDDGSTAEV
VH	121:QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGNIGPFFGIANYAQKFQGRVTITAD ESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDTPYFDYWGQGTLVTVSS
VL	122:DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDSIPNYYVYWYQQKPGQAPVLVIYDDSNRPSGIPERFSGSNSGNTATLTIS GTQAEDEADYYCQTYDDGSTAEVFGGGTKLTVL

(continuación)

Anticuerpo 8091	Identificador de Sequencia (SEQ ID NO:) o comentarios/detalles
Cadena pesada	123:QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGNIGPFFGIANYAQKFQGRVTITAD ESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDTPYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCP APPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTV VHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
Cadena liviana	124:DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDSIPNYYVYWYQQKPGQAPVLVIYDDSNRPSGIPERFSGSNSGNTATLTIS GTQAEDEADYYCQTYDDGSTAEVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKA DSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
SEQ ID NO: 121 que codifica PN	125:CAGGTGCAATTGGTTCAGTCTGGCGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCAGCAGCGTGAAAGTGAGCTGCAAAG CCTCCGGAGGCACTTTTTCTTCTTATGCCATTTCTTGGGTGCGCCAAGCCCCTGGGCAGGGTCTCGAGTGGAT GGGCAATATCGGTCCGTTTTTTGGCATTGCGAATTACGCGCAGAAGTTTCAGGGCCGGGTGACCATTACCGCG GATGAAAGCACCAGCACCGCGTATATGGAACTGAGCAGCCTGCGTAGCGAAGATACGGCCGTGTATTATTGCG CGCGTGATACTCCTTATTTTGATTATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA
SEQ ID NO: 122 que codifica PN	126:GATATCGAACTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGCGCGTATCTCGTGTAGCG GCGATTCTATTCCTAATTATTATGTTTATTGGTACCAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATG ATGATTCTAATCGTCCCTCAGGCATCCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCGACCCTGAC CATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCCAGACTTATGATGATGGTTCTACTGCTGAGG TGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTTCTT

(continuación)

Anticuerpo 8091	Identificador de Sequencia (SEQ ID NO:) o comentarios/detalles
SEQ ID NO: 123 que codifica PN	127:CAGGTGCAATTGGTTCAGTCTGGCGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCAGCAGCGTGAAAGTGAGCTGCAAAG CCTCCGGAGGCACTTTTTCTTCTTATGCCATTTCTTGGGTGCGCCAAGCCCCTGGGCAGGGTCTCGAGTGGAT GGGCAATATCGGTCCGTTTTTTTGGCATTGCGAATTACGCGCAGAAGTTTCAGGGCCGGGTGACCATTACCGCG GATGAAAGCACCAGCACCGCGTATATGGAACTGAGCAGCCTGCGTAGCGAAGATACGGCCGTGTATTATTGCG CGCGTGATACTCCTTATTTTGATTATTTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCAGCTTCCACCAAGGGC CCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCCTGCAGCAGAAGCACCAGCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTG AAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGAGCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTC CCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGCAGCAACTTCGGC ACCCAGACCTACACCTGCAACGTGGACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGACCGTGGAGCGGAAG TGCTGCGTGGAGTGCCCCCCCCTGCCCTGCCCCTCCTGTGGCCGGACCCTCCGTGTTCCTGTTCCCCCCCAAG CCCAAGGACACCCTGATGATCAGCCGGACCCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAGGAC CCCGAGGTGCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCCGGGAGGAA CAGTTCAACAGCACCTTCCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGGTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAAT ACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCTGCCCCCATCGAGAAAACCATCAGCAAGACAAAGGGCCAGCC CAGGGAACCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCCAGCCGGGAGGAAATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTG TCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTA CAAGACCACCCCCCCCATGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACAGTGGACAAGAGC CGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCAGCTGCATGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAG AGCCTGAGCCTGTCCCCCGGCAAA
SEQ ID NO: 124 que codifica PN	128:GATATCGAACTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGCGCGTATCTCGTGTAGCG GCGATTCTATTCCTAATTATTATGTTTATTGGTACCAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATG ATGATTCTAATCGTCCCTCAGGCATCCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCGACCCTGAC CATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCCAGACTTATGATGGTTCTACTGCTGAGG TGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTTCTTGGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCGCC CTCCTCTGAGGAGCTTCAAGCCAACAAGGCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGACTTCTACCCGGGAGCCGTG ACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCTCCAAACAAAGC AACAACAAGTACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCT GCCAGGTCACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCTACAGAATGTTCA

(continuación)

Anticuerpo 8091	Identificador de Secuencia (SEQ ID NO:) o comentarios/detalles
SEQ ID NO : 123 que codifica PN optimizado	129:CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCCGGCGCCGAGGTGAAGAAGCCCGGCTCCTCCGTGAAGGTGTCCTGCAAG GCCTCCGGCGGCACCTTCTCCTCCTACGCCATCTCCTGGGTGCGGCAGGCCCCCGGCCAGGGCCTGGAGTGG ATGGGCAACATCGGCCCCTTCTTCGGCATCGCCAACTACGCCCAGAAGTTCCAGGGCCGGGTGACCATCACCG CCGACGAGTCCACCTCCACCGCCTACATGGAGCTGTCCTCCCTGCGGTCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTG CGCCCGGGACACCCCCTACTTCGACTACTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGTCCTCCGCCTCCACCAA GGGCCCCTCCGTGTTCCCCCTGGCCCCCTGCTCCCGGTCCACCTCCGAGTCCACCGCCGCCCTGGGCTGCCT GGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAACTCCGGCGCCCTGACCTCCGGCGTGCACAC CTTCCCCGCCGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCCTCCGTGGTGACCGTGCCCTCCTCCAACTTC GGCACCCAGACCTACACCTGCAACGTGGACCACAAGCCCTCCAACACCAAGGTGGACAAGACCGTGGAGCGG AAGTGCTGCGTGGAGTGCCCCCCCTGCCCCGCCCCCCCCGTGGCCGGCCCCTCCGTGTTCCTGTTCCCCCCC AAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGTCCCACGAG GACCCCGAGGTGCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCCGGGAG GAGCAGTTCAACTCCACCTTCCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGGTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAG GAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCCGCCCCCATCGAGAAGACCATCTCCAAGACCAAGGGC CAGCCCCGGGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCCTCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTG ACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCTCCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGTCCAACGGCCAGCCCGAGAAC AACTACAAGACCACCCCCCCCATGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTGTACTCCAAGCTGACCGTGGACAA GTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCA GAAGTCCCTGTCCCTGTCCCCCGGCAAG
SEQ ID NO : 124 que codifica PN optimizado	130:GACATCGAGCTGACCCAGCCCCCCTCCGTGTCCGTGGCCCCCGGCCAGACCGCCCGGATCTCCTGCTCC GGCGACTCCATCCCCAACTACTACGTGTACTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCCGTGCTGGTGATCT ACGACGACTCCAACCGGCCCTCCGGCATCCCCGAGCGGTTCTCCGGCTCCAACTCCGGCAACACCGCCACCC TGACCATCTCCGGCACCCAGGCCGAGGACGAGGCCGACTACTACTGCCAGACCTACGACGACGGCTCCACCG CCGAGGTGTTCGGCGGCGGCACCAAGCTGACCGTGCTGGGCCAGCCTAAGGCTGCCCCCAGCGTGACCCTGT TCCCCCCCAGCAGCGAGGAGCTGCAGGCCAACAAGGCCACCCTGGTGTGCCTGATCAGCGACTTCTACCCAG GCGCCGTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGACAGCAGCCCCGTGAAGGCCGGCGTGGAGACCACCACCCCCAGC AAGCAGAGCAACAACAAGTACGCCGCCAGCAGCTACCTGAGCCTGACCCCCGAGCAGTGGAAGAGCCACAGG TCCTACAGCTGCCAGGTGACCCACGAGGGCAGCACCGTGGAAAAGACCGTGGCCCCAACCGAGTGCAGC
Anticuerpo 6525	Identificador de Secuencia (SEQ ID NO:) o comentarios/detalles
CDRH1	131: SYWIS

(continuación)

Anticuerpo 6525	Identificador de Sequencia (SEQ ID NO:) o comentarios/detalles
CDRH2	132: IIDPDDSKTNYSPSFQG
CDRH3	133:RSYYPMDY
CDRL1	134:TGTSSDWGVYNFVS
CDRL2	135: YVDNRPS
CDRL3	136:QSFDGFGIDMV
VH	137:QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWISWVRQMPGKGLEWMGIIDPDDSKTNYSPSFQGQVTISAD KSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARRSYYPMDYWGQGTLVTVSS
VL	138:DIALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVVGVYNFVSWYQQHPGKAPKLMIYYVDNRPSGVSNRFSGSKSGNTA SLTISGLQAEDEADYYCQSFDGFGIDMVFGGGTKLTVL
Cadena pesada	139:QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWISWVRQMPGKGLEWMGIIDPDDSKTNYSPSFQGQVTISAD KSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARRSYYPMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSX (X puede ser C, EF o CEF)
Cadena liviana	140:DIALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVVGVYNFVSWYQQHPGKAPKLMIYYVDNRPSGVSNRFSGSKSGNTA SLTISGLQAEDEADYYCQSFDGFGIDMVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTV AWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEX (X puede ser CS o A)
SEQ ID NO 137 que codifica PN	141:CAGGTGCAATTGGTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAGCTGCAAAG GTTCCGGATATTCCTTTACTTCTTATTGGATTTCTTGGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATG GGCATTATCGATCCGGATGATAGCAAGACCAATTATTCTCCGAGCTTTCAGGGCCAGGTGACCATTAGCGCGGA TAAAAGCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTGAAAGCGAGCGATACGGCCATGTATTATTGCGCGC GTCGTTCTTATTATCCTATGGATTATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA
SEQ ID NO 138 que codifica PN	142:GATATCGCACTGACCCAGCCAGCTTCAGTGAGCGGCTCACCAGGTCAGAGCATTACCATCTCGTGTACGG GTACTAGCAGCGATGTTGTTGGTGTTTATAATTTTGTGTCTTGGTACCAGCAGCATCCCGGGAAGGCGCCGAAA CTTATGATTTATTATGTTGATAATCGTCCCTCAGGCGTGAGCAACCGTTTTAGCGGATCCAAAAGCGGCAACACC GCGAGCCTGACCATTAGCGGCCTGCAAGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCCAGTCTTTTGATGGTTTTGG TATTGATATGGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTTCTT

(continuación)

Anticuerpo 6525	Identificador de Sequencia (SEQ ID NO:) o comentarios/detalles
SEQ ID NO: 139 que codifica PN	143:CAGGTGCAATTGGTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAGCTGCAAAG GTTCCGGATATTCCTTTACTTCTTATTGGATTTCTTGGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATG GGCATTATCGATCCGGATGATAGCAAGACCAATTATTCTCCGAGCTTTCAGGGCCAGGTGACCATTAGCGCGGA TAAAAGCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTGAAAGCGAGCGATACGGCCATGTATTATTGCGCGC GTCGTTCTTATTATCCTATGGATTATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCAGCGTCGACCAAAGGT CCAAGCGTGTTTCCGCTGGCTCCGAGCAGCAAAAGCACCAGCGGCGGCACGGCTGCCCTGGGCTGCCTGGTT AAAGATTATTTCCCGGAACCAGTCACCGTGAGCTGGAACAGCGGGGCGCTGACCAGCGGCGTGCATACCTTTC CGGCGGTGCTGCAAAGCAGCGGCCTGTATAGCCTGAGCAGCGTTGTGACCGTGCCGAGCAGCAGCTTAGGCA CTCAGACCTATATTTGCAACGTGAACCATAAACCGAGCAACACCAAAGTGGATAAAAAAGTGGAACCGAAAAGC X (X puede ser TGC, GAATTC o TGCGAATTC)
SEQ ID NO: 140 que codifica PN	144:GATATCGCACTGACCCAGCCAGCTTCAGTGAGCGGCTCACCAGGTCAGAGCATTACCATCTCGTGTACGG GTACTAGCAGCGATGTTGTTGGTGTTTATAATTTTGTGTCTTGGTACCAGCAGCATCCCGGGAAGGCGCCGAAA CTTATGATTTATTATGTTGATAATCGTCCCTCAGGCGTGAGCAACCGTTTTAGCGGATCCAAAAGCGGCAACACC GCGAGCCTGACCATTAGCGGCCTGCAAGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCCAGTCTTTTGATGGTTTTGG TATTGATATGGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTTCTTGGCCAGCCGAAAGCCGCACCGAGTGTGACG CTGTTTCCGCCGAGCAGCGAAGAATTGCAGGCGAACAAAGCGACCCTGGTGTGCCTGATTAGCGACTTTTATC CGGGAGCCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCC TCCAAACAAAGCAACAACAAGTACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACA GAAGCTACAGCTGCCAGGTCACGCATGAGGGGAGCACCGTGGAAAAAACCGTTGCGCCGACTGAGX (X puede ser TGCAGC o GCC)
Anticuerpo 6756	Identificador de Sequencia (SEQ ID NO:) o comentarios/detalles
CDRH1	145: SYWIA
CDRH2	146: IIYPGDSDTNYSPSFQG
CDRH3	147:SKYGSFDY
CDRL1	148:TGTSSDVGGYNYVS
CDRL2	149: NVNSRPS
CDRL3	150:QSYDDGQDNEV

(continuación)

Anticuerpo 6756	Identificador de Sequencia (SEQ ID NO:) o comentarios/detalles
VH	151:QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIAWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTNYSPSFQGQVTISAD KSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARSKYGSFDYWGQGTLVTVSS
VL	152:DIALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYNVNSRPSGVSNRFSGSKSGNTAS LTISGLQAEDEADYYCQSYDDGQDNEVFGGGTKLTVL
Cadena pesada	153:QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIAWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTNYSPSFQGQVTISAD KSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARSKYGSFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSX (X puede ser C, EF or CEF)
Cadena liviana	154:DIALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYNVNSRPSGVSNRFSGSKSGNTAS LTISGLQAEDEADYYCQSYDDGQDNEVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTV AWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEX (X puede ser CS o A)
SEQ ID NO: 151que codifica PN	155:CAGGTGCAATTGGTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAGCTGCAAAG GTTCCGGATATTCCTTTACTTCTTATTGGATTGCTTGGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATG GGCATTATCTATCCGGGTGATAGCGATACCAATTATTCTCCGAGCTTTCAGGGCCAGGTGACCATTAGCGCGGA TAAAAGCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTGAAAGCGAGCGATACGGCCATGTATTATTGCGCGC GTTCTAAGTATGGTTCTTTTGATTATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA
SEQ ID NO: 152 que codifica PN	156:GATATCGCACTGACCCAGCCAGCTTCAGTGAGCGGCTCACCAGGTCAGAGCATTACCATCTCGTGTACGG GTACTAGCAGCGATGTTGGTGGTTATAATTATGTGTCTTGGTACCAGCAGCATCCCGGGAAGGCGCCGAAACTT ATGATTTATAATGTTAATTCTCGTCCCTCAGGCGTGAGCAACCGTTTTAGCGGATCCAAAAGCGGCAACACCGC GAGCCTGACCATTAGCGGCCTGCAAGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCCAGTCTTATGATGATGGTCAG GATAATGAGGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTTCTT

(continuación)

Anticuerpo 6756	Identificador de Sequencia (SEQ ID NO:) o comentarios/detalles
SEQ ID NO: 153 que codifica PN	157:CAGGTGCAATTGGTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAGCTGCAAAG GTTCCGGATATTCCTTTACTTCTTATTGGATTGCTTGGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATG GGCATTATCTATCCGGGTGATAGCGATACCAATTATTCTCCGAGCTTTCAGGGCCAGGTGACCATTAGCGCGGA TAAAAGCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTGAAAGCGAGCGATACGGCCATGTATTATTGCGCGC GTTCTAAGTATGGTTCTTTTGATTATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCAGCGTCGACCAAAGGT CCAAGCGTGTTTCCGCTGGCTCCGAGCAGCAAAAGCACCAGCGGCGGCACGGCTGCCCTGGGCTGCCTGGTT AAAGATTATTTCCCGGAACCAGTCACCGTGAGCTGGAACAGCGGGGCGCTGACCAGCGGCGTGCATACCTTTC CGGCGGTGCTGCAAAGCAGCGGCCTGTATAGCCTGAGCAGCGTTGTGACCGTGCCGAGCAGCAGCTTAGGCA CTCAGACCTATATTTGCAACGTGAACCATAAACCGAGCAACACCAAAGTGGATAAAAAAGTGGAACCGAAAAGC X (X puede ser TGC, GAATTC o TGGGAATTC)
SEQ ID NO: 154 que codifica PN	158:GATATCGCACTGACCCAGCCAGCTTCAGTGAGCGGCTCACCAGGTCAGAGCATTACCATCTCGTGTACGG GTACTAGCAGCGATGTTGGTGGTTATAATTATGTGTCTTGGTACCAGCAGCATCCCGGGAAGGCGCCGAAACTT ATGATTTATAATGTTAATTCTCGTCCCTCAGGCGTGAGCAACCGTTTTAGCGGATCCAAAAGCGGCAACACCGC GAGCCTGACCATTAGCGGCCTGCAAGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCCAGTCTTATGATGATGGTCAG GATAATGAGGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTTCTTGGCCAGCCGAAAGCCGCACCGAGTGTGACGC TGTTTCCGCCGAGCAGCGAAGAATTGCAGGCGAACAAAGCGACCCTGGTGTGCCTGATTAGCGACTTTTATCC GGGAGCCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCT CCAAACAAAGCAACAACAAGTACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAG AAGCTACAGCTGCCAGGTCACGCATGAGGGGAGCACCGTGGAAAAAACCGTTGCGCCGACTGAGX (X puede ser TGCAGC o GCC)
Anticuerpo 6757	Identificador de Sequencia (SEQ ID NO:) o comentarios/detalles
CDRH1	159: SYAMH
CDRH2	160: AISSSGSSTYYADSVKG
CDRH3	161:ESWFLDL
CDRL1	162:RASQSISNWLA
CDRL2	163: LASSLQS
CDRL3	164:QQYYDFSDT
VH	165:QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYAMHWVRQAPGKGLEWVSAISSSGSSTYYADSVKGRFTISRD NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARESWFLDLWGQGTLVTVSS

(continuación)

Anticuerpo 6757	Identificador de Sequencia (SEQ ID NO:) o comentarios/detalles
VL	166:DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYLASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFAVYYCQQYYDFSDTFGQGTKVEIK
Cadena pesada	167:QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYAMHWVRQAPGKGLEWVSAISSSGSSTYYADSVKGRFTISRD NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARESWFLDLWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSX (X puede ser C, EF o CEF)
Cadena liviana	168:DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYLASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFAVYYCQQYYDFSDTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEX (X puede ser C o A)
SEQ ID NO: 165 que codifica PN	169:CAGGTGCAATTGGTGGAAAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAACCGGGCGGCAGCCTGCGTCTGAGCTGCGC GGCCTCCGGATTTACCTTTACTTCTTATGCTATGCATTGGGTGCGCCAAGCCCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGG GTGAGCGCTATCTCTTCTTCTGGTAGCTCTACCTATTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGTTTTACCATTTCACGT GATAATTCGAAAAACACCCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCGGAAGATACGGCCGTGTATTATTGCGC GCGTGAGTCTTGGTTTCTTGATCTTTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA
SEQ ID NO: 166 que codifica PN	170:GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGTCTAGCCTGAGCGCGAGCGTGGGTGATCGTGTGACCATTACCTGCA GAGCGAGCCAGTCTATTTCTAATTGGCTGGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGTAAAGCACCGAAACTATTAATT TATCTTGCTTCTTCTTTGCAAAGCGGGGTCCCGTCCCGTTTTAGCGGCTCTGGATCCGGCACTGATTTTACCCT GACCATTAGCAGCCTGCAACCTGAAGACTTTGCGGTTTATTATTGCCAGCAGTATTATGATTTTTCTGATACCTTT GGCCAGGGTACGAAAGTTGAAATTAAA
SEQ ID NO: 167 que codifica PN	171:CAGGTGCAATTGGTGGAAAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAACCGGGCGGCAGCCTGCGTCTGAGCTGCGC GGCCTCCGGATTTACCTTTACTTCTTATGCTATGCATTGGGTGCGCCAAGCCCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGG GTGAGCGCTATCTCTTCTTCTGGTAGCTCTACCTATTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGTTTTACCATTTCACGT GATAATTCGAAAAACACCCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCGGAAGATACGGCCGTGTATTATTGCGC GCGTGAGTCTTGGTTTCTTGATCTTTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCAGCGTCGACCAAAGGT CCAAGCGTGTTTCCGCTGGCTCCGAGCAGCAAAAGCACCAGCGGCGGCACGGCTGCCCTGGGCTGCCTGGTT AAAGATTATTTCCCGGAACCAGTCACCGTGAGCTGGAACAGCGGGGCGCTGACCAGCGGCGTGCATACCTTTC CGGCGGTGCTGCAAAGCAGCGGCCTGTATAGCCTGAGCAGCGTTGTGACCGTGCCGAGCAGCAGCTTAGGCA CTCAGACCTATATTTGCAACGTGAACCATAAACCGAGCAACACCAAAGTGGATAAAAAAGTGGAACCGAAAAGC X (X puede ser TGC, GAATTC o TGCAATTC)

(continuación)

Anticuerpo 6757	Identificador de Sequencia (SEQ ID NO:) o comentarios/detalles
SEQ ID NO: 168 que codifica PN	172:GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGTCTAGCCTGAGCGCGAGCGTGGGTGATCGTGTGACCATTACCTGCA GAGCGAGCCAGTCTATTTCTAATTGGCTGGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGTAAAGCACCGAAACTATTAATT TATCTTGCTTCTTCTTTGCAAAGCGGGGTCCCGTCCCGTTTTAGCGGCTCTGGATCCGGCACTGATTTTACCCT GACCATTAGCAGCCTGCAACCTGAAGACTTTGCGGTTTATTATTGCCAGCAGTATTATGATTTTTCTGATACCTTT GGCCAGGGTACGAAAGTTGAAATTAAACGTACGGTGGCTGCTCCGAGCGTGTTTATTTTTCCGCCGAGCGATGA ACAACTGAAAAGCGGCACGGCGAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAACTTTTATCCGCGTGAAGCGAAAGTTCAG TGGAAAGTAGACAACGCGCTGCAAAGCGGCAACAGCCAGGAAAGCGTGACCGAACAGGATAGCAAAGATAGCA CCTATTCTCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAAAGCGGATTATGAAAAACATAAAGTGTATGCGTGCGAAGTG ACCCATCAAGGTCTGAGCAGCCCGGTGACTAAATCTTTTAATCGTGGCGAGX (X puede ser TGC o GCC)
Anticuerpo 6763	Identificador de Sequencia (SEQ ID NO:) o comentarios/detalles
CDRH1	173: NYGMH
CDRH2	174: VSYAGSFTNYADSVKG
CDRH3	175:SWLFGYPDIFDY
CDRL1	176:TGTSSDVGGYNYVS
CDRL2	177: DVNNRPS
CDRL3	178:SSYDKFQTV
VH	179:QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPGKGLEWVSVSYAGSFTNYADSVKGRFTISRD NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSWLFGYPDIFDYWGQGTLVTVSS
VL	180:DIALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVNNRPSGVSNRFSGSKSGNTA SLTISGLQAEDEADYYCSSYDKFQTVFGGGTKLTVL
Cadena pesada	181:QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPGKGLEWVSVSYAGSFTNYADSVKGRFTISRD NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSWLFGYPDIFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSX (X puede ser C, EF o CEF)
Cadena liviana	182:DIALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVNNRPSGVSNRFSGSKSGNTA SLTISGLQAEDEADYYCSSYDKFQTVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAW KADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEX (X puede ser CS o A)

(continuación)

Anticuerpo 6763	Identificador de Sequencia (SEQ ID NO:) o comentarios/detalles
SEQ ID NO: 179 que codifica PN	183:CAGGTGCAATTGGTGGAAAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAACCGGGCGGCAGCCTGCGTCTGAGCTGCGC GGCCTCCGGATTTACCTTTTCTAATTATGGTATGCATTGGGTGCGCCAAGCCCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGG GTGAGCGTTTCTTATGCTGGTAGCTTTACCAATTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGTTTTACCATTTCACGTGAT AATTCGAAAAACACCCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCGGAAGATACGGCCGTGTATTATTGCGCGCG TTCTTGGCTTTTTGGTTATCCTGATATTTTTGATTATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA
SEQ ID NO: 180 que codifica PN	184:GATATCGCACTGACCCAGCCAGCTTCAGTGAGCGGCTCACCAGGTCAGAGCATTACCATCTCGTGTACGG GTACTAGCAGCGATGTTGGTGGTTATAATTATGTGTCTTGGTACCAGCAGCATCCCGGGAAGGCGCCGAAACTT ATGATTTATGATGTTAATAATCGTCCCTCAGGCGTGAGCAACCGTTTTAGCGGATCCAAAAGCGGCAACACCGC GAGCCTGACCATTAGCGGCCTGCAAGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCTCTTCTTATGATAAGTTTCAGA CTGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTTCTT
SEQ ID NO: 181 que codifica PN	185:CAGGTGCAATTGGTGGAAAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAACCGGGCGGCAGCCTGCGTCTGAGCTGCGC GGCCTCCGGATTTACCTTTTCTAATTATGGTATGCATTGGGTGCGCCAAGCCCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGG GTGAGCGTTTCTTATGCTGGTAGCTTTACCAATTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGTTTTACCATTTCACGTGAT AATTCGAAAAACACCCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCGGAAGATACGGCCGTGTATTATTGCGCGCG TTCTTGGCTTTTTGGTTATCCTGATATTTTTGATTATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCAGCGTC GACCAAAGGTCCAAGCGTGTTTCCGCTGGCTCCGAGCAGCAAAAGCACCAGCGGCGGCACGGCTGCCCTGGG CTGCCTGGTTAAAGATTATTTCCCGGAACCAGTCACCGTGAGCTGGAACAGCGGGGCGCTGACCAGCGGCGTG CATACCTTTCCGGCGGTGCTGCAAAGCAGCGGCCTGTATAGCCTGAGCAGCGTTGTGACCGTGCCGAGCAGCA GCTTAGGCACTCAGACCTATATTTGCAACGTGAACCATAAACCGAGCAACACCAAAGTGGATAAAAAAGTGGAA CCGAAAAGCX (X puede ser TGC, GAATTC o TGCGAATTC
SEQ ID NO: 182 que codifica PN	186:GATATCGCACTGACCCAGCCAGCTTCAGTGAGCGGCTCACCAGGTCAGAGCATTACCATCTCGTGTACGG GTACTAGCAGCGATGTTGGTGGTTATAATTATGTGTCTTGGTACCAGCAGCATCCCGGGAAGGCGCCGAAACTT ATGATTTATGATGTTAATAATCGTCCCTCAGGCGTGAGCAACCGTTTTAGCGGATCCAAAAGCGGCAACACCGC GAGCCTGACCATTAGCGGCCTGCAAGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCTCTTCTTATGATAAGTTTCAGA CTGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTTCTTGGCCAGCCGAAAGCCGCACCGAGTGTGACGCTGTTTCC GCCGAGCAGCGAAGAATTGCAGGCGAACAAAGCGACCCTGGTGTGCCTGATTAGCGACTTTTATCCGGGAGCC GTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCTCCAAACAA AGCAACAACAAGTACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTACA GCTGCCAGGTCACGCATGAGGGGAGCACCGTGGAAAAAACCGTTGCGCCGACTGAGX (x puede ser TGCAGC o GCC)

(continuación)

Antibody 7086	Identificador de Sequencia (SEQ ID NO:) o comentarios/detalles
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
CDRL3	SEQ ID NO:6
VH	187:QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIGPFFGTANYAQKFQGRVTITA DESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDTPYFDYWGQGTLVTVSS
VL	188:DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDSIPNYYVYWYQQKPGQAPVLVIYDDSNRPSGIPERFSGSNSGNTATLTIS GTQAEDEADYYCQSFDSSLNAEVFGGGTKLTVL
Cadena pesada	189:QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIGPFFGTANYAQKFQGRVTITA DESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDTPYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSX (X puede ser C, EF o CEF)
Cadena liviana	190:DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDSIPNYYVYWYQQKPGQAPVLVIYDDSNRPSGIPERFSGSNSGNTATLTIS GTQAEDEADYYCQSFDSSLNAEVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKA DSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEX (X puede ser CS o A)
SEQ ID NO: 187 que codifica PN	191:CAGGTGCAATTGGTTCAGTCTGGCGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCAGCAGCGTGAAAGTGAGCTGCAAAG CCTCCGGAGGCACTTTTTCTTCTTATGCCATTTCTTGGGTGCGCCAAGCCCCTGGGCAGGGTCTCGAGTGGAT GGGCGGTATCGGTCCGTTTTTTGGCACTGCGAATTACGCGCAGAAGTTTCAGGGCCGGGTGACCATTACCGCG GATGAAAGCACCAGCACCGCGTATATGGAACTGAGCAGCCTGCGTAGCGAAGATACGGCCGTGTATTATTGCG CGCGTGATACTCCTTATTTTGATTATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA
SEQ ID NO: 188 que codifica PN	192:GATATCGAACTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGCGCGTATCTCGTGTAGCG GCGATTCTATTCCTAATTATTATGTTTATTGGTACCAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATG ATGATTCTAATCGTCCCTCAGGCATCCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCGACCCTGAC CATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCCAGTCTTTTGATTCTTCTCTTAATGCTGAGGT GTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTTCTT

(continuación)

Anticuerpo 7086	Identificador de Secuencia (SEQ ID NO:) o comentarios/detalles
SEQ ID NO: 189 que codifica PN	193:CAGGTGCAATTGGTTCAGTCTGGCGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCAGCAGCGTGAAAGTGAGCTGCAAAG CCTCCGGAGGCACTTTTTCTTCTTATGCCATTTCTTGGGTGCGCCAAGCCCCTGGGCAGGGTCTCGAGTGGAT GGGCGGTATCGGTCCGTTTTTTGGCACTGCGAATTACGCGCAGAAGTTTCAGGGCCGGGTGACCATTACCGCG GATGAAAGCACCAGCACCGCGTATATGGAACTGAGCAGCCTGCGTAGCGAAGATACGGCCGTGTATTATTGCG CGCGTGATACTCCTTATTTTGATTATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCAGCGTCGACCAAAGGT CCAAGCGTGTTTCCGCTGGCTCCGAGCAGCAAAAGCACCAGCGGCGGCACGGCTGCCCTGGGCTGCCTGGTT AAAGATTATTTCCCGGAACCAGTCACCGTGAGCTGGAACAGCGGGGCGCTGACCAGCGGCGTGCATACCTTTC CGGCGGTGCTGCAAAGCAGCGGCCTGTATAGCCTGAGCAGCGTTGTGACCGTGCCGAGCAGCAGCTTAGGCA CTCAGACCTATATTTGCAACGTGAACCATAAACCGAGCAACACCAAAGTGGATAAAAAAGTGGAACCGAAAAGC X (X puede ser TGC, GAATTC o TGCGAATTC)
SEQ ID NO: 190 que codifica PN	194:GATATCGAACTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGCGCGTATCTCGTGTAGCG GCGATTCTATTCCTAATTATTATGTTTATTGGTACCAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATG ATGATTCTAATCGTCCCTCAGGCATCCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCGACCCTGAC CATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCCAGTCTTTTGATTCTTCTCTTAATGCTGAGGT GTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTTCTTGGCCAGCCGAAAGCCGCACCGAGTGTGACGCTGTTTCCGCC GAGCAGCGAAGAATTGCAGGCGAACAAAGCGACCCTGGTGTGCCTGATTAGCGACTTTTATCCGGGAGCCGTG ACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCTCCAAACAAAGC AACAACAAGTACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCT GCCAGGTCACGCATGAGGGGAGCACCGTGGAAAAAACCGTTGCGCCGACTGAGX (X puede ser TGCAGC o GCC)
Anticuerpo 7087	Identificador de Secuencia (SEQ ID NO:) o comentarios/detalles
CDRH1	195: SYYIS
CDRH2	196: GIIPIFGTANYAQKFQG
CDRH3	197: GEIWHVHQPYKSGVYGAAY
CDRL1	198: RASQGISNWLN
CDRL2	199: GTSSLQS
CDRL3	200: QQLDSFPAT
VH	201:QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYYISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADE STSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGEIWHVHQPYKSGVYGAAYWGQGTLVTVSS

(continuación)

Anticuerpo 7087	Identificador de Sequencia (SEQ ID NO:) o comentarios/detalles
VL	202:DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLNWYQQKPGKAPKLLIYGTSSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYYCQQLDSFPATFGQGTKVEIK
Cadena pesada	203:QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYYISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADE STSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGEIWHVHQPYKSGVYGAAYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE PKSX (X puede ser C, EF o CEF)
Cadena liviana	204:DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLNWYQQKPGKAPKLLIYGTSSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYYCQQLDSFPATFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEX (X puede ser C o A)
SEQ ID NO: 201 que codifica PN	205:CAGGTGCAATTGGTTCAGTCTGGCGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCAGCAGCGTGAAAGTGAGCTGCAAAG CCTCCGGAGGCACTTTTTCTTCTTATTATATTTCTTGGGTGCGCCAAGCCCCTGGGCAGGGTCTCGAGTGGATG GGCGGTATCATTCCGATTTTTGGCACTGCGAATTACGCGCAGAAGTTTCAGGGCCGGGTGACCATTACCGCGG ATGAAAGCACCAGCACCGCGTATATGGAACTGAGCAGCCTGCGTAGCGAAGATACGGCCGTGTATTATTGCGC GCGTGGTGAGATTTGGCATGTTCATCAGCCTTATAAGTCTGGTGTTTATGGTGCTGCTTATTGGGGCCAAGGCA CCCTGGTGACGGTTAGCTCA
SEQ ID NO: 202 que codifica PN	206:GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGTCTAGCCTGAGCGCGAGCGTGGGTGATCGTGTGACCATTACCTGCA GAGCGAGCCAGGGTATTTCTAATTGGCTGAATTGGTACCAGCAGAAACCAGGTAAAGCACCGAAACTATTAATT TATGGTACTTCTTCTTTGCAAAGCGGGGTCCCGTCCCGTTTTAGCGGCTCTGGATCCGGCACTGATTTTACCCT GACCATTAGCAGCCTGCAACCTGAAGACTTTGCGACTTATTATTGCCAGCAGCTTGATTCTTTTCCTGCTACCTT TGGCCAGGGTACGAAAGTTGAAATTAAA
SEQ ID NO: 203 que codifica PN	207:CAGGTGCAATTGGTTCAGTCTGGCGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCAGCAGCGTGAAAGTGAGCTGCAAAG CCTCCGGAGGCACTTTTTCTTCTTATTATATTTCTTGGGTGCGCCAAGCCCCTGGGCAGGGTCTCGAGTGGATG GGCGGTATCATTCCGATTTTTGGCACTGCGAATTACGCGCAGAAGTTTCAGGGCCGGGTGACCATTACCGCGG ATGAAAGCACCAGCACCGCGTATATGGAACTGAGCAGCCTGCGTAGCGAAGATACGGCCGTGTATTATTGCGC GCGTGGTGAGATTTGGCATGTTCATCAGCCTTATAAGTCTGGTGTTTATGGTGCTGCTTATTGGGGCCAAGGCA CCCTGGTGACGGTTAGCTCAGCGTCGACCAAAGGTCCAAGCGTGTTTCCGCTGGCTCCGAGCAGCAAAAGCAC CAGCGGCGGCACGGCTGCCCTGGGCTGCCTGGTTAAAGATTATTTCCCGGAACCAGTCACCGTGAGCTGGAAC AGCGGGGCGCTGACCAGCGGCGTGCATACCTTTCCGGCGGTGCTGCAAAGCAGCGGCCTGTATAGCCTGAGC AGCGTTGTGACCGTGCCGAGCAGCAGCTTAGGCACTCAGACCTATATTTGCAACGTGAACCATAAACCGAGCAA CACCAAAGTGGATAAAAAAGTGGAACCGAAAAGCX (X puede ser TGC, GAATTC o TGCGAATTC)

(continuación)

Anticuerpo 7087	Identificador de Sequencia (SEQ ID NO:) o comentarios/detalles
SEQ ID NO: 204 que codifica PN	208:GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGTCTAGCCTGAGCGCGAGCGTGGGTGATCGTGTGACCATTACCTGCA GAGCGAGCCAGGGTATTTCTAATTGGCTGAATTGGTACCAGCAGAAACCAGGTAAAGCACCGAAACTATTAATT TATGGTACTTCTTCTTTGCAAAGCGGGGTCCCGTCCCGTTTTAGCGGCTCTGGATCCGGCACTGATTTTACCCT GACCATTAGCAGCCTGCAACCTGAAGACTTTGCGACTTATTATTGCCAGCAGCTTGATTCTTTTCCTGCTACCTT TGGCCAGGGTACGAAAGTTGAAATTAAACGTACGGTGGCTGCTCCGAGCGTGTTTATTTTTCCGCCGAGCGATG AACAACTGAAAAGCGGCACGGCGAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAACTTTTATCCGCGTGAAGCGAAAGTTCA GTGGAAAGTAGACAACGCGCTGCAAAGCGGCAACAGCCAGGAAAGCGTGACCGAACAGGATAGCAAAGATAG CACCTATTCTCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAAAGCGGATTATGAAAAACATAAAGTGTATGCGTGCGAAG TGACCCATCAAGGTCTGAGCAGCCCGGTGACTAAATCTTTTAATCGTGGCGAGX (X puede ser TGC o GCC)
Anticuerpo 7091	Identificador de Sequencia (SEQ ID NO:) o comentarios/detalles
CDRH1	SEQ ID NO:61
CDRH2	SEQ ID NO:77
CDRH3	SEQ ID NO:63
CDRL1	SEQ ID NO:64
CDRL2	SEQ ID NO:65
CDRL3	209:QSWTDSPNTLV
VH	210:QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYYIGWVRQMPGKGLEWMGIIDPSDSHTTYSPSFQGQVTISADK SISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARYMMRGFDHWGQGTLVTVSS
VL	211:DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDSLGDYYAYWYQQKPGQAPVLVIYKDNNRPSGIPERFSGSNSGNTATLTIS GTQAEDEADYYCQSWTDSPNTLVFGGGTKLTVL
Cadena pesada	212:QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYYIGWVRQMPGKGLEWMGIIDPSDSHTTYSPSFQGQVTISADK SISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARYMMRGFDHWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSX (X puede ser C, EF o CEF)
Cadena liviana	213:DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDSLGDYYAYWYQQKPGQAPVLVIYKDNNRPSGIPERFSGSNSGNTATLTIS GTQAEDEADYYCQSWTDSPNTLVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKA DSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEX (X puede ser CS o A)

(continuación)

Anticuerpo 7091	Identificador de Sequencia (SEQ ID NO:) o comentarios/detalles
SEQ ID NO: 210 que codifica PN	214:CAGGTGCAATTGGTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAGCTGCAAAG GTTCCGGATATTCCTTTACTTCTTATTATATTGGTTGGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATG GGCATTATCGATCCGTCTGATAGCCATACCACTTATTCTCCGAGCTTTCAGGGCCAGGTGACCATTAGCGCGGA TAAAAGCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTGAAAGCGAGCGATACGGCCATGTATTATTGCGCGC GTTATATGATGCGTGGTTTTGATCATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA
SEQ ID NO: 211 que codifica PN	215:GATATCGAACTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGCGCGTATCTCGTGTAGCG GCGATTCTCTTGGTGATTATTATGCTTATTGGTACCAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATA AGGATAATAATCGTCCCTCAGGCATCCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCGACCCTGAC CATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCCAGTCTTGGACTGATTCTCCTAATACTCTTG TGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTTCTT
SEQ ID NO: 212 que codifica PN	216:CAGGTGCAATTGGTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAGCTGCAAAG GTTCCGGATATTCCTTTACTTCTTATTATATTGGTTGGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATG GGCATTATCGATCCGTCTGATAGCCATACCACTTATTCTCCGAGCTTTCAGGGCCAGGTGACCATTAGCGCGGA TAAAAGCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTGAAAGCGAGCGATACGGCCATGTATTATTGCGCGC GTTATATGATGCGTGGTTTTGATCATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCAGCGTCGACCAAAGG TCCAAGCGTGTTTCCGCTGGCTCCGAGCAGCAAAAGCACCAGCGGCGGCACGGCTGCCCTGGGCTGCCTGGT TAAAGATTATTTCCCGGAACCAGTCACCGTGAGCTGGAACAGCGGGGCGCTGACCAGCGGCGTGCATACCTTT CCGGCGGTGCTGCAAAGCAGCGGCCTGTATAGCCTGAGCAGCGTTGTGACCGTGCCGAGCAGCAGCTTAGGC ACTCAGACCTATATTTGCAACGTGAACCATAAACCGAGCAACACCAAAGTGGATAAAAAAGTGGAACCGAAAAG CX (X puede ser TGC, GAATTC o TGCGAATTC)
SEQ ID NO: 213 que codifica PN	217:GATATCGAACTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGCGCGTATCTCGTGTAGCG GCGATTCTCTTGGTGATTATTATGCTTATTGGTACCAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATA AGGATAATAATCGTCCCTCAGGCATCCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCGACCCTGAC CATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCCAGTCTTGGACTGATTCTCCTAATACTCTTG TGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTTCTTGGCCAGCCGAAAGCCGCACCGAGTGTGACGCTGTTTCCGCC GAGCAGCGAAGAATTGCAGGCGAACAAAGCGACCCTGGTGTGCCTGATTAGCGACTTTTATCCGGGAGCCGTG ACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCTCCAAACAAAGC AACAACAAGTACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCT GCCAGGTCACGCATGAGGGGAGCACCGTGGAAAAAACCGTTGCGCCGACTGAGX (X puede ser TGCAGC O GCC)

(continuación)

Anticuerpo 7092	Identificador de Sequencia (SEQ ID NO:) o comentarios/detalles
CDRH1	SEQ ID NO:17
CDRH2	SEQ ID NO:49
CDRH3	SEQ ID NO:19
CDRL1	SEQ ID NO:20
CDRL2	SEQ ID NO:21
CDRL3	SEQ ID NO:22
VH	218:QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYISWVRQMPGKGLEWMGIIDPDDSYTRYSPSFQGQVTISADKS ISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARYEYGGFDIWGQGTLVTVSS
VL	219:DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNIGNSYVHWYQQKPGQAPVLVIYKDNDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTIS GTQAEDEADYYCGTYDIESYVFGGGTKLTVL
Cadena pesada	220:QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYISWVRQMPGKGLEWMGIIDPDDSYTRYSPSFQGQVTISADKS ISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARYEYGGFDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSX (X puede ser C, EF o CEF)
Cadena liviana	221:DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNIGNSYVHWYQQKPGQAPVLVIYKDNDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTIS GTQAEDEADYYCGTYDIESYVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADS SPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEX (X puede ser CS o A)
SEQ ID NO: 218 que codifica PN	222:CAGGTGCAATTGGTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAGCTGCAAAG GTTCCGGATATTCCTTTACTAATTATATTTCTTGGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATGGGC ATTATCGATCCGGATGATAGCTATACCCGTTATTCTCCGAGCTTTCAGGGACAGGTGACCATTAGCGCGGATAA AAGCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTGAAAGCGAGCGATACGGCCATGTATTATTGCGCGCGTT ATGAGTATGGTGGTTTTGATATTTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA
SEQ ID NO: 219 que codifica PN	223:GATATCGAACTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGCGCGTATCTCGTGTAGCG GCGATAATATTGGTAATTCTTATGTTCATTGGTACCAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATA AGGATAATGATCGTCCCTCAGGCATCCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCGACCCTGAC CATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCGGTACTTATGATATTGAGTCTTATGTGTTTG GCGGCGGCACGAAGTTAACCGTTCTT

(continuación)

Anticuerpo 7092	Identificador de Sequencia (SEQ ID NO:) o comentarios/detalles
SEQ ID NO: 220 que codifica PN	224:CAGGTGCAATTGGTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAGCTGCAAAG GTTCCGGATATTCCTTTACTAATTATATTTCTTGGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATGGGC ATTATCGATCCGGATGATAGCTATACCCGTTATTCTCCGAGCTTTCAGGGACAGGTGACCATTAGCGCGGATAA AAGCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTGAAAGCGAGCGATACGGCCATGTATTATTGCGCGCGTT ATGAGTATGGTGGTTTTGATATTTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCAGCGTCGACCAAAGGTCC AAGCGTGTTTCCGCTGGCTCCGAGCAGCAAAAGCACCAGCGGCGGCACGGCTGCCCTGGGCTGCCTGGTTAA AGATTATTTCCCGGAACCAGTCACCGTGAGCTGGAACAGCGGGGCGCTGACCAGCGGCGTGCATACCTTTCCG GCGGTGCTGCAAAGCAGCGGCCTGTATAGCCTGAGCAGCGTTGTGACCGTGCCGAGCAGCAGCTTAGGCACT CAGACCTATATTTGCAACGTGAACCATAAACCGAGCAACACCAAAGTGGATAAAAAAGTGGAACCGAAAAGCX (X puede ser TGC, GAATTC o TGCGAATTC)
SEQ ID NO: 221 que codifica PN	225:GATATCGAACTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGCGCGTATCTCGTGTAGCG GCGATAATATTGGTAATTCTTATGTTCATTGGTACCAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATA AGGATAATGATCGTCCCTCAGGCATCCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCGACCCTGAC CATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCGGTACTTATGATATTGAGTCTTATGTGTTTG GCGGCGGCACGAAGTTAACCGTTCTTGGCCAGCCGAAAGCCGCACCGAGTGTGACGCTGTTTCCGCCGAGCA GCGAAGAATTGCAGGCGAACAAAGCGACCCTGGTGTGCCTGATTAGCGACTTTTATCCGGGAGCCGTGACAGT GGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCTCCAAACAAAGCAACAA CAAGTACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTGCCA GGTCACGCATGAGGGGAGCACCGTGGAAAAAACCGTTGCGCCGACTGAGX (X puede ser TGCAGC o GCC)
Anticuerpo 7093	Identificador de Sequencia (SEQ ID NO:) o comentarios/detalles
CDRH1	SEQ ID NO:33
CDRH2	226: HIFSDDDKYYSTSLKT
CDRH3	SEQ ID NO:35
CDRL1	SEQ ID N0:36
CDRL2	SEQ ID NO:37
CDRL3	SEQ ID NO:38
VH	227:QVQLKESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGGGVSWIRQPPGKALEWLAHIFSDDDKYYSTSLKTRLTISKDT SKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCARGPYGFDSWGQGTLVTVSS

(continuación)

ES 2 541 142 T3

Anticuerpo **7093**	**Identificador de secuencia (SEQ ID NO:) o comentarios/detalles**
VL	228:DIALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDIGTYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDDSNRPSGVSNRFSGSKSGNTAS LTISGLQAEDEADYYCQSYDSQSIVFGGGTKLTVL
Cadena pesada	229:QVQLKESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGGGVSWIRQPPGKALEWLAHIFSDDDKYYSTSLKTRLTISKDT SKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCARGPYGFDSWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSX (X puede ser C, EF o CEF)
Cadena ligera	230:DIALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDIGTYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDDSNRPSGVSNRFSGSKSGNTAS LTISGLQAEDEADYYCQSYDSQSIVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEX (X puede ser CS o. A)
SEQ ID NO: 227 que codifica PN	231:CAGGTGCAATTGAAAGAAAGCGGCCCGGCCCTGGTGAAACCGACCCAAACCCTGACCCTGACCTGTACCT TTTCCGGATTTAGCCTGTCTACTTCTGGTGGTGGTGTGTCTTGGATTCGCCAGCCGCCTGGGAAAGCCCTCGAG TGGCTGGCTCATATCTTTTCTGATGATGATAAGTATTATAGCACCAGCCTGAAAACGCGTCTGACCATTAGCAAA GATACTTCGAAAAATCAGGTGGTGCTGACTATGACCAACATGGACCCGGTGGATACGGCCACCTATTATTGCGC GCGTGGTCCTTATGGTTTTGATTCTTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA
SEQ ID NO: 228' que codifica PN	232:GATATCGCACTGACCCAGCCAGCTTCAGTGAGCGGCTCACCAGGTCAGAGCATTACCATCTCGTGTACGG GTACTAGCAGCGATATTGGTACTTATAATTATGTGTCTTGGTACCAGCAGCATCCCGGGAAGGCGCCGAAACTT ATGATTTATGATGATTCTAATCGTCCCTCAGGCGTGAGCAACCGTTTTAGCGGATCCAAAAGCGGCAACACCGC GAGCCTGACCATTAGCGGCCTGCAAGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCCAGTCTTATGATTCTCAGTCTA TTGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTTCTT
SEQ ID NO: 229 que codifica PN	233:CAGGTGCAATTGAAAGAAAGCGGCCCGGCCCTGGTGAAACCGACCCAAACCCTGACCCTGACCTGTACCT TTTCCGGATTTAGCCTGTCTACTTCTGGTGGTGGTGTGTCTTGGATTCGCCAGCCGCCTGGGAAAGCCCTCGAG TGGCTGGCTCATATCTTTTCTGATGATGATAAGTATTATAGCACCAGCCTGAAAACGCGTCTGACCATTAGCAAA GATACTTCGAAAAATCAGGTGGTGCTGACTATGACCAACATGGACCCGGTGGATACGGCCACCTATTATTGCGC GCGTGGTCCTTATGGTTTTGATTCTTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCAGCGTCGACCAAAGGT CCAAGCGTGTTTCCGCTGGCTCCGAGCAGCAAAAGCACCAGCGGCGGCACGGCTGCCCTGGGCTGCCTGGTT AAAGATTATTTCCCGGAACCAGTCACCGTGAGCTGGAACAGCGGGGCGCTGACCAGCGGCGTGCATACCTTTC CGGCGGTGCTGCAAAGCAGCGGCCTGTATAGCCTGAGCAGCGTTGTGACCGTGCCGAGCAGCAGCTTAGGCA CTCAGACCTATATTTGCAACGTGAACCATAAACCGAGCAACACCAAAGTGGATAAAAAAGTGGAACCGAAAAGC X (X puede ser TGC, GAATTC o. TGCGAATTC)

ES 2 541 142 T3

(continuación)

Anticuerpo **7093**	**Identificador de secuencia (SEQ ID NO:) o comentarios/detalles**
SEQ ID NO: 230 que codifica PN	234:GATATCGCACTGACCCAGCCAGCTTCAGTGAGCGGCTCACCAGGTCAGAGCATTACCATCTCGTGTACGG GTACTAGCAGCGATATTGGTACTTATAATTATGTGTCTTGGTACCAGCAGCATCCCGGGAAGGCGCCGAAACTT ATGATTTATGATGATTCTAATCGTCCCTCAGGCGTGAGCAACCGTTTTAGCGGATCCAAAAGCGGCAACACCGC GAGCCTGACCATTAGCGGCCTGCAAGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCCAGTCTTATGATTCTCAGTCTA TTGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTTCTTGGCCAGCCGAAAGCCGCACCGAGTGTGACGCTGTTTCC GCCGAGCAGCGAAGAATTGCAGGCGAACAAAGCGACCCTGGTGTGCCTGATTAGCGACTTTTATCCGGGAGCC GTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCTCCAAACAA AGCAACAACAAGTACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTACA GCTGCCAGGTCACGCATGAGGGGAGCACCGTGGAAAAAACCGTTGCGCCGACTGAGX (X puede ser TGCAGC o GCC)
Anticuerpo **7094**	**Identificador de secuencia (SEQ ID NO:) o comentarios/detalles**
CDRH1	235: TSGMSVG
CDRH2	236: LIDWDEDKSYSTSLKT
CDRH3	237:YNWYNPPGFDN
CDRL1	238:SGSSSNIGSNYVS
CDRL2	239: RNDKRPS
CDRL3	240: QSADSSSMV
VH	241:QVQLKESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGMSVGWIRQPPGKALEWLALIDWDEDKSYSTSLKTRLTISKDT SKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCARYNWYNPPGFDNWGQGTLVTVSS
VL	242:DIVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSSSNIGSNYVSWYQQLPGTAPKLLIYRNDKRPSGVPDRFSGSKSGTSASL AITGLQSEDEADYYCQSADSSSMVFGGGTKLTVL
Cadena pesada	243:QVQLKESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGMSVGWIRQPPGKALEWLALIDWDEDKSYSTSLKTRLTISKDT SKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCARYNWYNPPGFDNWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSX (X puede ser C, EF o CEF)
Cadena ligera	244:DIVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSSSNIGSNYVSWYQQLPGTAPKLLIYRNDKRPSGVPDRFSGSKSGTSASL AITGLQSEDEADYYCQSADSSSMVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEX (X puede ser CS o A)

ES 2 541 142 T3

(continuación)

Anticuerpo **7094**	**Identificador de secuencia (SEQ ID NO:) o comentarios/detalles**
SEQ ID NO: 241 que codifica PN	**245**:CAGGTGCAATTGAAAGAAAGCGGCCCGGCCCTGGTGAAACCGACCCAAACCCTGACCCTGACCTGTACCT TTTCCGGATTTAGCCTGTCTACTTCTGGTATGTCTGTGGGTTGGATTCGCCAGCCGCCTGGGAAAGCCCTCGAG TGGCTGGCTCTTATCGATTGGGATGAGGATAAGTCTTATAGCACCAGCCTGAAAACGCGTCTGACCATTAGCAA AGATACTTCGAAAAATCAGGTGGTGCTGACTATGACCAACATGGACCCGGTGGATACGGCCACCTATTATTGCG CGCGTTATAATTGGTATAATCCTCCTGGTTTTGATAATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA
SEQ ID NO: 242 que codifica PN	**246**:GATATCGTGCTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGTGGCGCACCAGGTCAGCGTGTGACCATCTCGTGTAGCG GCAGCAGCAGCAACATTGGTTCTAATTATGTGTCTTGGTACCAGCAGTTGCCCGGGACGGCGCCGAAACTTCT GATTTATCGTAATGATAAGCGTCCCTCAGGCGTGCCGGATCGTTTTAGCGGATCCAAAAGCGGCACCAGCGCG AGCCTTGCGATTACGGGCCTGCAAAGCGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCCAGTCTGCTGATTCTTCTTCTAT GGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTTCTT
SEQ ID NO: 243 que codifica PN	**247**:CAGGTGCAATTGAAAGAAAGCGGCCCGGCCCTGGTGAAACCGACCCAAACCCTGACCCTGACCTGTACCT TTTCCGGATTTAGCCTGTCTACTTCTGGTATGTCTGTGGGTTGGATTCGCCAGCCGCCTGGGAAAGCCCTCGAG TGGCTGGCTCTTATCGATTGGGATGAGGATAAGTCTTATAGCACCAGCCTGAAAACGCGTCTGACCATTAGCAA AGATACTTCGAAAAATCAGGTGGTGCTGACTATGACCAACATGGACCCGGTGGATACGGCCACCTATTATTGCG CGCGTTATAATTGGTATAATCCTCCTGGTTTTGATAATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCAGCG TCGACCAAAGGTCCAAGCGTGTTTCCGCTGGCTCCGAGCAGCAAAAGCACCAGCGGCGGCACGGCTGCCCTG GGCTGCCTGGTTAAAGATTATTTCCCGGAACCAGTCACCGTGAGCTGGAACAGCGGGGCGCTGACCAGCGGC GTGCATACCTTTCCGGCGGTGCTGCAAAGCAGCGGCCTGTATAGCCTGAGCAGCGTTGTGACCGTGCCGAGCA GCAGCTTAGGCACTCAGACCTATATTTGCAACGTGAACCATAAACCGAGCAACACCAAAGTGGATAAAAAAGTG GAACCGAAAAGCX (X puede ser TGC, GAATTC o TGCGAATTC)
SEQ ID NO: 244 que codifica PN	**248**:GATATCGTGCTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGTGGCGCACCAGGTCAGCGTGTGACCATCTCGTGTAGCG GCAGCAGCAGCAACATTGGTTCTAATTATGTGTCTTGGTACCAGCAGTTGCCCGGGACGGCGCCGAAACTTCT GATTTATCGTAATGATAAGCGTCCCTCAGGCGTGCCGGATCGTTTTAGCGGATCCAAAAGCGGCACCAGCGCG AGCCTTGCGATTACGGGCCTGCAAAGCGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCCAGTCTGCTGATTCTTCTTCTAT GGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTTCTTGGCCAGCCGAAAGCCGCACCGAGTGTGACGCTGTTTCCG CCGAGCAGCGAAGAATTGCAGGCGAACAAAGCGACCCTGGTGTGCCTGATTAGCGACTTTTATCCGGGAGCCG TGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCTCCAAACAAA GCAACAACAAGTACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTACAG CTGCCAGGTCACGCATGAGGGGAGCACCGTGGAAAAAACCGTTGCGCCGACTGAGX (X puede ser TGCAGC o GCC)

(continuación)

Anticuerpo **7821**	Identificador de Secuencia (SEQ ID NO:) o comentarios/ detalles
CDRH1	SEQ ID NO:1
CDRH2	SEQ ID NO:119
CDRH3	SEQ ID NO:3
CDRL1	SEQ ID NO:4
CDRL2	SEQ ID NO:5
CDRL3	SEQ ID NO:6
VH	SEQ ID NO:121
VL	SEQ ID NO:188
Cadena pesada	249:QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGNIGPFFGIANYAQKFQGRVTITAD ESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDTPYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSX (X puede ser C, EF o CEF)
Cadena ligera	SEQ ID NO:190
SEQ ID NO: 121 que codifica PN	SEQ ID NO:125
SEQ ID NO: 188 que codifica PN	SEQ ID NO:192
SEQ ID NO: 249 que codifica PN	250:CAGGTGCAATTGGTTCAGTCTGGCGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCAGCAGCGTGAAAGTGAGCTGCAAAG CCTCCGGAGGCACTTTTTCTTCTTATGCCATTTCTTGGGTGCGCCAAGCCCCTGGGCAGGGTCTCGAGTGGAT GGGCAATATCGGTCCGTTTTTTGGCATTGCGAATTACGCGCAGAAGTTTCAGGGCCGGGTGACCATTACCGCG GATGAAAGCACCAGCACCGCGTATATGGAACTGAGCAGCCTGCGTAGCGAAGATACGGCCGTGTATTATTGCG CGCGTGATACTCCTTATTTTGATTATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCAGCGTCGACCAAAGGT CCAAGCGTGTTTCCGCTGGCTCCGAGCAGCAAAAGCACCAGCGGCGGCACGGCTGCCCTGGGCTGCCTGGTT AAAGATTATTTCCCGGAACCAGTCACCGTGAGCTGGAACAGCGGGGCGCTGACCAGCGGCGTGCATACCTTTC CGGCGGTGCTGCAAAGCAGCGGCCTGTATAGCCTGAGCAGCGTTGTGACCGTGCCGAGCAGCAGCTTAGGCA CTCAGACCTATATTTGCAACGTGAACCATAAACCGAGCAACACCAAAGTGGATAAAAAAGTGGAACCGAAAAGC X (X puede ser TGC, GAATTC o TGCGAATTC)

(continuación)

Anticuerpo **7821**	Identificador de Secuencia (SEQ ID NO:) o comentarios/ detalles
SEQ ID NO: 190 que codifica PN	SEQ ID NO:194
Anticuerpo **7865**	Identificador de Secuencia (SEQ ID NO:) o comentarior / detalles
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
CDRL3	SEQ ID NO:120
VH	SEO ID NO:187
VL	SEQ ID NO:122
Cadena pesada	SEQ ID NO:189
Cadena ligera	251:DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDSIPNYYVYWYQQKPGQAPVLVIYDDSNRPSGIPERFSGSNSGNTATLTIS GTQAEDEADYYCQTYDDGSTAEVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKA DSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEX (Xpuede ser CS o A)
SEQ ID NO: 187 que codifica PN	SEQ ID NO:191
SEQ ID NO: 122 que codifica PN	SEQ ID NO:126
SEQ ID NO: 189 que codifica PN	SEQ ID NO:193

(continuación)

Anticuerpo **7865**	Identificador de Secuencia (SEQ ID NO:) o comentarios/ detalles
SEQ ID NO: 251 que codifica PN	252:GATATCGAACTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGCGCGTATCTCGTGTAGCG GCGATTCTATTCCTAATTATTATGTTTATTGGTACCAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATG ATGATTCTAATCGTCCCTCAGGCATCCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCGACCCTGAC CATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCCAGACTTATGATGATGGTTCTACTGCTGAGG TGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTTCTTGGCCAGCCGAAAGCCGCACCGAGTGTGACGCTGTTTCCGCC GAGCAGCGAAGAATTGCAGGCGAACAAAGCGACCCTGGTGTGCCTGATTAGCGACTTTTATCCGGGAGCCGTG ACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCTCCAAACAAAGC AACAACAAGTACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCT GCCAGGTCACGCATGAGGGGAGCACCGTGGAAAAAACCGTTGCGCCGACTGAGX (X puede ser TGCAGC o GCC)
Anticuerpo **7829**	Identificador de Secuencia (SEQ ID NO:) o comentarior / detalles
CDRH1	SEQ ID NO:61
CDRH2	SEQ ID NO:62
CDRH3	SEQ ID NO:63
CDRL1	SEQ ID NO:64
CDRL2	SEQ ID NO:65
CDRL3	SEQ ID NO:209
VH	253:QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYYIGWVRQMPGKGLEWMGIIDPTDSQTAYSPSFQGQVTISADK SISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARYMMRGFDHWGQGTLVTVSS
VL	SEQ ID NO:211
Cadena pesada	254:QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYYIGWVRQMPGKGLEWMGIIDPTDSQTAYSPSFQGQVTISADK SISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARYMMRGFDHWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSX (X puede ser C, EF o CEF)
Cadena ligera	SEQ ID NO:213

(continuación)

Anticuerpo **7829**	Identificador de Secuencia (SEQ ID NO:) o comentarios/ detalles
SEQ ID NO: 253 que codifica PN	255:CAGGTGCAATTGGTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAGCTGCAAAG GTTCCGGATATTCCTTTACTTCTTATTATATTGGTTGGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATG GGCATTATTGATCCTACTGATTCTCAGACTGCTTATTCTCCTTCTTTTCAGGGTCAGGTGACCATTAGCGCGGAT AAAAGCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTGAAAGCGAGCGATACGGCCATGTATTATTGCGCGC GTTATATGATGCGTGGTTTTGATCATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA
SEQ ID NO: 211 que codifica PN	SEQ ID NO:215
SEQ ID NO: 254 que codifica PN	256:CAGGTGCAATTGGTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAGCTGCAAAG GTTCCGGATATTCCTTTACTTCTTATTATATTGGTTGGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATG GGCATTATTGATCCTACTGATTCTCAGACTGCTTATTCTCCTTCTTTTCAGGGTCAGGTGACCATTAGCGCGGAT AAAAGCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTGAAAGCGAGCGATACGGCCATGTATTATTGCGCGC GTTATATGATGCGTGGTTTTGATCATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCAGCGTCGACCAAAGG TCCAAGCGTGTTTCCGCTGGCTCCGAGCAGCAAAAGCACCAGCGGCGGCACGGCTGCCCTGGGCTGCCTGGT TAAAGATTATTTCCCGGAACCAGTCACCGTGAGCTGGAACAGCGGGGCGCTGACCAGCGGCGTGCATACCTTT CCGGCGGTGCTGCAAAGCAGCGGCCTGTATAGCCTGAGCAGCGTTGTGACCGTGCCGAGCAGCAGCTTAGGC ACTCAGACCTATATTTGCAACGTGAACCATAAACCGAGCAACACCAAAGTGGATAAAAAAGTGGAACCGAAAAG CX (X puede ser TGC, GAATTC o TGCGAATTC)
SEQ ID NO: 213 que codifica PN	SEQ ID NO:217
Anticuerpo **7830**	Identificador de Secuencia (SEQ ID NO:) o comentarior / detalles
CDRH1	SEQ ID NO:61
CDRH2	SEQ ID NO:95
CDRH3	SEQ ID NO:63
CDRL1	SEQ ID NO:64
CDRL2	SEQ ID NO:65
CDRL3	SEQ ID NO:209
VH	257:QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYYIGWVRQMPGKGLEWMGIIDPTDSYTVYSPSFQGQVTISADK SISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARYMMRGFDHWGQGTLVTVSS

(continuación)

Anticuerpo **7830**	Identificador de Secuencia (SEQ ID NO:) o comentarios/ detalles
VL	SEQ ID NO:211
Cadena pesada	258:QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYYIGWVRQMPGKGLEWMGIIDPTDSYTVYSPSFQGQVTISADK SISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARYMMRGFDHWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSX (X puede ser C, EF o CEF)
Cadena ligera	SEQ ID NO:213
SEQ ID NO: 257 que codifica PN	259:CAGGTGCAATTGGTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAGCTGCAAAG GTTCCGGATATTCCTTTACTTCTTATTATATTGGTTGGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATG GGCATTATTGATCCTACTGATTCTTATACTGTTTATTCTCCTTCTTTTCAGGGTCAGGTGACCATTAGCGCGGATA AAAGCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTGAAAGCGAGCGATACGGCCATGTATTATTGCGCGCGT TATATGATGCGTGGTTTTGATCATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA
SEQ ID NO: 211 que codifica PN	SEQ ID NO:215
SEQ ID NO: 258 que codifica PN	260:CAGGTGCAATTGGTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAGCTGCAAAG GTTCCGGATATTCCTTTACTTCTTATTATATTGGTTGGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATG GGCATTATTGATCCTACTGATTCTTATACTGTTTATTCTCCTTCTTTTCAGGGTCAGGTGACCATTAGCGCGGATA AAAGCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTGAAAGCGAGCGATACGGCCATGTATTATTGCGCGCGT TATATGATGCGTGGTTTTGATCATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCAGCGTCGACCAAAGGTC CAAGCGTGTTTCCGCTGGCTCCGAGCAGCAAAAGCACCAGCGGCGGCACGGCTGCCCTGGGCTGCCTGGTTA AAGATTATTTCCCGGAACCAGTCACCGTGAGCTGGAACAGCGGGGCGCTGACCAGCGGCGTGCATACCTTTCC GGCGGTGCTGCAAAGCAGCGGCCTGTATAGCCTGAGCAGCGTTGTGACCGTGCCGAGCAGCAGCTTAGGCAC TCAGACCTATATTTGCAACGTGAACCATAAACCGAGCAACACCAAAGTGGATAAAAAAGTGGAACCGAAAAGCX (X puede ser TGC, GAATTC o TGCGAATTC)
SEQ ID NO: 213 que codifica PN	SEQ ID NO:217
Anticuerpo **7871**	Identificador de Secuencia (SEQ ID NO:) o comentarior / detalles
CDRH1	SEQ ID NO:61
CDRH2	SEQ ID NO:77
CDRH3	SEQ ID NO:63

ES 2 541 142 T3

(continuación)

Anticuerpo **7871**	Identificador de Secuencia (SEQ ID NO:) o comentarios/ detalles
CDRL1	SEQ ID NO:64
CDRL2	SEQ ID NO:65
CDRL3	SEQ ID NO:66
VH	SEQ ID NO:210
VL	261:DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDSLGDYYAYWYQQKPGQAPVLVIYKDNNRPSGIPERFSGSNSGNTATLTIS GTQAEDEADYYCQTWDTGESGVFGGGTKLTVL
Cadena pesada	SEQ ID NO:212
Cadena ligera	262:DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDSLGDYYAYWYQQKPGQAPVLVIYKDNNRPSGIPERFSGSNSGNTATLTIS GTQAEDEADYYCQTWDTGESGVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKA DSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEX (Xpuede ser CS o A)
SEQ ID NO: 210 que codifica PN	SEQ ID NO:214
SEQ ID NO: 261 que codifica PN	263:GATATCGAACTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGCGCGTATCTCGTGTAGCG GCGATTCTCTTGGTGATTATTATGCTTATTGGTACCAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATA AGGATAATAATCGTCCCTCAGGCATCCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCGACCCTGAC CATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCCAGACTTGGGATACTGGTGAGTCTGGTGTG TTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTTCTT
SEQ ID NO: 212 que codifica PN	SEQ ID NO:216
SEQ ID NO: 262 que codifica PN	264:GATATCGAACTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGCGCGTATCTCGTGTAGCG GCGATTCTCTTGGTGATTATTATGCTTATTGGTACCAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATA AGGATAATAATCGTCCCTCAGGCATCCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCGACCCTGAC CATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCCAGACTTGGGATACTGGTGAGTCTGGTGTG TTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTTCTTGGCCAGCCGAAAGCCGCACCGAGTGTGACGCTGTTTCCGCCGA GCAGCGAAGAATTGCAGGCGAACAAAGCGACCCTGGTGTGCCTGATTAGCGACTTTTATCCGGGAGCCGTGAC AGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCTCCAAACAAAGCAA CAACAAGTACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTGC CAGGTCACGCATGAGGGGAGCACCGTGGAAAAAACCGTTGCGCCGACTGAGX (Xpuede ser TGCAGC o GCC)

(continuación)

Anticuerpo **7872**	Identificador de Secuencia (SEQ ID NO:) o comentarios/ detalles
CDRH1	SEQ ID NO:61
CDRH2	SEQ ID NO:77
CDRH3	SEQ ID NO:63
CDRL1	SEQ ID NO:64
CDRL2	SEQ ID NO:65
CDRL3	SEQ ID NO:78
VH	SEQ ID NO:210
VL	265:DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDSLGDYYAYWYQQKPGQAPVLVIYKDNNRPSGIPERFSGSNSGNTATLTIS GTQAEDEADYYCQTWDILPHGLVFGGGTKLTVL
Cadena pesada	SEQ ID NO:212
Cadena ligera	266:DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDSLGDYYAYWYQQKPGQAPVLVIYKDNNRPSGIPERFSGSNSGNTATLTIS GTQAEDEADYYCQTWDILPHGLVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKA DSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEX (X puede ser CS o A)
SEQ ID NO: 210 que codifica PN	SEQ ID NO:214
SEQ ID NO: 265 que codifica PN	267:GATATCGAACTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGCGCGTATCTCGTGTAGCG GCGATTCTCTTGGTGATTATTATGCTTATTGGTACCAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATA AGGATAATAATCGTCCCTCAGGCATCCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCGACCCTGAC CATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCCAGACTTGGGATATTCTTCCTCATGGTCTTG TGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTTCTT
SEQ ID NO: 212 que codifica PN	SEQ ID NO:216

ES 2 541 142 T3

(continuación)

Anticuerpo **7872**	Identificador de Secuencia (SEQ ID NO:) o comentarios/ detalles
SEQ ID NO: 266 que codifica PN	268:GATATCGAACTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGCGCGTATCTCGTGTAGCG GCGATTCTCTTGGTGATTATTATGCTTATTGGTACCAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATA AGGATAATAATCGTCCCTCAGGCATCCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCGACCCTGAC CATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCCAGACTTGGGATATTCTTCCTCATGGTCTTG TGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTTCTTGGCCAGCCGAAAGCCGCACCGAGTGTGACGCTGTTTCCGCC GAGCAGCGAAGAATTGCAGGCGAACAAAGCGACCCTGGTGTGCCTGATTAGCGACTTTTATCCGGGAGCCGTG ACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCTCCAAACAAAGC AACAACAAGTACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCT GCCAGGTCACGCATGAGGGGAGCACCGTGGAAAAAACCGTTGCGCCGACTGAGX (X puede ser TGCAGC o GCC)
Anticuerpo **7873**	Identificador de Secuencia (SEQ ID NO:) o comentarios/ detalles
CDRH1	SEQ ID NO:61
CDRH2	SEQ ID NO:77
CDRH3	SEQ ID NO:63
CDRL1	SEQ ID NO:64
CDRL2	SEQ ID NO:65
CDRL3	SEQ ID NO:89
VH	SEQ ID NO:210
VL	269:DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDSLGDYYAYWYQQKPGQAPVLVIYKDNNRPSGIPERFSGSNSGNTATLTIS GTQAEDEADYYCQAWTDSPTGLVFGGGTKLTVL
Cadena pesada	SEQ ID NO:212
Cadena ligera	270:DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDSLGDYYAYWYQQKPGQAPVLVIYKDNNRPSGIPERFSGSNSGNTATLTIS GTQAEDEADYYCQAWTDSPTGLVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEX (X puede ser CS o. A)
SEQ ID NO: 210 que codifica PN	SEQ ID NO:214

Anticuerpo **7873**	Identificador de Secuencia (SEQ ID NO:) o comentarios/ detalles
SEQ ID NO: 269 que codifica PN	271:GATATCGAACTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGCGCGTATCTCGTGTAGCG GCGATTCTCTTGGTGATTATTATGCTTATTGGTACCAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATA AGGATAATAATCGTCCCTCAGGCATCCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCGACCCTGAC CATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCCAGGCTTGGACTGATTCTCCTACTGGTCTTG TGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTTCTT
SEQ ID NO: 212 que codifica PN	SEQ ID NO:216
SEQ ID NO: 270 que codifica PN	272:GATATCGAACTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGCGCGTATCTCGTGTAGCG GCGATTCTCTTGGTGATTATTATGCTTATTGGTACCAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATA AGGATAATAATCGTCCCTCAGGCATCCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCGACCCTGAC CATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCCAGGCTTGGACTGATTCTCCTACTGGTCTTG TGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTTCTTGGCCAGCCGAAAGCCGCACCGAGTGTGACGCTGTTTCCGCC GAGCAGCGAAGAATTGCAGGCGAACAAAGCGACCCTGGTGTGCCTGATTAGCGACTTTTATCCGGGAGCCGTG ACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCTCCAAACAAAGC AACAACAAGTACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCT GCCAGGTCACGCATGAGGGGAGCACCGTGGAAAAAACCGTTGCGCCGACTGAGX (X puede ser TGCAGC o GCC)
Anticuerpo **7832**	Identificador de Secuencia (SEQ ID NO:) o comentarios/ detalles
CDRH1	SEQ ID NO:17
CDRH2	SEQ ID NO:18
CDRH3	SEQ ID NO:19
CDRL1	SEQ ID NO:20
CDRL2	SEQ ID NO:21
CDRL3	SEQ ID NO:22
VH	273:QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYISWVRQMPGKGLEWMGIIDPDDSYTEYSPSFQGQVTISADKS ISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARYEYGGFDIWGQGTLVTVSS
VL	SEQ ID NO:219

(continuación)

Anticuerpo **7832**	Identificador de Secuencia (SEQ ID NO:) o comentarios/ detalles
Cadena pesada	**274:QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYISWVRQMPGKGLEWMGIIDPDDSYTEYSPSFQGQVTISADKS ISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARYEYGGFDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSX (X puede ser C, EF o. CEF)**
Cadena ligera	SEQ ID NO:221
SEQ ID NO: 273 que codifica PN	**275:CAGGTGCAATTGGTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAGCTGCAAAG GTTCCGGATATTCCTTTACTAATTATATTTCTTGGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATGGGC ATTATTGATCCTGATGATTCTTATACTGAGTATTCTCCTTCTTTTCAGGGTCAGGTCACCATTAGCGCGGATAAAA GCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTGAAAGCGAGCGATACGGCCATGTATTATTGCGCGCGTTAT GAGTATGGTGGTTTTGATATTTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA**
SEQ ID NO: 219 que codifica PN	SEQ ID NO:223
SEQ ID NO: 274 que codifica PN	**276:CAGGTGCAATTGGTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAGCTGCAAAG GTTCCGGATATTCCTTTACTAATTATATTTCTTGGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATGGGC ATTATTGATCCTGATGATTCTTATACTGAGTATTCTCCTTCTTTTCAGGGTCAGGTCACCATTAGCGCGGATAAAA GCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTGAAAGCGAGCGATACGGCCATGTATTATTGCGCGCGTTAT GAGTATGGTGGTTTTGATATTTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCAGCGTCGACCAAAGGTCCAA GCGTGTTTCCGCTGGCTCCGAGCAGCAAAAGCACCAGCGGCGGCACGGCTGCCCTGGGCTGCCTGGTTAAAG ATTATTTCCCGGAACCAGTCACCGTGAGCTGGAACAGCGGGGCGCTGACCAGCGGCGTGCATACCTTTCCGGC GGTGCTGCAAAGCAGCGGCCTGTATAGCCTGAGCAGCGTTGTGACCGTGCCGAGCAGCAGCTTAGGCACTCA GACCTATATTTGCAACGTGAACCATAAACCGAGCAACACCAAAGTGGATAAAAAAGTGGAACCGAAAAGCX (X puede ser TGC, GAATTC o. TGCGAATTC)**
Anticuerpo **7909**	Identificador de Secuencia (SEQ ID NO:) o comentarios/ detalles
CDRH1	SEQ ID NO:17
CDRH2	SEQ ID NO:107
CDRH3	SEQ ID NO:19
CDRL1	SEQ ID NO:20
CDRL2	SEQ ID NO:21

(continuación)

Anticuerpo **7909**	Identificador de Secuencia (SEQ ID NO:) o comentarios/ detalles
CDRL3	SEQ ID NO:22
VH	277:QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYISWVRQMPGKGLEWMGIIDPQDSYTEYSPSFQGQVTISADKS ISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARYEYGGFDIWGQGTLVTVSS
VL	SEQ ID NO:219
Cadena pesada	278:QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYISWVRQMPGKGLEWMGIIDPQDSYTEYSPSFQGQVTISADKS ISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARYEYGGFDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSX (X puede ser C, EF o CEF)
Cadena ligera	SEQ ID NO:221
SEQ ID NO: 277 que codifica PN	279:CAGGTGCAATTGGTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAGCTGCAAAG GTTCCGGATATTCCTTTACTAATTATATTTCTTGGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATGGGC ATTATTGATCCTCAGGATTCTTATACTGAGTATTCTCCTTCTTTTCAGGGTCAGGTCACCATTAGCGCGGATAAAA GCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTGAAAGCGAGCGATACGGCCATGTATTATTGCGCGCGTTAT GAGTATGGTGGTTTTGATATTTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA
SEQ ID NO: 219 que codifica PN	SEQ ID NO:223
SEQ ID NO: 278 que codifica PN	280:CAGGTGCAATTGGTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAGCTGCAAAG GTTCCGGATATTCCTTTACTAATTATATTTCTTGGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATGGGC ATTATTGATCCTCAGGATTCTTATACTGAGTATTCTCCTTCTTTTCAGGGTCAGGTCACCATTAGCGCGGATAAAA GCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTGAAAGCGAGCGATACGGCCATGTATTATTGCGCGCGTTAT GAGTATGGTGGTTTTGATATTTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCAGCGTCGACCAAAGGTCCAA GCGTGTTTCCGCTGGCTCCGAGCAGCAAAAGCACCAGCGGCGGCACGGCTGCCCTGGGCTGCCTGGTTAAAG ATTATTTCCCGGAACCAGTCACCGTGAGCTGGAACAGCGGGGCGCTGACCAGCGGCGTGCATACCTTTCCGGC GGTGCTGCAAAGCAGCGGCCTGTATAGCCTGAGCAGCGTTGTGACCGTGCCGAGCAGCAGCTTAGGCACTCA GACCTATATTTGCAACGTGAACCATAAACCGAGCAACACCAAAGTGGATAAAAAAGTGGAACCGAAAAGCX (X puede ser TGC, GAATTC o TGCGAATTC)
Anticuerpo **7910**	Identificador de Secuencia (SEQ ID NO:) o comentarios/ detalles
CDRH1	SEQ ID NO:17
CDRH2	SEQ ID NO:113

(continuación)

Anticuerpo **7910**	Identificador de Secuencia (SEQ ID NO:) o comentarios/ detalles
CDRH3	SEQ ID NO:19
CDRL1	SEQ ID NO:20
CDRL2	SEQ ID NO:21
CDRL3	SEQ ID NO:22
VH	281:QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYISWVRQMPGKGLEWMGIIDPEDSHTEYSPSFQGQVTISADKS ISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARYEYGGFDIWGQGTLVTVSS
VL	SEQ ID NO:219
Cadena pesada	282:QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYISWVRQMPGKGLEWMGIIDPEDSHTEYSPSFQGQVTISADKS ISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARYEYGGFDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSX (X puede ser C, EF o. CEF)
Cadena pesada	SEQ ID NO:221
SEQ ID NO: 281 que codifica PN	283:CAGGTGCAATTGGTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAGCTGCAAAG GTTCCGGATATTCCTTTACTAATTATATTTCTTGGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATGGGC ATTATTGATCCTGAGGATTCTCATACTGAGTATTCTCCTTCTTTTCAGGGTCAGGTGACCATTAGCGCGGATAAA AGCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTGAAAGCGAGCGATACGGCCATGTATTATTGCGCGCGTTA TGAGTATGGTGGTTTTGATATTTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA
SEQ ID NO: 219 que codifica PN	SEQ ID NO:223

ES 2 541 142 T3

(continuación)

Anticuerpo **7910**	Identificador de Secuencia (SEQ ID NO:) o comentarios/ detalles
SEQ ID NO: 282 que codifica PN	**284:CAGGTGCAATTGGTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAGCTGCAAAG GTTCCGGATATTCCTTTACTAATTATATTTCTTGGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATGGGC ATTATTGATCCTGAGGATTCTCATACTGAGTATTCTCCTTCTTTTCAGGGTCAGGTGACCATTAGCGCGGATAAA AGCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTGAAAGCGAGCGATACGGCCATGTATTATTGCGCGCGTTA TGAGTATGGTGGTTTTGATATTTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCAGCGTCGACCAAAGGTCCA AGCGTGTTTCCGCTGGCTCCGAGCAGCAAAAGCACCAGCGGCGGCACGGCTGCCCTGGGCTGCCTGGTTAAA GATTATTTCCCGGAACCAGTCACCGTGAGCTGGAACAGCGGGGCGCTGACCAGCGGCGTGCATACCTTTCCGG CGGTGCTGCAAAGCAGCGGCCTGTATAGCCTGAGCAGCGTTGTGACCGTGCCGAGCAGCAGCTTAGGCACTC AGACCTATATTTGCAACGTGAACCATAAACCGAGCAACACCAAAGTGGATAAAAAAGTGGAACCGAAAAGCX (X** puede ser **TGC, GAATTC o TGCGAATTC)**
Anticuerpo **7876**	Identificador de Secuencia (SEQ ID NO:) o comentarios/ detalles
CDRH1	SEQ ID NO:17
CDRH2	SEQ ID NO:49
CDRH3	SEQ ID NO:19
CDRL1	SEQ ID NO:20
CDRL2	SEQ ID NO:21
CDRL3	SEQ ID NO:50
VH	SEQ ID NO:218
VL	**285:DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNIGNSYVHWYQQKPGQAPVLVIYKDNDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTIS GTQAEDEADYYCATWGSEDQVFGGGTKLTVL**
Cadena pesada	SEQ ID NO:220
Cadena ligera	**286:DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNIGNSYVHWYQQKPGQAPVLVIYKDNDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTIS GTQAEDEADYYCATWGSEDQVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKAD SSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEX (X** puede ser **CS o A)**
SEQ ID NO: 218 que codifica PN	SEQ ID NO:222

(continuación)

Anticuerpo 7876	Identificador de Sequencia (SEQ ID NO:) o comentarios/detalles
SEQ ID NO: 285 que codifica PN	287:GATATCGAACTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGCGCGTATCTCGTGTAGCG GCGATAATATTGGTAATTCTTATGTTCATTGGTACCAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATA AGGATAATGATCGTCCCTCAGGCATCCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCGACCCTGAC CATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCGCTACTTGGGGTTCTGAGGATCAGGTGTTT GGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTTCTT
SEQ ID NO: 220 que codifica PN	SEQ ID NO:224
SEQ ID NO: 286 que codifica PN	288:GATATCGAACTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGCGCGTATCTCGTGTAGCG GCGATAATATTGGTAATTCTTATGTTCATTGGTACCAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATA AGGATAATGATCGTCCCTCAGGCATCCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCGACCCTGAC CATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCGCTACTTGGGGTTCTGAGGATCAGGTGTTT GGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTTCTTGGCCAGCCGAAAGCCGCACCGAGTGTGACGCTGTTTCCGCCGAGC AGCGAAGAATTGCAGGCGAACAAAGCGACCCTGGTGTGCCTGATTAGCGACTTTTATCCGGGAGCCGTGACAG TGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCTCCAAACAAAGCAACA ACAAGTACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTGCCA GGTCACGCATGAGGGGAGCACCGTGGAAAAAACCGTTGCGCCGACTGAGX (X puede ser TGCAGC o GCC)
Anticuerpo 7878	Identificador de Sequencia (SEQ ID NO:) o comentarios/detalles
CDRH1	SEQ ID NO:17
CDRH2	SEQ ID NO:49
CDRH3	SEQ ID NO:19
CDRL1	SEQ ID NO:20
CDRL2	SEQ ID NO:21
CDRL3	SEQ ID NO:101
VH	SEQ ID NO:218
VL	289:DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNIGNSYVHWYQQKPGQAPVLVIYKDNDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTIS GTQAEDEADYYCSTWDIEPTYVFGGGTKLTVL
Cadena pesada	SEQ ID NO:220

(continuación)

Anticuerpo 7878	Identificador de Secuencia (SEQ ID NO:) o comentarios/ detalles
Cadena liviana	290:DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNIGNSYVHWYQQKPGQAPVLVIYKDNDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTIS GTQAEDEADYYCSTWDIEPTYVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKAD SSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEX (X puede ser CS o A)
SEQ ID NO: 218 que codifica PN	SEQ ID NO:222
SEQ ID NO: 289 que codifica PN	291:GATATCGAACTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGCGCGTATCTCGTGTAGCG GCGATAATATTGGTAATTCTTATGTTCATTGGTACCAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATA AGGATAATGATCGTCCCTCAGGCATCCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCGACCCTGAC CATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCTCTACTTGGGATATTGAGCCTACTTATGTGT TTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTTCTT
SEQ ID NO: 220 que codifica PN	SEQ ID NO:224
SEQ ID NO: 290 que codifica PN	292:GATATCGAACTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGCGCGTATCTCGTGTAGCG GCGATAATATTGGTAATTCTTATGTTCATTGGTACCAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATA AGGATAATGATCGTCCCTCAGGCATCCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCGACCCTGAC CATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCTCTACTTGGGATATTGAGCCTACTTATGTGT TTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTTCTTGGCCAGCCGAAAGCCGCACCGAGTGTGACGCTGTTTCCGCCGA GCAGCGAAGAATTGCAGGCGAACAAAGCGACCCTGGTGTGCCTGATTAGCGACTTTTATCCGGGAGCCGTGAC AGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCTCCAAACAAAGCAA CAACAAGTACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTGC CAGGTCACGCATGAGGGGAGCACCGTGGAAAAAACCGTTGCGCCGACTGAGX (X puede ser TGCAGC o GCC)

(continuación)

ES 2 541 142 T3

Anticuerpo 7878	Identificador de Sequencia (SEQ ID NO:) o comentarios/detalles
Humano (Homo *sapiens*) C5	296:MGLLGILCFLIFLGKTWGQEQTYVISAPKIFRVGASENIVIQVYGYTEAFDATISIKSYPDKKFSYSSGHVHLSSENK FQNSAILTIQPKQLPGGQNPVSYVYLEVVSKHFSKSKRMPITYDNGFLFIHTDKPVYTPDQSVKVRVYSLNDDLKPAK RETVLTFIDPEGSEVDMVEEIDHIGIISFPDFKIPSNPRYGMWTIKAKYKEDFSTTGTAYFEVKEYVLPHFSVSIEPEYNF IGYKNFKNFEITIKARYFYNKVVTEADVYITFGIREDLKDDQKEMMQTAMQNTMLINGIAQVTFDSETAVKELSYYSLED LNNKYLYIAVTVIESTGGFSEEAEIPGIKYVLSPYKLNLVATPLFLKPGIPYPIKVQVKDSLDQLVGGVPVTLNAQTIDVN QETSDLDPSKSVTRVDDGVASFVLNLPSGVTVLEFNVKTDAPDLPEENQAREGYRAIAYSSLSQSYLYIDWTDNHKA LLVGEHLNIIVTPKSPYIDKITHYNYLILSKGKIIHFGTREKFSDASYQSINIPVTQNMVPSSRLLVYYIVTGEQTAELVSD SVWLNIEEKCGNQLQVHLSPDADAYSPGQTVSLNMATGMDSWVALAAVDSAVYGVQRGAKKPLERVFQFLEKSDL GCGAGGGLNNANVFHLAGLTFLTNANADDSQENDEPCKEILRPRRTLQKKIEEIAAKYKHSVVKKCCYDGACVNNDE TCEQRAARISLGPRCIKAFTECCVVASQLRANISHKDMQLGRLHMKTLLPVSKPEIRSYFPESWLWEVHLVPRRKQL QFALPDSLTTWEIQGVGISNTGICVADTVKAKVFKDVFLEMNIPYSVVRGEQIQLKGTVYNYRTSGMQFCVKMSAVE GICTSESPVIDHQGTKSSKCVRQKVEGSSSHLVTFTVLPLEIGLHNINFSLETWFGKEILVKTLRVVPEGVKRESYSGV TLDPRGIYGTISRRKEFPYRIPLDLVPKTEIKRILSVKGLLVGEILSAVLSQEGINILTHLPKGSAEAELMSVVPVFYVFHY LETGNHWNIFHSDPLIEKQKLKKKLKEGMLSIMSYRNADYSYSVWKGGSASTWLTAFALRVLGQVNKYVEQNQNSIC NSLLWLVENYQLDNGSFKENSQYQPIKLQGTLPVEARENSLYLTAFTVIGIRKAFDICPLVKIDTALIKADNFLLENTLPA QSTFTLAISAYALSLGDKTHPQFRSIVSALKREALVKGNPPIYRFWKDNLQHKDSSVPNTGTARMVETTAYALLTSLNL KDINYVNPVIKWLSEEQRYGGGFYSTQDTINAIEGLTEYSLLVKQLRLSMDIDVSYKHKGALHNYKMTDKNFLGRPVE VLLNDDLIVSTGFGSGLATVHVTTVVHKTSTSEEVCSFYLKIDTQDIEASHYRGYGNSDYKRIVACASYKPSREESSSG SSHAVMDISLPTGISANEEDLKALVEGVDQLFTDYQIKDGHVILQLNSIPSSDFLCVRFRIFELFEVGFLSPATFTVYEY HRPDKQCTMFYSTSNIKIQKVCEGAACKCVEADCGQMQEELDLTISAETRKQTACKPEIAYAYKVSITSITVENVFVKY KATLLDIYKTGEAVAEKDSEITFIKKVTCTNAELVKGRQYLIMGKEALQIKYNFSFRYIYPLDSLTWIEYWPRDTTCSSC QAFLANLDEFAEDIFLNGC

(continuación)

Anticuerpo 7878	Identificador de Secuencia (SEQ ID NO:) o comentarios/detalles
C5 de Macaco Cinomólogo *(Macaca fascicularis)*	297:MGLLGILCFLIFLGKTWGQEQTYVISAPKIFRVGASENIVIQVYGYTEAFDATISIKSYPDKKFSYSSGHVHLSSENK FQNSAVLTIQPKQLPGGQNQVSYVYLEVVSKHFSKSKKIPITYDNGFLFIHTDKPVYTPDQSVKVRVYSLNDDLKPAK RETVLTFIDPEGSEIDMVEEIDHIGIISFPDFKIPSNPRYGMWTIQAKYKEDFSTTGTAFFEVKEYVLPHFSVSVEPESNF IGYKNFKNFEITIKARYFYNKVVTEADVYITFGIREDLKDDQKEMMQTAMQNTMLINGIAQVTFDSETAVKELSYYSLED LNNKYLYIAVTVIESTGGFSEEAEIPGIKYVLSPYKLNLVATPLFLKPGIPYSIKVQVKDALDQLVGGVPVTLNAQTIDVN QETSDLEPRKSVTRVDDGVASFVVNLPSGVTVLEFNVKTDAPDLPDENQAREGYRAIAYSSLSQSYLYIDWTDNHKA LLVGEYLNIIVTPKSPYIDKITHYNYLILSKGKIIHFGTREKLSDASYQSINIPVTQNMVPSSRLLVYYIVTGEQTAELVSDS VWLNIEEKCGNQLQVHLSPDADTYSPGQTVSLNMVTGMDSWVALTAVDSAVYGVQRRAKKPLERVFQFLEKSDLG CGAGGGLNNANVFHLAGLTFLTNANADDSQENDEPCKEIIRPRRMLQEKIEEIAAKYKHLVVKKCCYDGVRINHDETC EQRAARISVGPRCVKAFTECCVVASQLRANNSHKDLQLGRLHMKTLLPVSKPEIRSYFPESWLWEVHLVPRRKQLQ FALPDSVTTWEIQGVGISNSGICVADTIKAKVFKDVFLEMNIPYSVVRGEQVQLKGTVYNYRTSGMQFCVKMSAVEGI CTSESPVIDHQGTKSSKCVRQKVEGSSNHLVTFTVLPLEIGLQNINFSLETSFGKEILVKSLRVVPEGVKRESYSGITLD PRGIYGTISRRKEFPYRIPLDLVPKTEIKRILSVKGLLVGEILSAVLSQREGINILTHLPKGSAEAELMSVVPVFYVFHYLET GNHWNIFHSDPLIEKRNLEKKLKEGMVSIMSYRNADYSYSWWKGGSASTWLTAFALRVLGQVHKYVEQNQNSICNS LLWLVENYQLDNGSFKENSQYQPIKLQGTLPVEARENSLYLTAFTVIGIRKAFDICPLVKINTALIKADTFLLENTLPAQS TFTLAISAYALSLGDKTHPQFRSIVSALKREALVKGNPPIYRFWKDSLQHKDSSVPNTGTARMVETTAYALLTSLNLKD INYVNPIIKWLSEEQRYGGGFYSTQDTINAIEGLTEYSLLVKQLRLNMDIDVAYKHKGPLHNYKMTDKNFLGRPVEVLL NDDLVVSTGFGSGLATVHVTTVVHKTSTSEEVCSFYLKIDTQDIEASHYRGYGNSDYKRIVACASYKPSKEEESSSGSS HAVMDISLPTGINANEEDLKALVEGVDQLFTDYQIKDGHVILQLNSIPSSDFLCVRFRIFELFEVGFLSPATFTVYEYHR PDKQCTMFYSTSNIKIQKVCEGATCKCIEADCGQMQKELDLTISAETRKQTACNPEIAYAYKVIITSITTENVFVKYKAT LLDIYKTGEAVAEKDSEITFIKKVTCTNAELVKGRQYLIMGKEALQIKYNFTFRYIYPLDSLTWIEYWPRDTTCSSCQAF LANLDEFAEDIFLNGC

Otros anticuerpos de la invención incluyen aquéllos en donde los aminoácidos o los ácidos nucleicos que codifican los aminoácidos han sido mutados, y no obstante, tienen una identidad de al menos el 60, 70, 80, 90, o el 95% con las secuencias descritas en la Tabla 1. Otros anticuerpos de la divulgación incluyen secuencias de aminoácidos mutantes, en donde se han mutado no más de 1, 2, 3, 4, o 5 aminoácidos en las regiones variables, cuando se comparan con las regiones variables ilustradas en la secuencia descrita en la Tabla 1, aunque retienen sustancialmente la misma actividad terapéutica.

Debido a que cada uno de estos anticuerpos se pueden enlazar a C5, las secuencias de VH, VL, cadena ligera de longitud completa, y cadena pesada de longitud completa (las secuencias de aminoácidos y las secuencias de nucleótidos que codifican las secuencias de aminoácidos), se pueden "mezclar y emparejar", para crear otros anticuerpos de la invención que se enlazan a C5. Estos anticuerpos que se enlazan a C5 "mezclados y emparejados" se pueden probar utilizando los ensayos de enlazamiento conocidos en la técnica (por ejemplo, los ELISA, y otros ensayos descritos en la sección de ejemplos). Cuando estas cadenas se mezclan y se emparejan, una secuencia VH de un apareamiento particular de VHNL debe ser reemplazada con una secuencia VH estructuralmente similar. Igualmente, una secuencia de cadena pesada de longitud completa de un apareamiento particular de cadena pesada de longitud completa / cadena ligera de longitud completa, debe ser reemplazada con una secuencia de cadena pesada de longitud completa estructuralmente similar. Igualmente, una secuencia VL de un apareamiento particular de VHNL debe ser reemplazada con una secuencia VL estructuralmente similar. Igualmente, una secuencia de cadena ligera de longitud completa de un apareamiento particular de cadena pesada de longitud completa / cadena ligera de longitud completa, debe ser reemplazada con una secuencia de cadena ligera de longitud completa estructuralmente similar. De conformidad con lo anterior, en una realización se proporciona un anticuerpo monoclonal aislado, o una región del mismo de enlazamiento del antígeno, que tiene: una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que consiste de la SEQ ID NO: 7; y una región variable de cadena liviana que comprende una secuencia de aminoácidos que consiste de la SEQ ID NO: 8; en donde el anticuerpo se enlaza específicamente a C5 (por ejemplo, C5 humana y/o de cinomólogo). Por lo tanto, en un aspecto de la divulgación se proporciona un anticuerpo monoclonal aislado o región del mismo de enlazamiento del antígeno que tiene: una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada a partir del grupo que consiste de las SEQ ID NOs: 23, 39, 51, 67, 79, 96, 108, 114, 121, 137, 151, 165, 179, 187, 201, 210, 218, 227, 241, 253, 257, 273, 277, y 281; y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada a partir del grupo que consiste de las SEQ ID NOs: 24, 40, 52, 68, 80, 90, 102, 122, i38, 152, 166,180, 188, 202, 211, 219, 228, 242, 261, 265, 269, 285 y 289; en donde el anticuerpo se enlaza específicamente a C5 (por ejemplo, C5 humana y/o de cinomólogo).

En un aspecto de la divulgación se proporciona: (i) un anticuerpo monoclonal aislado, el cual tiene: una cadena pesada de longitud completa que comprende una secuencia de aminoácidos que se ha optimizado para su expresión en la célula de un mamífero, seleccionada a partir del grupo que consiste de las SEQ ID NOs: 9, 25, 41, 53, 69, 81, 97, 109, 115, 123, 139, 153, 167, 181, 189, 203, 212, 220, 229, 243, 249, 254, 258, 274, 278, y 282; y una cadena ligera de longitud completa que comprende una secuencia de aminoácidos que se ha optimizado para su expresión en la célula de un mamífero, seleccionada a partir del grupo que consiste de las SEQ ID NOs: 10, 26, 42, 54, 70, 82, 91, 103, 124, 140, 154, 168, 182, 190, 204, 213, 221, 230, 244, 251, 262, 266, 270, 286, y 290; o (ii) una proteína funcional que comprende una porción de la misma de enlazamiento al antígeno.

En otro aspecto, la divulgación proporciona anticuerpos de enlazamiento de C5 que comprenden las CDR1, CDR2, y CDR3 de cadena pesada y de cadena ligera, como se describe en la Tabla 1, o combinaciones de las mismas. Las secuencias de aminoácidos de las CDR1 VH de los anticuerpos se muestran en las SEQ ID NOs: 1, 17, 33, 61, 131, 145, 159, 173, 195, y 235. Las secuencias de aminoácidos de la CDR2 VH de los anticuerpos se muestran en las SEQ ID NOs: 2,18, 34, 49, 62, 77, 95, 107, 113, 119, 132,146, 160, 174, 196, 226, y 236. Las secuencias de aminoácidos de las CDR3 VH de los anticuerpos se muestran en las SEQ ID NOs: 3, 19, 35, 63, 133, 147, 161, 175, 197, y 237. Las secuencias de aminoácidos de las CDR1 VL de los anticuerpos se muestran en las SEQ ID NOs: 4, 20, 36, 64, 134, 148, 162, 176, 198, y 238. Las secuencias de aminoácidos de las CDR2s VL de los anticuerpos se muestran en las SEQ ID NOs: 5, 21, 37, 65,135, 149, 163, 177, 199, y 239. Las secuencias de aminoácidos de las CDR3s VL de los anticuerpos se muestran en las SEQ ID NOs: 6, 22, 38, 50, 66, 78, 89, 101, 120, 136, 150, 164, 178, 200,209, y 240. Las regiones CDR se delinean utilizando el sistema de Kabat (Kabat, E. A. y colaboradores, 1991 Sequences of Proteins of Immunological Interest, Quinta Edición, Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos, Publicación de NIH No. 91-3242).

Dado que cada uno de estos anticuerpos puede enlazarse a C5, y que la especificidad de enlazamiento del antígeno es proporcionada primordialmente por las regiones CDR1, 2, y 3, las secuencias de CDR1, 2, y 3 VH, y las secuencias de CDR1, 2, y 3 VL, se pueden "mezclar y emparejar" (es decir, las CDR de diferentes anticuerpos se pueden mezclar y emparejar, aunque cada anticuerpo debe contener una CDR1, 2, y 3 VH y una CDR1, 2, y 3 VL, para crear otras moléculas de enlazamiento de C5 de la invención. Estos anticuerpos de enlazamiento de C5 "mezclados y emparejados" se pueden probar utilizando los ensayos de enlazamiento conocidos en la técnica, y aquéllos descritos en los Ejemplos (por ejemplo, los ELISA). Cuando las secuencias de CDR VH se mezclan y se emparejan, la secuencia de CDR1, CDR2, y/o CDR3 de una secuencia VH particular debe ser reemplazada con

una(s) secuencia(s) de CDR estructuralmente similar(es). Igualmente, cuando las secuencias de CDR VL se mezclan y se emparejan, la secuencia de CDR1, CDR2, y/o CDR3 de una secuencia particular VL, debe ser reemplazada con una(s) secuencia(s) de CDR estructuralmente similar(es). Será fácilmente evidente para el experto ordinariamente capacitado que se pueden crear secuencias VH y VL novedosas, sustituyendo una o más secuencias de la región CDR VH y/o VL con secuencias estructuralmente similares a partir de las secuencias de CDR mostradas en la presente invención para los anticuerpos monoclonales de la presente invención.

De conformidad con lo anterior, en un aspecto de la invención se proporciona un anticuerpo monoclonal aislado o una región del mismo de enlazamiento del antígeno, que comprende una CDR1 de la región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada a partir del grupo que consiste de las SEQ ID NOs: 1, 17, 33, 61, 131, 145, 159, 173, 195, y 235; una CDR2 de la región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada a partir del grupo que consiste de las SEQ ID NOs: 2, 18, 34, 49, 62, 77, 95, 107, 113, 119, 132, 146, 160, 174, 196, 226, y 236; una CDR3 de la región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada a partir del grupo que consiste de las SEQ ID NOs: 3, 19, 35, 63, 133, 147, 161, 175, 197, y 237; una CDR1 de la región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada a partir del grupo que consiste de las SEQ ID NOs: 4, 20, 36, 64, 134, 148, 162, 176, 198, y 238; una CDR2 de la región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada a partir del grupo que consiste de las SEQ ID NOs: 5, 21, 37, 65, 135, 149, 163, 177, 199, y 239; y una CDR3 de la región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada a partir del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 6, 22, 38, 50, 66, 78, 89, 101, 120, 136, 150, 164, 178, 200, 209, y 240; en donde el anticuerpo se enlaza específicamente a C5.

En una realización específica, se proporciona un anticuerpo que se enlaza específicamente a C5, que comprende una CDR1 de la región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 1; una CDR2 de la región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 2; una CDR3 de la región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 3; una CDR1 de la región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 4; una CDR2 de la región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 5; y una CDR3 de la región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 6. En un aspecto de la divulgación, se proporciona un anticuerpo que se enlaza específicamente a C5, que comprende una CDR1 de la región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 17; una CDR2 de la región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 18; una CDR3 de la región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 19; una CDR1 de la región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 20; una CDR2 de la región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 21; y una CDR3 de la región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 22.

En un aspecto de la divulgación, se proporciona un anticuerpo que se enlaza específicamente a C5, que comprende una CDR1 de la región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 33; una CDR2 de la región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 34; una CDR3 de la región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 35; una CDR1 de la región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 36; una CDR2 de la región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 37; y una CDR3 de la región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 38. En un aspecto de la divulgación, se proporciona un anticuerpo que se enlaza específicamente a C5, que comprende una CDR1 de la región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 17; una CDR2 de la región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 49; una CDR3 de la región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 19; una CDR1 de la región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 20; una CDR2 de la región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 21; y una CDR3 de la región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 50.

En un aspecto de la divulgación, se proporciona un anticuerpo que se enlaza específicamente a C5, que comprende una CDR1 de la región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 61; una CDR2 de la región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 62; y una CDR3 de la región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 63; una CDR1 de la región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 64; una CDR2 de la región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 65; y una CDR3 de la región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 66. En un aspecto de la divulgación, se proporciona un anticuerpo que se enlaza específicamente a C5, que comprende una CDR1 de la región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 61; una CDR2 de la región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 77; una CDR3 de la región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 63; una CDR1 de la región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 64; una CDR2 de la región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 65; y una CDR3 de la región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 78.

En un aspecto de la divulgación, se proporciona un anticuerpo que se enlaza específicamente a C5, que comprende una CDR1 de la región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 61; una CDR2 de la región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 77; y una CDR3 de la región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 63; una CDR1 de la región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 64; una CDR2 de la región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 6.5; y una CDR3 de la región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 89. En un aspecto de la divulgación, se proporciona un anticuerpo que se enlaza específicamente a C5, que comprende una CDR1 de la región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 61; una CDR2 de la región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 62; una CDR3 de la región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 63; una CDR1 de la región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 64; una CDR2 de la región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 65; y una CDR3 de la región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 89.

En un aspecto de la divulgación, se proporciona un anticuerpo que se enlaza específicamente a C5, que comprende una CDR1 de la región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 61; una CDR2 de la región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 95; y una CDR3 de la región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 63; una CDR1 de la región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 64; una CDR2 de la región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 65; y una CDR3 de la región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 89. En un aspecto de la divulgación, se proporciona un anticuerpo que se enlaza específicamente a C5, que comprende una CDR1 de la región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 17; una CDR2 de la región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 49; una CDR3 de la región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 19; una CDR1 de la región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 20; una CDR2 de la región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 21; y una CDRS de la región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 101.

En un aspecto de la divulgación, se proporciona un anticuerpo que se enlaza específicamente a C5, que comprende una CDR1 de la región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 17; una CDR2 de la región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 107; y una CDR3 de la región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 19; una CDR1 de la región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 20; una CDR2 de la región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 21; y una CDR3 de la región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 22. En un aspecto de la divulgación, se proporciona un anticuerpo que se enlaza específicamente a C5, que comprende una CDR1 de la región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 17; una CDR2 de la región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 107; una CDR3 de la región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 19; una CDR1 de la región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 20; una CDR2 de la región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 21; y una CDR3 de la región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 101.

En un aspecto de la divulgación, se proporciona un anticuerpo que se enlaza específicamente a C5, que comprende una CDR1 de la región variable de cadena pesada de la SEQ ID No: 17; una CDR2 de la región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 113; y una CDR3 de la región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 19; una CDR1 de la región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 20; una CDR2 de la región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 21; y una CDR3 de la región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 22. En un aspecto de la divulgación, se proporciona un anticuerpo que se enlaza específicamente a C5, que comprende una CDR1 de la región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 17; una CDR2 de la región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 113; una CDR3 de la región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 19; una CDR1 de la región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 20; una CDR2 de la región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 21; y una CDR3 de la región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 101.

En un aspecto de la divulgación, se proporciona un anticuerpo que se enlaza específicamente a C5, que comprende una CDR1 de la región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 1; una CDR2 de la región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 119; y una CDR3 de la región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 3; una CDR1 de la región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 4; una CDR2 de la región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 5; y una CDR3 de la región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 120. En un aspecto de la divulgación, se proporciona un anticuerpo que se enlaza específicamente a C5, que comprende una CDR1 de la región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 131; una CDR2 de la región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 132; una CDR3 de la región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 133; una CDR1 de la región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 134; una CDR2 de la región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 135; y una CDR3 de la región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 136.

En un aspecto de la divulgación, se proporciona un anticuerpo que se enlaza específicamente a C5, que comprende una CDR1 de la región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 145; una CDR2 de la región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 146; y una CDR3 de la región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 147; una CDR1 de la región variable de cadena ligera de la SEQ ID No: 148; una CDR2 de la región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 149; y una CDR3 de la región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 150. En un aspecto de la divulgación, se proporciona un anticuerpo que se enlaza específicamente a C5, que comprende una CDR1 de la región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 159; una CDR2 de la región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 160; una CDR3 de la región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 161; una CDR1 de la región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 162; una CDR2 de la región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 163; y una CDR3 de la región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 164.

En un aspecto de la divulgación, se proporciona un anticuerpo que se enlaza específicamente a C5, que comprende una CDR1 de la región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 173; una CDR2 de la región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 174; y una CDR3 de la región variable de cadena pesada de la SEQ ID No: 175; una CDR1 de la región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 176; una CDR2 de la región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 177; y una CDR3 de la región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 178. En un aspecto de la divulgación, se proporciona un anticuerpo que se enlaza específicamente a C5, que comprende una CDR1 de la región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 195; una CDR2 de la región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 196; una CDR3 de la región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 197; una CDR1 de la región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 198; una CDR2 de la región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 199; y una CDR3 de la región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 200.

En un aspecto de la divulgación, se proporciona un anticuerpo que se enlaza específicamente a C5, que comprende una CDR1 de la región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 61; una CDR2 de la región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 77; y una CDR3 de la región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 63; una CDR1 de la región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 64; una CDR2 de la región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 65; y una CDR3 de la región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 209. En un aspecto de la divulgación, se proporciona un anticuerpo que se enlaza específicamente a C5, que comprende una CDR1 de la región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 17; una CDR2 de la región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 49; una CDR3 de la región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 19; una CDR1 de la región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 20; una CDR2 de la región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 21; y una CDR3 de la región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 22.

En un aspecto de la divulgación, se proporciona un anticuerpo que se enlaza específicamente a C5, que comprende una CDR1 de la región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 33; una CDR2 de la región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 226; y una CDR3 de la región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 35; una CDR1 de la región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 36; una CDR2 de la región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 37; y una CDR3 de la región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 38. En un aspecto de la divulgación, se proporciona un anticuerpo que se enlaza específicamente a C5, que comprende una CDR1 de la región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 235; una CDR2 de la región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 236; una CDR3 de la región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 237; una CDR1 de la región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 238; una CDR2 de la región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 239; y una CDR3 de la región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 240.

En un aspecto de la divulgación, se proporciona un anticuerpo que se enlaza específicamente a C5, que comprende una CDR1 de la región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 1; una CDR2 de la región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 119; y una CDR3 de la región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 3; una CDR1 de la región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 4; una CDR2 de la región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 5; y una CDR3 de la región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 6. En un aspecto de la divulgación, se proporciona un anticuerpo que se enlaza específicamente a C5, que comprende una CDR1 de la región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 1; una CDR2 de la región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 2; una CDR3 de la región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 3; una CDR1 de la región variable. de cadena ligera de la SEQ ID NO: 4; una CDR2 de la región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 5; y una CDR3 de la región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 120.

En un aspecto de la divulgación, se proporciona un anticuerpo que se enlaza específicamente a C5, que comprende una CDR1 de la región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 61; una CDR2 de la región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 62; y una CDR3 de la región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 63; una CDR1 de la región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 64; una CDR2 de la región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 65; y una CDR3 de la región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 209. En un aspecto de la divulgación, se proporciona un anticuerpo que se enlaza específicamente a C5, que comprende una CDR1 de la región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 61; una CDR2 de la región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 95; una CDR3 de la región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 63; una CDR1 de la región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 64; una CDR2 de la región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 65; una CDR3 de la región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 209.

En un aspecto de la divulgación, se proporciona un anticuerpo que se enlaza específicamente a C5, que comprende una CDR1 de la región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 61; una CDR2 de la región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 77; y una CDR3 de la región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 63; una CDR1 de la región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 64; una CDR2 de la región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 65; y una CDR3 de la región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 66. En un aspecto de la divulgación, se proporciona un anticuerpo que se enlaza específicamente a C5, que comprende una CDR1 de la región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 61; una CDR2 de la región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 77; una CDR3 de la región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 63; una CDR1 de la región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 64; una CDR2 de la región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 65; y una CDR3 de la región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 78.

En un aspecto de la divulgación, se proporciona un anticuerpo que se enlaza específicamente a C5, que comprende una CDR1 de la región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 61; una CDR2 de la región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 77; y una CDR3 de la región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 63; una CDR1 de la región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 64; una CDR2 de la región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 65; y una CDR3 de la región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 89. En un aspecto de la divulgación, se proporciona un anticuerpo que se enlaza específicamente a C5, que comprende una CDR1 de la región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 17; una CDR2 de la región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 107; una CDR3 de la región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 19; una CDR1 de la región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 20; una CDR2 de la región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 21; y una CDR3 de la región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 22.

En ciertas realizaciones, un anticuerpo que se enlaza específicamente a C5 es un anticuerpo que se describe en la Tabla 1.

Como se utiliza en la presente invención, un anticuerpo humano comprende las regiones variables de cadena pesada o ligera o las cadenas pesada o ligera de longitud completa que son "el producto de" o "derivadas a partir de" una secuencia particular de la línea germinal, si las regiones variables o las cadenas de longitud completa del anticuerpo se obtienen a partir de un sistema que utiliza genes de inmunoglobulina de la línea germinal humana. Estos sistemas incluyen la inmunización de un ratón transgénico que porta los genes de inmunoglobulina humana con el antígeno de interés, o la selección de una biblioteca de genes de inmunoglobulina humana desplegada en un fago con el antígeno de interés. Un anticuerpo humano que sea "el producto de" o un "derivado de" una secuencia de inmunoglobulina de la línea germinal humana se puede identificar como tal mediante la comparación de la secuencia de aminoácidos del anticuerpo humano con las secuencias de aminoácidos de las inmunoglobulinas de la línea germinal humana, y que selecciona la secuencia de inmunoglobulina de la línea germinal humana que tenga la secuencia más cercana (es decir, mayor % de identidad), con la secuencia del anticuerpo humano. Un anticuerpo humano que es "el producto de" o un "derivado de" una secuencia particular de inmunoglobulina de la línea germinal humana, puede contener diferencias de aminoácidos, en comparación con la secuencia de la línea germinal, debido, por ejemplo, a las mutaciones somáticas de origen natural, o a la introducción intencional de mutaciones dirigidas al sitio. Sin embargo, en las regiones de estructura VH o VL, un anticuerpo humano seleccionado típicamente es al menos 90% idéntico en la secuencia de aminoácidos a una secuencia de aminoácidos codificada por un gen de inmunoglobulina de la línea germinal humana, y contiene residuos de aminoácidos que identifican al anticuerpo humano como de humano cuando se compara con las secuencias de aminoácidos de inmunoglobulina de la línea germinal de otras especies (por ejemplo, las secuencias de la línea germinal de murino). En ciertos casos, un anticuerpo humano puede ser al menos 60%, 70%, 80%, 90%, o al menos 95%, o inclusive al menos 96%, 97%, 98%, o 99% idéntico en la secuencia de aminoácidos a la secuencia de aminoácidos codificada por el gen de inmunoglobulina de la línea germinal. Típicamente, un anticuerpo humano recombinante exhibirá no más de 10diferencias de aminoácidos de la secuencia de aminoácidos codificada por el gen de inmunoglobulina de la línea germinal humana en las regiones de estructura VH o VL. En ciertos casos, el anticuerpo humano puede exhibir no más de 5, o inclusive no más de 4, 3, 2, o 1 diferencia de aminoácidos de la secuencia de aminoácidos codificada por el gen de inmunoglobulina de la línea germinal.

Anticuerpos homólogos

En aún otro aspecto de la divulgación, la presente invención proporciona un anticuerpo o un fragmento del mismo que se enlaza al antígeno, que comprende secuencias de aminoácidos que son homólogas a las secuencias descritas en la Tabla 1, y este anticuerpo se enlaza a una proteína C5 (por ejemplo, C5 humana y/o de cinomólogo), y retiene las propiedades funcionales deseadas de estos anticuerpos descritos en la Tabla 1.

Por ejemplo, la invención proporciona un anticuerpo monoclonal aislado (o un fragmento funcional del mismo que se enlaza al antígeno) que comprende una región variable de cadena pesada y una región variable de cadena ligera, en donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80%, al menos 90%, o al menos 95% idéntica a una secuencia de aminoácidos que consiste de la SEQ ID NO: 7; la región variable de cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80%, al menos 90%, o al menos 95% idéntica a una secuencia de aminoácidos que consiste de la SEQ ID NO: 8; el anticuerpo se enlaza específicamente a C5 (por ejemplo, C5 humano y/o de cinomólogo), y el anticuerpo puede inhibir la lisis de los glóbulos rojos en un ensayo hemolítico. En un ejemplo específico, tales anticuerpos tienen un valor de IC_{50} en el ensayo hemolítico de 20 - 200 pM, cuando se utiliza suero agotado en C5 humana que se reconstituya con C5 humana 100 pM.

En un aspecto de la divulgación, existe un anticuerpo monoclonal aislado (o un fragmento funcional del mismo que se enlaza al antígeno) que comprende una región variable de cadena pesada y una región variable de cadena liviana, en donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80%, al menos 90%, o al menos 95% idéntica a una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de la SEQ ID NO: 23, 39, 51, 67, 79, 96, 108, 114, 121, 137, 151, 165, 179, 187, 201, 210, 218, 227, 241, 253, 257, 273, 277, o 281; la región variable de cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80%, al menos 90%, o al menos 95% idéntica a una secuencia de aminoácidos seleccionada a partir del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 24, 40, 52, 68, 80, 90, 102, 122, 138, 152, 166, 180, 188, 202, 211, 219, 228, 242, 261, 265, 269, 285, o 289; el anticuerpo se enlaza específicamente a C5 (por ejemplo, C5 humana y/o de cinomólogo), y el anticuerpo puede inhibir la lisis de los glóbulos rojos en un ensayo hemolítico. En un ejemplo especifico, estos anticuerpos tienen un valor de IC_{50} en un ensayo hemolítico de 20 - 200 pM, cuando se utiliza suero agotado en C5 humana que se reconstituye con C5 humana 100 pM.

En otras realizaciones, las secuencias de aminoácidos VH y/o VL pueden ser 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, o el 99% idénticas a las secuencias estipuladas en la Tabla 1. En otra aspecto de la divulgación, las secuencias de aminoácidos VH y/o VL pueden ser idénticas, excepto por una sustitución de aminoácido en no más de 1, 2, 3, 4, o 5 posiciones de aminoácidos. Un anticuerpo que tenga las regiones VH y VL con una alta

identidad (es decir, del 80% o mayor) con las regiones VH y VL de aquellas descritas en la Tabla 1, se puede obtener mediante mutagénesis (por ejemplo, mutagénesis mediada por PCR o dirigida al sitio) de moléculas de ácidos nucleicos que codifiquen las SEQ ID NOs: 7, 23, 39, 51, 67, 79, 96, 108, 114, 121, 137, 151, 165, 179, 187, 201, 210, 218, 227, 241, 253, 257, 273, 277, o 281; y 8, 24, 40, 52, 68, 80, 90, 102, 122, 138, 152, 166, 180, 188, 202, 211, 219, 228, 242, 261, 265, 269, 285, o 289, respectivamente, seguido por el análisis del anticuerpo alterado codificado para determinar la función retenida, utilizando los ensayos funcionales descritos en la presente invención.

En otro aspecto de la divulgación, las secuencias de aminoácidos de la cadena pesada de longitud completa y/o de la cadena ligera de longitud completa pueden ser 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, o 99% idénticas a las secuencias estipuladas en la Tabla 1. Un anticuerpo que tenga una cadena pesada de longitud completa y una cadena ligera de longitud completa con una alta identidad (es decir, del 80% o superior) con las cadenas pesadas de longitud completa de cualquiera de las SEQ ID NOs: 9, 25, 41, 53, 69, 81, 97, 109, 115, 123, 139, 153, 167, 181, 189, 203, 212, 220, 229, 243, 249, 254, 258, 274, 278, y 282 y con las cadenas ligeras de longitud completa de cualquiera de las SEQ ID NOs: 10, 26, 42, 54,70, 82, 91, 103, 124, 140, 154, 168, 182, 190, 204, 213, 221, 230, 244, 251, 262, 266, 270, 286, y 290, respectivamente, se pueden obtener mediante mutagénesis (por ejemplo, mutagénesis dirigida al sitio o mediada por PCR) de las moléculas de ácido nucleico que codifiquen estos polipéptidos, respectivamente, seguido por el análisis del anticuerpo alterado codificado para la función retenida, utilizando los ensayos funcionales descritos en la presente invención.

En un aspecto de la divulgación, las secuencias de nucleótidos de cadena pesada de longitud completa y/o de cadena ligera de longitud completa pueden ser 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% idénticas a las secuencias estipuladas anteriormente.

En un aspecto de la divulgación, las regiones variables de las secuencias de nucleótidos de cadena pesada y/o de cadena ligera pueden ser 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% idénticas a las secuencias estipuladas anteriormente.

Como se utiliza en la presente invención, el porcentaje de identidad entre las dos secuencias es una función del número de posiciones idénticas compartidas por las secuencias (es decir, el porcentaje de identidad es igual al número de posiciones idénticas / número total de posiciones x 100), tomando en cuenta el número de espacios, y la longitud de cada espacio, que se necesite introducir para la alineación óptima de las dos secuencias. La comparación de las secuencias y la determinación del porcentaje de identidad entre dos secuencias, se pueden lograr utilizando un algoritmo matemático, como se describe en los ejemplos no limitantes que se encuentran más adelante.

De forma adicional o alternativamente, las secuencias de proteína de la presente invención se pueden utilizar adicionalmente como una "secuencia de consulta", para llevar a cabo una búsqueda contra las bases de datos públicas, por ejemplo, con el fin de identificar las secuencias relacionadas. Por ejemplo, estas búsquedas se pueden llevar a cabo utilizando el programa BLAST (versión 2.0) de Altschul y colaboradores, 1990 J. Mol. Biol. 215: 403 - 10.

Anticuerpos con modificaciones conservadoras

En un aspecto de la divulgación, se proporciona un anticuerpo de la invención que tiene una región variable de cadena pesada que comprende las secuencias de CDR1, CDR2, y CDR3, y una región variable de cadena ligera que comprende las secuencias de CDR1,CDR2,y CDR3, en donde una o más de estas secuencias de CDR tienen secuencias de aminoácidos especificadas basadas en los anticuerpos descritos en la presente invención, o modificaciones conservadoras de las mismas, y en donde los anticuerpos retienen las propiedades funcionales deseadas de los anticuerpos que enlazan a C5 de la invención. Por lo tanto, un aspecto de la divulgación proporciona un anticuerpo monoclonal aislado, o un fragmento funcional del mismo para enlazamiento del antígeno, que consiste en una región variable de cadena pesada que comprende las secuencias de CDR1, CDR2, y CDR3, y una región variable de cadena ligera que comprende las secuencias de CDR1, CDR2, y CDR3, en donde: las secuencias de aminoácidos de CDR1 de la región variable de cadena pesada se seleccionan a partir del grupo que consiste de las SEQ ID NOs: 1, 17, 33, 61, 131, 145, 159, 173, 195, y 235, y las modificaciones conservadoras de las mismas; las secuencias de aminoácido de CDR2 de la región variable de cadena pesada se seleccionan a partir del grupo que consiste de las SEQ ID NOs: 2, 18, 34, 49, 62, 77, 95, 107, 113, 119, 132, 146, 160, 174, 196, 226, y 236, y las modificaciones conservadoras de las mismas; las secuencias de aminoácidos de CDR3 de la región variable de cadena pesada se seleccionan a partir del grupo que consiste de las SEQ ID NOs: 3, 19, 35, 63, 133, 147, 161, 175, 197, y 237, y las modificaciones conservadoras de las mismas; las secuencias de aminoácidos de CDR1 de la región variable de cadena ligera se seleccionan a partir del grupo que consiste de las SEQ ID NOs: 4, 20, 36, 64, 134, 148, 162, 176, 198, y 238, y las modificaciones conservadoras de las mismas; las secuencias de aminoácidos de CDR2 de la región variable de cadena ligera se seleccionan a partir del grupo que consiste de las SEQ ID NOs: 5, 21, 37, 65, 135, 149, 163, 177, 199, y 239, y las modificaciones conservadoras de las mismas; las secuencias de aminoácidos de CDR3 de la región variable de cadena ligera se seleccionan a partir del grupo que consiste de las SEQ ID NOs: 6, 22, 38, 50, 66, 78, 89, 101, 120, 136, 150, 164, 178, 200, 209, y 240, y las

modificaciones conservadoras de las mismas; el anticuerpo o el fragmento del mismo que se enlaza al antígeno se enlaza específicamente a C5, e inhibe la lisis de los glóbulos rojos en un ensayo hemolítico, como se describe en la presente invención.

En un aspecto de la divulgación, se proporciona un anticuerpo de la invención optimizado para la expresión en una célula de mamífero, que tiene una secuencia de cadena pesada de longitud completa y una secuencia de cadena ligera de longitud completa, en donde una o más de estas secuencias tienen secuencias de aminoácidos especificadas basadas en los anticuerpos descritos en la presente invención, o modificaciones conservadoras de las mismas, y en donde los anticuerpos retienen las propiedades funcionales deseadas de los anticuerpos de la invención que se enlazan a C5. Por lo tanto, un aspecto de la divulgación proporciona un anticuerpo monoclonal aislado optimizado para su expresión en una célula de mamífero, que consiste en una cadena pesada de longitud completa y una cadena ligera de longitud completa, en donde: la cadena pesada de longitud completa tiene las secuencias de aminoácidos seleccionadas a partir del grupo que consiste de las SEQ ID NOs: 9, 25, 41, 53, 69, 81, 97, 109, 115, 123, 139, 153, 167, 181, 189, 203, 212, 220, 229, 243, 249, 254, 258, 274, 278, y 282, y las modificaciones conservadoras de las mismas; y la cadena ligera de longitud completa tiene las secuencias de aminoácidos seleccionadas a partir del grupo que consiste de las SEQ ID NOs: 10, 26, 42, 54, 70, 82, 91, 103, 124, 140, 154, 168, 182, 190, 204, 213, 221, 230, 244, 251, 262, 266, 270, 286, y 290, y las secuencias conservadoras de las mismas; el anticuerpo se enlaza específicamente a C5 (por ejemplo, C5 humana y/o de cinomólogo); y el anticuerpo inhibe la lisis de los glóbulos rojos en un ensayo hemolítico, como se describe en la presente invención. En una realización específica, estos anticuerpos tienen un valor de IC_{50} en un ensayo hemolítico de 20 - 200 pM, cuando se utiliza el suero agotado en C5 humana que se reconstituye con 100 pM de C5 humana.

Anticuerpos que se enlazan al mismo epítopo

Un aspecto de la divulgación proporciona anticuerpos que se enlazan al mismo epítopo que los anticuerpos que se enlazan con C5 descritos en la Tabla 1. Por consiguiente, se pueden identificar anticuerpos adicionales con base en su capacidad para competir en forma cruzada (por ejemplo, para inhibir de una manera competitiva el enlace de, en una forma estadísticamente significativa) con otros anticuerpos de la invención en los ensayos de enlazamiento con C5. La capacidad de un anticuerpo de prueba para inhibir el enlazamiento de los anticuerpos de la presente invención a una proteína C5 (por ejemplo, C5 humana y/o de cinomólogo), demuestra que el anticuerpo de prueba puede competir con este anticuerpo por el enlazamiento con C5; este anticuerpo puede, de acuerdo con una teoría no limitante, enlazarse al mismo epítopo o a un epítopo relacionado (por ejemplo, estructuralmente similar o especialmente próximo) sobre la proteína C5 que el anticuerpo con el que compite. En cierta realización, el anticuerpo que se enlaza al mismo epítopo sobre C5 que los anticuerpos de la presente invención, es un anticuerpo monoclonal humano. Estos anticuerpos monoclonales humanos se pueden preparar y aislar como se describe en la presente invención.

Anticuerpos diseñados genéticamente y modificados

Un anticuerpo de la invención se puede preparar además utilizando un anticuerpo que tenga una o más de las secuencias VH y/o VL mostradas en la presente invención como material de partida para diseñar genéticamente un anticuerpo modificado, donde el anticuerpo modificado puede tener propiedades alteradas con respecto al anticuerpo de partida. Un anticuerpo se puede diseñar mediante la modificación de uno o más residuos dentro de una o ambas regiones variables (es decir, VH y/o VL), por ejemplo, dentro de una o más regiones CDR, y/o dentro de una o más regiones de estructura. De una manera adicional o alternativa, un anticuerpo se puede diseñar mediante la modificación de los residuos dentro de la(s) región(es) constante(s), por ejemplo, para alterar la(s) función(es) efectora(s) del anticuerpo.

Un tipo de diseño de la región variable que se puede llevar a cabo es el injerto de CDR. Los anticuerpos interactúan con los antígenos objetivo predominantemente a través de los residuos de aminoácidos que se localizan en las seis regiones determinantes de complementariedad (CDR) de cadena pesada y ligera. Por esta razón, las secuencias de aminoácidos dentro de las CDR son más diversas entre los anticuerpos individuales que las secuencias que están fuera de las CDR. Debido a que las secuencias de CDR son responsables de la mayoría de las interacciones de anticuerpo-antígeno, es posible expresar los anticuerpos que imiten las propiedades de anticuerpos específicos de origen natural, mediante la construcción de vectores de expresión que incluyan secuencias de CDR a partir del anticuerpo específico de origen natural, injertadas sobre las secuencias de estructura de un anticuerpo diferente con propiedades diferentes (véanse, por ejemplo, Riechmann, L. y colaboradores, 1998 Nature 332: 323 - 327; Jones, P. y colaboradores, 1986 Nature 321: 522 - 525; Queen, C. y colaboradores, 1989 Proc. Natl. Acad., EUA. 86: 10029 - 10033; la patente de los Estados Unidos de Norteamérica No. 5.225.539 de Winter, y las patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Nos. 5.530.101; 5.585.089; 5.693.762 y 6.180.370 de Queen y colaboradores).

Por lo tanto, un aspecto de la divulgación se relaciona con un anticuerpo monoclonal aislado, o un fragmento del mismo que se enlaza con el antígeno, que comprende una región variable de cadena pesada que comprende las secuencias de CDR1 que tienen una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 1, 17, 33, 61, 131, 145, 159, 173, 195, y 235; las secuencias de CDR2 que tienen una secuencia de

aminoácidos seleccionada a partir del grupo que consiste de las SEQ ID NOs: 2, 18, 34, 49, 62, 77, 95, 107, 113, 119, 132, 146, 160, 174, 196, 226, y 236; secuencias de CDR3 que tienen una secuencia de aminoácidos seleccionada a partir del grupo que consiste de las SEQ ID NOs: 3, 19, 35, 63, 133, 147, 161, 175, 197, y 237, respectivamente; y una región variable de cadena ligera que tiene las secuencias de CDR1 que tiene un secuencia de aminoácidos seleccionada a partir del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 4, 20, 36, 64, 134, 148, 162, 176, 198, y 238; secuencias de CDR2 que tienen una secuencia de aminoácidos seleccionada a partir del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 5, 21, 37, 65, 135, 149, 163, 177, 199, y 239; y las secuencias de CDR3 que consisten de una secuencia de aminoácidos seleccionada a partir del grupo que consiste de las SEQ ID NOs: 6, 22, 38, 50, 66, 78, 89, 101, 120, 136, 150, 164, 178, 200, 209, y 240, respectivamente. Por consiguiente, estos anticuerpos contienen las secuencias de CDR VH y VL de los anticuerpos monoclonales, e incluso pueden contener diferentes secuencias de estructura de estos anticuerpos.

Estas secuencias de estructura se pueden obtener a partir de las bases de datos públicas de ADN o de las referencias publicadas que incluyan secuencias de genes de anticuerpos de la línea germinal. Por ejemplo, las secuencias de ADN de la línea germinal para los genes humanos de la región variable de cadena pesada y ligera se pueden encontrar en la base de datos de secuencias de la línea germinal humana “VBase” (disponible en la Internet en www.mrc-cpe.cam.ac.uk/vbase), así como en Kabat, E. A. y colaboradores, 1991 Sequences of Proteins of Immunological Interest, Quinta Edición, Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos, NIH Publicación Número 91-3242; Tomlinson, I. M. Y colaboradores, 1992 J. Mol. Biol. 227: 776 - 798; y Cox, J. P. L. y colaboradores, 1994 Eur. J. Immunol. 24: 827 - 836).

Un ejemplo de las secuencias de estructura para utilizarse en los anticuerpos de la invención son aquéllas que son estructuralmente similares a las secuencias de estructura utilizadas por los anticuerpos seleccionados de la invención, por ejemplo, las secuencias de consenso y/o las secuencias de estructura utilizadas por los anticuerpos monoclonales de la invención. Las secuencias de CDR1, CDR2, y CDR3 VH, y las secuencias de CDR1, CDR2, y CDR3 VL, se pueden injertar en las regiones de estructura que tengan una secuencia idéntica a la que se encuentra en el gen de inmunoglobulina de la línea germinal a partir de la cual se deriva la secuencia de estructura, o las secuencias de CDR se pueden injertar en las regiones de estructura que contengan una o más mutaciones, en comparación con las secuencias de la línea germinal. Por ejemplo, se ha encontrado que, en ciertos casos, es beneficioso mutar los residuos dentro de las regiones de estructura para mantener o mejorar la capacidad de enlazamiento con el antígeno del anticuerpo (véanse, por ejemplo, las patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Nos. 5.530.101; 5.585.089; 5.693.762 y 6.180.370 de Queen y colaboradores).

Otro tipo de modificación de la región variable es mutar los residuos de aminoácidos dentro de las regiones CDR1, CDR2, y/o CDR3 VH y/o VL, para así mejorar una o más propiedades de enlazamiento (por ejemplo, la afinidad) del anticuerpo de interés, conocida como “maduración de afinidad”. Se puede llevar a cabo mutagénesis dirigida al sitio o la mutagénesis mediada por PCR para introducir la(s) mutación(es), y se puede evaluar el efecto sobre el enlazamiento del anticuerpo, u otra propiedad funcional de interés, en ensayos *in vitro* o *in vivo*, como se describe en la presente invención, y como se proporciona en los ejemplos. Se pueden introducir modificaciones conservadoras (como se discutió anteriormente). Las mutaciones pueden ser sustituciones, adiciones, o supresiones de aminoácidos. Además, típicamente no se alteran más de uno, dos, tres, cuatro, o cinco residuos dentro de una región CDR.

De conformidad con lo anterior, un aspecto de la divulgación proporciona anticuerpos monoclonales aislados que se enlazan a C5, o un fragmento de los mismos que se enlazan al antígeno, que consisten de una región variable de cadena pesada que tiene: una región CDR1 VH que consiste en una secuencia de aminoácidos seleccionada a partir del grupo que tiene las SEQ ID NOs: 1, 17, 33, 61, 131, 145, 159, 173, 195, y 235, o una secuencia de aminoácidos que tiene una, dos, tres, cuatro, o cinco sustituciones, supresiones, o adiciones de aminoácidos, comparado con las SEQ ID NOs: 1, 17, 33, 61, 131, 145, 159, 173, 195, y 235; una región CDR2 VH que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada a partir del grupo que consiste de las SEQ ID NOs: 2, 18, 34, 49, 62, 77, 95, 107, 113, 119, 132, 146, 160, 174, 196, 226, y 236, o una secuencia de aminoácidos que tiene una, dos, tres, cuatro, o cinco sustituciones, supresiones, o adiciones de aminoácidos, comparado con las SEQ ID NOs: 2, 18, 34, 49, 62, 77, 95, 107, 113, 119, 132, 146, 160, 174, 196, 226, y 236; una región CDR3 VH que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada a partir del grupo que consiste de las SEQ ID NOs: 3, 19, 35, 63, 133, 147, 161, 175, 197, y 237, o una secuencia de aminoácidos que tiene una, dos, tres, cuatro, o cinco sustituciones, supresiones, o adiciones de aminoácidos, comparado con las SEQ ID NOs: 3, 19, 35, 63, 133, 147, 161, 175, 197, y 237; una región CDR1 VL que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada a partir del grupo que consiste de las SEQ ID NOs: 4, 20, 36, 64, 134, 148, 162, 176, 198, y 238, o una secuencia de aminoácidos que tiene una, dos, tres, cuatro, o cinco sustituciones, supresiones, o adiciones de aminoácidos, comparado con las SEQ ID NOs: 4, 20, 36, 64, 134, 148, 162, 176, 198, y 238; una región CDR2 VL que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada a partir del grupo que consiste de las SEQ ID NOs: 5, 21, 37, 65, 135, 149, 163, 177, 199, y 239, o una secuencia de aminoácidos que tiene una, dos, tres, cuatro, o cinco sustituciones, supresiones, o adiciones de aminoácidos, comparado con las SEQ ID NOs: 5, 21, 37, 65, 135, 149, 163, 177, 199, y 239; y una región CDR3 VL que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada a partir del grupo que consiste de las SEQ ID NOs: 6, 22, 38, 50, 66, 78, 89, 101, 120, 136, 150, 164, 178, 200, 209, y 240, o una secuencia de aminoácidos que tiene una, dos, tres, cuatro, o

cinco sustituciones, supresiones, o adiciones de aminoácidos, comparado con las SEQ ID NOs: 6, 22, 38, 50, 66, 78, 89, 101, 120, 136, 150, 164, 178, 200, 209, y 240.

Injerto de dominios de enlazamiento de antígeno en estructuras o andamiajes alternativos

Se pueden emplear una amplia variedad de estructuras o andamiajes de anticuerpos/inmunoglobulina, siempre y cuando el polipéptido resultante incluya al menos una región de enlazamiento que se enlace específicamente a C5. Estas estructuras o andamiajes incluyen los 5 idiotipos principales de inmunoglobulinas humanas, o fragmentos de los mismos, e incluyen las inmunoglobulinas de otras especies de animales, que tengan preferiblemente aspectos humanizados. Los anticuerpos individuales de cadena pesada, tales como aquéllos identificados en los camélidos son de particular interés en este sentido. Los expertos en la materia continúan descubriendo y desarrollando novedosas estructuras, andamiajes, y fragmentos.

En un aspecto, la divulgación se refiere a la generación de anticuerpos no basados en inmunoglobulina, utilizando andamiajes que no son de inmunoglobulina, sobre los cuales se pueden injertar las CDR de la invención. Se pueden emplear estructuras o andamiajes conocidos o por conocer que no sean de inmunoglobulina, siempre y cuando comprendan una región de enlazamiento específica para la proteína C5 objetivo (por ejemplo, C5 humana y/o de cinomólogo). Las estructuras o andamiajes conocidos que no son de inmunoglobulina incluyen, pero no se limitan a, fibronectina (Compound Therapeutics, Inc., Waltham, MA), anquirina (Molecular Partners AG, Zurich, Suiza), anticuerpos de dominio (Domantis, Ltd., Cambridge, MA, y Ablynx nv, Zwijnaarde, Bélgica), lipocalina (Pieris Proteolab AG, Freising, Alemania), productos inmunofarmacéuticos modulares pequeños (Trubion Pharmaceuticals Inc., Seattle, WA), maxicuerpos (Avidia, Inc., Mountain View, CA), Proteína A (Affibody AG, Suecia), y afilina (gamma-cristalina o ubiquitina) (Scil Proteins GmbH, Halle, Alemania).

Los andamiajes de fibronectina se basan en el dominio de fibronectina tipo III (por ejemplo, el décimo módulo de la fibronectina tipo III (dominio 10 Fn3)). El dominio de fibronectina tipo III tiene 7 u 8 cadenas beta, que están distribuidas entre dos láminas beta, que por sí mismas se empacan una contra la otra para formar el núcleo de la proteína, y que además contienen bucles (análogos a las CDR), que conectan las cadenas beta entre sí, y se exponen al solvente. Existen al menos tres de estos bucles en cada borde del emparedado de láminas beta, en donde el borde es el límite de la proteína perpendicular a la dirección de las cadenas beta (véase la patente de los Estados Unidos de Norteamérica No. 6.818.418). Estos andamiajes basados en fibronectina no son una inmunoglobulina, aunque el plegado total está estrechamente relacionado con aquél del fragmento de anticuerpo funcional más pequeño, la región variable de la cadena pesada, que comprende la unidad de reconocimiento completa del antígeno en la IgG de camello y de llama. Debido a esta estructura, el anticuerpo que no es de inmunoglobulina, imita las propiedades de enlazamiento del antígeno que son de naturaleza y afinidad similares a aquéllas de los anticuerpos. Estos andamiajes se pueden utilizar en una estrategia de transposición y asignación al azar del bucle *in vitro*, que es similar al proceso de maduración por afinidad de los anticuerpos *in vivo*. Estas moléculas basadas en fibronectina se pueden utilizar como andamiajes, en donde las regiones del bucle de la molécula pueden ser reemplazadas con CDR de la invención, empleando técnicas de clonación convencionales.

La tecnología de anquirina se basa en la utilización de proteínas con módulos de repetición derivados de anquirina como andamiajes, para soportar las regiones variables, que se pueden utilizar para el enlazamiento con diferentes objetivos. El módulo de repetición de anquirina es un polipéptido de 33 aminoácidos que consiste en dos hélices α antiparalelas y una vuelta β. El enlace de las regiones variables se optimiza en su mayor parte mediante la utilización del despliegue en ribosomas.

Los avímeros se derivan de la proteína que contiene un dominio A natural, tal como LRP-1. Estos dominios son utilizados por la naturaleza para las interacciones proteína-proteína, y en el ser humano, más de 250 proteínas están estructuralmente basadas en los dominios A. Los avímeros consisten en una cantidad de monómeros diferentes del "dominio A" (de 2 a 10) enlazados por medio de enlazadores de aminoácidos. Se pueden crear avímeros que se puedan enlazar al antígeno objetivo utilizando la metodología descrita, por ejemplo, en las publicaciones de las solicitudes de patente de los Estados Unidos de Norteamérica Nos. 20040175756; 20050053973; 20050048512; y 20060008844.

Los ligandos de afinidad del mimético de afficuerpo son proteínas simples pequeñas compuestas de un haz de tres hélices basado en el andamiaje de uno de los dominios de enlazamiento de IgG de la Proteína A. La Proteína A es una proteína de superficie de la bacteria Staphylococcus aureus. Este dominio de andamiaje consiste de 58 aminoácidos, 13 de los cuales se seleccionan aleatoriamente para generar las bibliotecas de afficuerpos con un gran número de variantes de ligandos (véase, por ejemplo, la patente de los Estados Unidos de Norteamérica No. 5.831.012). Las moléculas de afficuerpos imitan a los anticuerpos, tienen un peso molecular de 6 kDa, comparado con el peso molecular de los anticuerpos, que es de 150 kDa. A pesar de su pequeño tamaño, el sitio de enlazamiento de las moléculas de afficuerpo es similar a aquél de un anticuerpo.

Las anticalinas son productos desarrollados por la compañía Pieris ProteoLab AG. Se derivan de las lipocalinas, un grupo ampliamente extendido de proteínas pequeñas y robustas que normalmente están involucradas en el

transporte o almacenamiento fisiológico de compuestos químicamente susceptibles o insolubles. Existen varias lipocalinas naturales en los tejidos o líquidos corporales humanos. La arquitectura de la proteína recuerda a las inmunoglobulinas, con bucles hipervariables encima de una estructura rígida. Sin embargo, en contraste con los anticuerpos o con sus fragmentos recombinantes, las lipocalinas se componen de una sola cadena de polipéptido con 160 a 180 residuos de aminoácidos, que es solo marginalmente mayor que un solo dominio de inmunoglobulinas. El conjunto de cuatro bucles, que forma el bolsillo de enlazamiento, muestra una marcada plasticidad estructural, y tolera una variedad de cadenas laterales. Por consiguiente, el sitio de enlazamiento se puede reconfigurar en un proceso registrado, con el objeto de reconocer las moléculas objetivo prescritas de diferente forma con una alta afinidad y especificidad. Se ha utilizado una proteína de la familia de la lipocalina, la proteína de enlazamiento de bilina (BBP) de Pieris Brassicae, para desarrollar anticalinas, mutando el conjunto de cuatro bucles. Un ejemplo de una solicitud de patente que describe anticalinas está en la publicación del TCP No. WO 1999/16873.

Las moléculas de afilina son pequeñas proteínas que no son de inmunoglobulina, que están diseñadas para afinidades específicas hacia las proteínas y moléculas pequeñas. Las nuevas moléculas de afilina se pueden seleccionar muy rápidamente a partir de dos bibliotecas, cada una de las cuales se basa en una proteína diferente de andamiaje derivada de humano. Las moléculas de afilina no muestran ninguna homología estructural con las proteínas de inmunoglobulina. En la actualidad, se emplean dos andamiajes de afilina, uno de los cuales es gamma cristalino, una proteína del lente ocular estructural humano, y el otro es de las proteínas de la superfamilia de la “ubiquitina”. Ambos andamiajes humanos son muy pequeños, muestran estabilidad a alta estabilidad y son casi resistentes a cambios de pH y a los agentes desnaturalizantes. Esta alta estabilidad se debe principalmente a la estructura de lámina beta expandida de las proteínas. Los ejemplos de proteínas derivadas de gamma cristalina se describen en la Publicación Internacional Número WO200104144, y los ejemplos de las proteínas de “tipo ubiquitina” se describen en la publicación internacional No. WO2004106368.

Los miméticos de epítopos de proteína (PEM) son moléculas tipo péptido cíclicas, de tamaño mediano (peso molecular de 1 a 2 kDa), que imitan las estructuras secundarias de horquilla beta de las proteínas, la principal estructura secundaria involucrada en las interacciones proteína-proteína.

En un aspecto de la divulgación, las Fab se convierten a un formato de IgG1 silencioso, cambiando la región Fc. Por ejemplo, los anticuerpos 6525-7910 de la Tabla 1 se pueden convertir a un formato de IgG1 silencioso, sustituyendo la “X” en las secuencias de aminoácidos para la cadena pesada, con:

CDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG
QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD
GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 293)

y sustituyendo la “X” en la secuencia de aminoácidos para la cadena ligera, con: CS si la cadena ligera es lambda, o C si la cadena ligera es kappa. Como se utiliza en la presente invención, una "IgG1 silenciosa" es una secuencia de Fc de IgG1 en la que la secuencia de aminoácidos ha sido alterada para reducir las funciones efectoras mediadas por Fc (por ejemplo, ADCC y/o CDC). Este anticuerpo típicamente tendrá un enlazamiento reducido con los receptores de Fc y/o C1q.

En un aspecto de la divulgación, las Fab se convierten en el formato de IgG2. Por ejemplo, los anticuerpos 6525 - 7910 de la Tabla 1 se pueden convertir hasta al formato de IgG2 sustituyendo la secuencia constante:

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSX (SEQ ID NO: 294)

con la secuencia constante para la cadena pesada de IgG2:

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
LYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLF
PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVV
SVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS
LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS
CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 295)

y sustituyendo la “X” en la secuencia de aminoácidos para la cadena ligera, con CS si la cadena ligera es lambda, o con C si la cadena ligera es kappa.

Anticuerpos humanos o humanizados

La presente invención proporciona anticuerpos completamente humanos que se enlazan específicamente a una proteína C5 (por ejemplo, C5 humana y/o de cinomólogo). Comparado con los anticuerpos quiméricos o humanizados, los anticuerpos humanos de la invención que se enlazan a C5 tienen además una antigenicidad reducida cuando se administran a sujetos humanos.

Los anticuerpos humanos que se enlazan a C5 pueden ser generados empleando métodos que son conocidos en el arte. Por ejemplo, la tecnología de humanización mediante modificación por ingeniería genética (*humaneering*) utilizada para convertir anticuerpos no humanos en anticuerpos humanos modificados por ingeniería genética. La publicación de la patente de los Estados Unidos de Norteamérica No. 2005/0008625 describe un método *in vivo* para reemplazar una región variable de un anticuerpo no humano con una región variable humana en un anticuerpo, mientras se mantienen las mismas o se proporcionan mejores características de enlazamiento, con relación a aquellas del anticuerpo no humano. El método se apoya en el reemplazo guiado del epítopo de las regiones variables de un anticuerpo de referencia no humano con un anticuerpo completamente humano. El anticuerpo humano resultante generalmente no está relacionado estructuralmente con el anticuerpo no humano de referencia, pero se enlaza al mismo epítopo sobre el mismo antígeno que el anticuerpo de referencia. En resumen, se hace posible el enfoque de reemplazo en serie de complementariedad guiado por el epítopo mediante el establecimiento de una competencia en las células entre un “competidor” y una biblioteca de diversos híbridos del anticuerpo de referencia (“anticuerpos de prueba”) por el enlazamiento con cantidades limitantes de antígeno en la presencia de un sistema reportero que responde al enlazamiento del anticuerpo de prueba con el antígeno. El competidor puede ser el anticuerpo de referencia o un derivado del mismo, tal como un fragmento Fv de una sola cadena. El competidor también puede ser un ligando natural o artificial del antígeno que se enlaza al mismo epítopo que el anticuerpo de referencia. Los únicos requerimientos del competidor son que se enlace al mismo epítopo que el anticuerpo de referencia, y que compita con el anticuerpo de referencia por el enlazamiento del antígeno. Los anticuerpos de prueba tienen una región V de enlazamiento del antígeno en común a partir del anticuerpo de referencia no humano, y la otra región V seleccionada al azar a partir de una fuente diversa, tal como una biblioteca de repertorio de anticuerpos humanos. La región V común del anticuerpo de referencia sirve como una guía, colocando a los anticuerpos de prueba sobre el mismo epítopo sobre el antígeno, y en la misma orientación, de tal manera que se sesga la selección hacia la fidelidad más alta de enlazamiento del antígeno con el anticuerpo de referencia.

Se pueden utilizar muchos tipos de sistemas reporteros para detectar las interacciones deseadas entre los anticuerpos de prueba y el antígeno. Por ejemplo, se pueden enlazar fragmentos de reporteros del complemento al antígeno y al anticuerpo de prueba, respectivamente, de tal manera que la activación del reportero mediante la complementación del fragmento solamente ocurre cuando el anticuerpo de prueba se enlaza al antígeno. Cuando se coexpresan fusiones del anticuerpo de prueba y del fragmento del reportero del antígeno con un competidor, la activación del reportero se hace dependiente de la capacidad del anticuerpo de prueba para competir con el competidor, lo cual es proporcional a la afinidad del anticuerpo de prueba por el antígeno. Otros sistemas reporteros que se pueden utilizar incluyen al reactivador de un sistema de reactivación del reportero autoinhibido (RAIR), como se da a conocer en la solicitud de patente de los Estados Unidos de Norteamérica serie No. 10/208.730 (publicación No. 20030198971), o el sistema de activación competitiva dado a conocer en la solicitud de patente de los Estados Unidos de Norteamérica serie No. 10/076.845 (publicación No. 20030157579).

Con el sistema de reemplazo de complementariedad en serie guiado por el epítopo, se hace una selección para identificar las células que expresen un solo anticuerpo de prueba junto con el competidor, antígeno, y componentes del reportero. En estas células, cada anticuerpo de prueba compite uno a uno con el competidor por el enlace con una cantidad limitante de antígeno. La actividad del reportero es proporcional a la cantidad de antígeno enlazado al anticuerpo de prueba, la cual a su vez es proporcional a la afinidad del anticuerpo de prueba por el antígeno y a la estabilidad del anticuerpo de prueba. Los anticuerpos de prueba inicialmente se seleccionan con base en su actividad en relación con aquélla del anticuerpo de referencia cuando se expresan como el anticuerpo de prueba. El resultado de la primera ronda de selección es un conjunto de anticuerpos "híbridos", cada uno de los cuales consta de la misma región V no humana del anticuerpo de referencia, y una región V humana de la biblioteca, y cada uno de los cuales se enlaza al mismo epítopo sobre el antígeno que el anticuerpo de referencia. Uno o más de los anticuerpos híbridos seleccionados en la primera ronda tendrán una afinidad por el antígeno comparable con, o más alta que, aquélla del anticuerpo de referencia.

En la segunda etapa de reemplazo de la región V, se utilizan las regiones V humanas seleccionadas en la primera etapa como guía para la selección de los reemplazos humanos para la región V del anticuerpo de referencia restante no humano, con una biblioteca diversa de regiones V humanas afines. Los anticuerpos híbridos seleccionados en la primera ronda también se pueden utilizar como competidores para la segunda ronda de selección. El resultado de la segunda ronda de selección es un conjunto de anticuerpos completamente humanos que difieren estructuralmente del anticuerpo de referencia, pero que compiten con el anticuerpo de referencia por el enlazamiento con el mismo antígeno. Algunos de los anticuerpos humanos seleccionados se enlazan al mismo epítopo sobre el mismo antígeno que el anticuerpo de referencia. Entre estos anticuerpos humanos seleccionados, uno o más se enlazan al mismo epítopo con una afinidad que es comparable a, o más alta que, aquélla del anticuerpo de referencia.

Utilizando uno de los anticuerpos que se enlazan a C5 de ratón o quiméricos descritos anteriormente como el anticuerpo de referencia, este método se puede emplear fácilmente para generar anticuerpos humanos que se enlazan a C5 humana con la misma especificidad de enlazamiento y con la misma o mejor afinidad de enlazamiento. Además, estos anticuerpos humanos que se enlazan a C5 también se obtener comercialmente a través de compañías que producen habitualmente anticuerpos humanos, por ejemplo, KaloBios, Inc. (Mountain View, CA).

Anticuerpos de camélido.

Las proteínas anticuerpo obtenidas de los miembros de la familia del camello y del dromedario (*Camelus bactrianus* y *Calelus dromaderius*), incluyendo los miembros del nuevo mundo, tales como las especies de llama (*Lama paccos, Lama glama,* y *Lama vicugna*), han sido caracterizadas con respecto al tamaño, la complejidad estructural, y la antigenicidad para sujetos humanos. Ciertos anticuerpos de IgG de esta familia de mamíferos, como se encuentran en la naturaleza, carecen de cadenas ligeras, y por lo tanto, son estructuralmente distintos de la estructura cuaternaria típica de cuatro cadenas que tiene dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras, para los anticuerpos de otros animales. Véase la publicación internacional No. WO 94/04678, publicada el 3 de marzo de 1994).

Se puede obtener una región del anticuerpo de camélido que es el dominio variable individual pequeño identificado como VHH, mediante ingeniería genética, para proporcionar una proteína pequeña que tiene una alta afinidad por un objetivo, dando como resultado una proteína derivada de anticuerpo de bajo peso molecular conocida como un "nanocuerpo de camélido". Véase la patente de los Estados Unidos de Norteamérica No. 5.759.808 expedida el 2 de junio de 1998; véanse también Stijlemans, B. y colaboradores, 2004 J. Biol. Chem. 279: 1256 - 1261; Dumoulin, M. y colaboradores, 2003 Nature 424: 783 - 788; Pleschberger, M. y colaboradores, 2003 Bioconjugate Chem 14: 440 - 448; Cortez-Retamozo, V. y colaboradores, 2002 Int. J. Cancer 89: 456 - 62; Lauwereys, M. y colaboradores, 1998 EMBO J 17: 3512 - 3520. Las bibliotecas modificadas genéticamente de anticuerpos de camélido y fragmentos de anticuerpos están comercialmente disponibles, por ejemplo, a través de Ablynx, Ghent, Bélgica. Al igual que con otros anticuerpos de origen no humano, una secuencia de aminoácidos de un anticuerpo de camélido puede ser alterada de una manera recombinante para obtener una secuencia que se parezca más a una secuencia humana, es decir, el nanocuerpo se puede "humanizar". Por lo tanto, se puede reducir aún más la baja antigenicidad natural de los anticuerpos de camélido para los seres humanos.

El nanocuerpo de camélido tiene un peso molecular de aproximadamente una décima parte de aquél de una molécula de IgG humana, y la proteína tiene un diámetro físico de solamente unos cuantos nanómetros. Una consecuencia del pequeño tamaño es la capacidad de los nanocuerpos de camélido para enlazarse a los sitios antigénicos que son funcionalmente invisibles para las proteínas de anticuerpo más grandes, es decir, los nanocuerpos de camélido son útiles como reactivos para detectar antígenos que de otra manera son crípticos utilizando las técnicas inmunológicas clásicas, y como posibles agentes terapéuticos. Por consiguiente, aún otra consecuencia del pequeño tamaño es que un nanocuerpo de camélido puede inhibir, como un resultado del enlazamiento a un sitio específico en una ranura o hendidura estrecha de una proteína objetivo, y por consiguiente, puede servir en una capacidad que se parezca más estrechamente a la función de un fármaco clásico de bajo peso molecular que la de un anticuerpo clásico.

El bajo peso molecular y el tamaño compacto dan como resultado además que los nanocuerpos de camélido sean extremadamente termoestables, estables a un pH extremo y a la digestión proteolítica, y pobremente antigénicos. Otra consecuencia es que los nanocuerpos de camélido se mueven fácilmente desde el sistema circulatorio hacia los tejidos, e inclusive cruzan la barrera hematoencefálica, y pueden tratar trastornos que afecten al tejido nervioso. Los nanocuerpos pueden facilitar además el transporte de fármacos a través de la barrera hematoencefálica. Véase la solicitud de patente de los Estados Unidos de Norteamérica No. 2004/0161738 publicada el 19 de agosto de 2004. Estas características, combinadas con la baja antigenicidad para los seres humanos, indican un gran potencial terapéutico. Además, estas moléculas se pueden expresar completamente en las células procariotas, tales como las de E. coli, y se expresan como proteínas de fusión con bacteriófagos, y son funcionales.

Por lo tanto, un aspecto de la divulgación es un anticuerpo o nanocuerpo de camélido que tiene una alta afinidad por C5. En ciertas realizaciones de la presente invención, el anticuerpo o nanocuerpo de camélido se produce naturalmente en el animal camélido, es decir, es producido por el camélido después de la inmunización con C5 o un fragmento peptídico del mismo, empleando las técnicas descritas en la presente invención para otros anticuerpos. De una manera alternativa, el nanocuerpo de camélido que se enlaza a C5 se modifica genéticamente, es decir, se produce mediante selección, por ejemplo, a partir de una biblioteca de fagos que exhiban las proteínas de nanocuerpo de camélido apropiadamente mutadas, utilizando procedimientos de encuadre con C5 como objetivo, como se describe en los ejemplos de la presente invención. Los nanocuerpos modificados por ingeniería genética se pueden elaborar además a la medida mediante ingeniería genética, para que tengan una vida media en un sujeto receptor de 45 minutos hasta dos semanas. En una realización específica, el anticuerpo o nanocuerpo de camélido se obtiene mediante el injerto de las secuencias de las CDR de la cadena pesada o ligera de los anticuerpos humanos de la invención en las secuencias de estructura del nanocuerpo o del anticuerpo de un solo dominio, como se describe, por ejemplo, en la publicación internacional WO 1994/004678 A1.

Moléculas biespecíficas y anticuerpos multivalentes

En otro aspecto, la divulgación ofrece moléculas biespecíficas o multiespecíficas que comprenden un anticuerpo que se enlaza a C5, o un fragmento del mismo, de la invención. Un anticuerpo de la invención, o las regiones de enlazamiento del antígeno del mismo, se pueden derivar o enlazar a otra molécula funcional, por ejemplo, a otro péptido o proteína (por ejemplo, otro anticuerpo o ligando para un receptor), con el fin de generar una molécula biespecífica que se enlace con al menos dos sitios de enlazamiento o moléculas objetivo diferentes. El anticuerpo de la invención puede de hecho, derivarse o enlazarse a más de una molécula funcional diferente para generar moléculas multiespecíficas que se enlacen a más de dos sitios de enlazamiento y/o moléculas objetivo diferentes; estas moléculas multiespecíficas también pretenden ser abarcadas por el término "molécula biespecífica", como se utiliza en la presente invención. Para crear una molécula biespecífica de la invención, se puede enlazar funcionalmente un anticuerpo de la invención (por ejemplo, mediante acoplamiento químico, fusión genética, asociación no covalente, o de otra manera) a una o más moléculas de enlazamiento diferentes, tales como otro anticuerpo, fragmento de anticuerpo, péptido o mimético de enlazamiento, de tal manera que resulte una molécula biespecífica.

Por lo tanto, un aspecto de la divulgación incluye moléculas biespecíficas que comprenden al menos una primera especificidad de enlazamiento por C5, y una segunda especificidad de enlazamiento por un segundo epítopo objetivo. Por ejemplo, el segundo epítopo objetivo es otro epítopo de C5 diferente del primer epítopo objetivo.

Adicionalmente, para la invención en donde la molécula biespecífica es multiespecífica, la molécula puede incluir además una tercera especificidad de enlazamiento, además del primero y segundo epítopos objetivo.

En un aspecto de la divulgación, las moléculas biespecíficas de la invención comprenden, como una especificidad de enlazamiento, al menos un anticuerpo, o un fragmento de anticuerpo, incluyendo, por ejemplo, un Fab, Fab', F(ab')2, Fv, o un Fv de una sola cadena. El anticuerpo también puede ser un dímero de cadena ligera o de cadena pesada, o cualquier fragmento mínimo del mismo, tal como un Fv, o un constructo de una sola cadena, como se describe en Ladner y colaboradores, patente de los Estados Unidos de Norteamérica No. 4.946.778.

Los diacuerpos son moléculas biespecíficas bivalentes, en donde los dominios VH y VL se expresan sobre una sola cadena de polipéptido, conectados por un enlazador que es demasiado corto para permitir el emparejamiento entre los dos dominios sobre la misma cadena. Los dominios VH y VL se emparejan con dominios de complementariedad de otra cadena, creando de esta manera dos sitios de enlazamiento del antígeno (véanse, por ejemplo, Holliger y colaboradores, 1993 Proc. Natl. Acad. Sci. EUA 90: 6444 - 6448; Poljak y colaboradores, 1994 Structure 2: 1121 - 1123). Los diacuerpos pueden ser producidos mediante la expresión de dos cadenas de polipéptido ya sea con la estructura VHA-VLB y VHB-VLA (configuración VH-VL), o bien VLA-VHB y VLB-VHA (configuración VL-VH) dentro de la misma célula. La mayoría de ellos se pueden expresar en una forma soluble en bacterias. Los diacuerpos de una sola cadena (scDb) se producen mediante la conexión de las dos cadenas del polipéptido que forman el diacuerpo con un enlazador de aproximadamente 15 residuos de aminoácidos (véanse Holliger y Winter, 1997 Cancer Immunol. Immunother., 45(3-4): 128 - 30; Wu y colaboradores, 1996 Immunotechnology, 2(1): 21 - 36). Los scDb se pueden expresar en bacterias en una forma monomérica activa soluble (véanse Holliger y Winter, 1997 Cancer Immunol. Immunother., 45(34): 128 - 30; Wu y colaboradores, 1996 Immunotechnology, 2(1): 21 - 36; Pluckthun y Pack, 1997 Immunotechnology, 13(2): 83 - 105; Ridgway y colaboradores, 1996 Protein Eng., 9(7): 617 - 21). Un diacuerpo se puede fusionar a Fc para generar un "di-diacuerpo" (véase Lu y colaboradores, 2004 J. Biol. Chem., 279(4): 2856 - 65).

Otros anticuerpos que se pueden emplear en las moléculas biespecíficas de la invención son los anticuerpos monoclonales de murino, quiméricos, y humanizados.

Las moléculas biespecíficas de la presente invención se pueden preparar mediante la conjugación de las especificidades de enlazamiento constituyentes, empleando los métodos conocidos en el arte. Por ejemplo, cada especificidad de enlazamiento de la molécula biespecífica se puede generar por separado, y luego se conjugan entre sí. Cuando las especificidades de enlazamiento son proteínas o péptidos, se pueden utilizar una variedad de agentes de acoplamiento o entrecruzamiento para la conjugación covalente. Los ejemplos de agentes de entrecruzamiento incluyen a la proteína A, carbodiimida, N-succinimidil-S-acetil-tioacetato (SATA), 5,5'-ditiobis-(ácido 2-nitrobenzoico) (DTNB), o-fenilendimaleimida (oPDM), N-succinimidil-3-(2-piridilditio)propionato (SPDP), y sulfosuccinimidil 4-(N-maleimidometil)-ciclohexan-1-carboxilato (sulfo-SMCC) (véanse, por ejemplo, Karpovsky y colaboradores, 1984 J. Exp. Med. 160:1686; Liu, MA y colaboradores, 1985 Proc. Natl. Acad. Sci. EUA 82: 8648). Otros métodos incluyen aquéllos descritos en Paulus, 1985 Behring Ins. Mitt. No. 78, 118-132; Brennan y colaboradores, 1985 Science 229: 81 - 83; y Glennie y colaboradores, 1987 J. Immunol. 139: 2367 - 2375). Los agentes de conjugación son SATA y sulfo-SMCC, ambos disponibles a través de Pierce Chemical Co. (Rockford, IL).

Cuando las especificidades de enlazamiento son anticuerpos, se pueden conjugar mediante el enlace de sulfhidrilo de las regiones de bisagra del terminal C de las dos cadenas pesadas. En una realización particular, la región de

bisagra se modifica para contener un número impar de residuos de sulfhidrilo, por ejemplo, uno, antes de la conjugación.

De una manera alternativa, ambas especificidades de enlazamiento se pueden codificar en el mismo vector, y se pueden expresar y ensamblar en la misma célula huésped. Este método es particularmente útil cuando la molécula biespecífica es una proteína de fusión de mAb x mAb, mAb x Fab, Fab x F(ab')2, o ligando x Fab. Una molécula biespecífica de la invención puede ser una molécula de una sola cadena que comprenda un anticuerpo de una sola cadena y un determinante de enlazamiento, o una molécula biespecífica de una sola cadena que comprenda dos determinantes de enlazamiento. Las moléculas biespecíficas pueden comprender al menos dos moléculas de una sola cadena. Los métodos para la preparación de las moléculas biespecíficas se describen, por ejemplo, en la patente de los Estados Unidos de Norteamérica No. 5.260.203; en la patente de los Estados Unidos de Norteamérica No. 5.455.030; en la patente de los Estados unidos de Norteamérica No. 4.881.175; en la patente de los Estados Unidos de Norteamérica No. 5.132.405; en la patente de los Estados Unidos de Norteamérica No. 5.091.513; en la patente de los Estados Unidos de Norteamérica No. 5.476.786; en la patente de los Estados Unidos de Norteamérica No. 5.013.653; en la patente de los Estados Unidos de Norteamérica No. 5.258.498; y en la patente de los Estados Unidos de Norteamérica No. 5.482.858.

El enlazamiento de las moléculas biespecíficas a sus objetivos específicos se puede confirmar, por ejemplo, mediante el ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA), un radioinmunoensayo (REA), análisis FACS, un bioensayo (por ejemplo, inhibición del crecimiento), o un ensayo de transferencia tipo Western. Cada uno de estos ensayos detecta en general la presencia de los complejos de proteína-anticuerpo de interés particular, mediante el empleo de un reactivo marcado (por ejemplo, un anticuerpo) específico para el complejo de interés.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos multivalentes que comprenden al menos dos porciones de enlazamiento al antígeno idénticas o diferentes de los anticuerpos de la invención, que se enlazan a C5. Las porciones de enlazamiento al antígeno se pueden enlazar entre sí por medio de fusión de proteína, o de un enlace covalente o no covalente. De una manera alternativa, se han descrito los métodos de enlazamiento para las moléculas biespecíficas. Se pueden obtener compuestos tetravalentes, por ejemplo, mediante entrecruzamiento de los anticuerpos de la invención con un anticuerpo que se enlaza a las regiones constantes de los anticuerpos de la invención, por ejemplo, la región Fc o de bisagra.

El dominio trimerización se describe, por ejemplo, en la patente de Borean EP 1 012 280B1. Los módulos pentamerización se describen, por ejemplo, en la publicación WO 98/18943 A1.

Anticuerpos con una vida media prolongada

En un aspecto de la divulgación se proporcionan anticuerpos que se enlazan específicamente a la proteína C5, que tienen una vida media prolongada *in vivo*.

Muchos factores pueden afectar la vida media de una proteína *in vivo*. Por ejemplo, la filtración del riñón, el metabolismo en el hígado, la degradación mediante las enzimas proteolíticas (proteasas), y las respuestas inmunogénicas (por ejemplo, neutralización de proteína mediante anticuerpos, y absorción por los macrófagos y las células dendríticas). Se pueden emplear una variedad de estrategias para prolongar la vida media de los anticuerpos de la presente invención. Por ejemplo, mediante enlace químico a polietilenglicol (PEG), reCODE PEG, andamiaje de anticuerpo, ácido polisiálico (PSA), hidroxietil almidón (HES), ligandos que enlazan albúmina, y protectores de carbohidratos; mediante fusión genética a proteínas que se enlazan a las proteínas de suero, tales como albúmina, IgG, FcRn, y transferencia; mediante acoplamiento (genéticamente o químicamente) a otras fracciones de enlazamiento que se enlacen a las proteínas del suero, tales como nanocuerpos, Fab, DARPin, avímeros, afficuerpos, y anticalinas; mediante fusión genética a rPEG, albúmina, dominio de albúmina, proteínas de enlazamiento de albúmina, y Fc; o mediante la incorporación en nanoportadores, formulaciones de liberación lenta, o dispositivos médicos.

Para prolongar la circulación en suero de los anticuerpos *in vivo*, se pueden unir moléculas poliméricas inertes, tales como PEG de alto peso molecular, a los anticuerpos o a un fragmento de los mismos, con o sin un enlazador multifuncional, ya sea a través de conjugación especifica del sitio del PEG al terminal N o C de los anticuerpos, o a través de los grupos épsilon-amino presentes sobre residuos de lisina. Para pegilar un anticuerpo, típicamente se hace reaccionar el anticuerpo o un fragmento del mismo con polietilenglicol (PEG), tal como un éster o un aldehído reactivo derivado de PEG, bajo condiciones en las cuales uno o más grupos PEG lleguen a unirse al anticuerpo o al fragmento de anticuerpo. La pegilación se puede llevar a cabo mediante una reacción de acilación o una reacción de alquilación con una molécula reactiva de PEG (o un polímero reactivo análogo soluble en agua). Como se utiliza en la presente invención, el término "polietilenglicol" pretende abarcar cualquiera de las formas de PEG que se han utilizado para derivar otras proteínas, tales como monoalcoxi (de 1 a 10 átomos de carbono)- o ariloxi-polietilenglicol, o polietilenglicol-maleimida. En ciertas realizaciones, el anticuerpo que se va a pegilar es un anticuerpo no glicosilado. Se empleará la derivación del polímero lineal o ramificado que dé como resultado una pérdida mínima de actividad biológica. Se puede hacer seguimiento cercano al grado de conjugación mediante SDS-PAGE y

espectrometría de masas, para asegurar una conjugación apropiada de las moléculas de PEG con los anticuerpos. El PEG sin reaccionar se puede separar de los conjugados de anticuerpo-PEG mediante cromatografía de exclusión por tamaño o mediante cromatografía de intercambio iónico. Los anticuerpos derivados de PEG se pueden probar por la actividad de enlazamiento, así como por su eficacia *in vivo*, empleando métodos bien conocidos por aquellos capacitados en al arte, por ejemplo, mediante los inmunoensayos descritos en la presente invención. Los métodos para pegilar proteínas son conocidos en la técnica, y se pueden aplicar a los anticuerpos de la invención. Véanse, por ejemplo, la patente europea EP O 154 316 de Nishimura y colaboradores, y la patente europea EP 0 401 384 de Ishikawa y colaboradores.

Otras tecnologías modificadas de pegilación incluyen la tecnología reconstituyente de ingeniería químicamente ortogonal dirigida (ReCODE PEG), la cual incorpora cadenas laterales químicamente especificadas en proteínas biosintéticas a través de un sistema reconstituido que incluye ARNt sintetasa y ARNt. Esta tecnología hace posible la incorporación de más de 30 nuevos aminoácidos en las proteínas biosintéticas en células de E. coli, levadura, y de mamífero. El ARNt incorpora un aminoácido no nativo en cualquier lugar en donde se coloque un codón ámbar, convirtiendo el ámbar de un codón de detención en uno que señala la incorporación del aminoácido químicamente especificado.

También se puede emplear tecnología de pegilación recombinante (rPEG) para prolongar la vida media en suero. Esta tecnología involucra fusionar genéticamente una cola de proteína no estructurada de 300 a 600 aminoácidos con una proteína farmacéutica existente. Debido a que el peso molecular aparente de esta cadena de proteína no estructurada es aproximadamente 15 veces más grande que su peso molecular real, se aumenta mucho la vida media en suero de la proteína. En contraste con la pegilación tradicional, que requiere de conjugación y nueva purificación química, el proceso de fabricación se simplifica mucho, y el producto es homogéneo.

La polisialilación es otra tecnología que utiliza el ácido polisiálico polimérico natural (PSA) para prolongar la vida activa y mejorar la estabilidad de los péptidos y proteínas terapéuticos. El PSA es un polímero de ácido siálico (un azúcar). Cuando se utiliza para el suministro de proteínas y de fármacos peptídicos terapéuticos, el ácido polisiálico proporciona un microambiente protector en la conjugación. Esto aumenta la vida activa de la proteína terapéutica en la circulación, e impide que sea reconocida por el sistema inmunológico. El polímero PSA se encuentra naturalmente en el cuerpo humano. Fue adoptado por ciertas bacterias que evolucionaron durante millones de años para recubrir sus paredes con él. Estas bacterias naturalmente polisialiladas fueron entonces capaces, en virtud de la imitación molecular, de recubrir el sistema de defensa del cuerpo. El PSA, la última tecnología de sigilo de la naturaleza, se puede producir fácilmente a partir de estas bacterias en grandes cantidades y con características físicas predeterminadas. El PSA bacteriano es completamente no inmunogénico, inclusive cuando se acopla a proteínas, debido a que es químicamente idéntico al PSA en el cuerpo humano.

Otra tecnología incluye el uso de derivados de hidroxietil almidón ("HES") enlazados a anticuerpos. HES es un polímero natural modificado derivado del almidón de maíz ceroso, y puede ser metabolizado por las enzimas del cuerpo. Las soluciones de HES usualmente se administran para sustituir el volumen deficiente de sangre, y para mejorar las propiedades reológicas de la sangre. La hesilación de un anticuerpo hace posible la prolongación de la vida media en circulación, al aumentar la estabilidad de la molécula, así como por la reducción de la eliminación renal, dando como resultado una actividad biológica incrementada. Al variar diferentes parámetros, tales como el peso molecular de HES, se pueden hacer a la medida un gran número de conjugados de anticuerpos de HES.

También se pueden generar anticuerpos con una mayor vida media *in vivo* mediante la introducción de una o más modificaciones de aminoácidos (es decir, sustituciones, inserciones, o supresiones) en un dominio constante de IgG, o en un fragmento del mismo de enlazamiento de FcRn (de preferencia un fragmento Fc o un fragmento del dominio Fc de bisagra). Véanse, por ejemplo, la publicación internacional WO 98/23289; la publicación internacional WO 97/34681; y la patente de los Estados Unidos de Norteamérica No. 6.277.375.

Además, los anticuerpos se pueden conjugar con albúmina con el objeto de hacer que el anticuerpo o el fragmento de anticuerpo sea más estable *in vivo*, o tenga una vida media más larga *in vivo*. Las técnicas son bien conocidas en el arte, véanse, por ejemplo, las publicaciones internacionales WO 93/15199, WO 93/15200, y WO 01/77137; y la patente europea EP 413.622.

Las estrategias para aumentar la vida media son especialmente útiles en los nanocuerpos, enlazadores basados en fibronectina, y otros anticuerpos o proteínas para los cuales se desee aumentar la vida media *in vivo*.

Conjugados de anticuerpos

Un aspecto de la divulgación proporciona anticuerpos o fragmentos de los mismos que se enlazan específicamente a una proteína C5 fusionada en forma recombinante o conjugada químicamente (incluyendo tanto conjugaciones covalentes como no covalentes) a una proteína o polipéptido heterólogo (o fragmento de los mismos, de preferencia a un polipéptido de al menos 10, al menos 20, al menos 30, al menos 40, al menos 50, al menos 60, al menos 70, al

menos 80, al menos 90 o al menos 100 aminoácidos), para generar proteínas de fusión. En particular, la invención proporciona proteínas de fusión que comprenden un fragmento de enlazamiento al antígeno de un anticuerpo descrito en la presente invención (por ejemplo, un fragmento Fab, un fragmento Fd, un fragmento Fv, un fragmento F(ab)2, un dominio VH, una CDR VH, un dominio VL, o una CDR VL), y una proteína, polipéptido, o péptido heterólogos. Los métodos para fusionar o conjugar proteínas, polipéptidos, o péptidos a un anticuerpo o a un fragmento de anticuerpo, son conocidos en el arte. Véanse, por ejemplo, las patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Nos. 5.336.603, 5.622.929, 5.359.046, 5.349.053, 5.447.851, y 5.112.946; las patentes europeas Nos. EP 307.434 y EP 367.166; las Publicaciones Internacionales Nos. WO 96/04388 y WO 91/06570; Ashkenazi y colaboradores, 1991, Proc. Natl. Acad. Sci. EUA 88: 10535 - 10539; Zheng y colaboradores, 1995, J. Immunol. 154: 5590 - 5600; y Vil y colaboradores, 1992, Proc. Natl. Acad. Sci. EUA 89: 11337 - 11341.

Se pueden generar proteínas de fusión adicionales a través de las técnicas de transposición de genes, transposición de motivos, transposición de exones, y/o transposición de codones (colectivamente denominadas como "transposición del ADN"). La transposición del ADN se puede emplear para alterar las actividades de los anticuerpos de la invención o de los fragmentos de los mismos (por ejemplo, los anticuerpos o fragmentos de los mismos con más altas afinidades y más bajos índices de disociación). Véanse, en general, las patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Nos. 5.605.793, 5.811.238, 5.830.721, 5.834.252, y 5.837.458; Patten y colaboradores, 1997, Curr. Opinion Biotechnol. 8: 724 - 33; Harayama, 1998, Trends Biotechnol. 16(2): 76 - 82; Hansson y colaboradores, 1999, J. Mol. Biol. 287: 265 - 76; y Lorenzo y Blasco, 1998, Biotechniques 24(2): 308 - 313. Los anticuerpos o fragmentos de los mismos, o los anticuerpos codificados o fragmentos de los mismos, se pueden alterar al someterlos a mutagénesis aleatoria mediante PCR susceptible a error, inserción aleatoria de nucleótidos u otros métodos, antes de la recombinación. Un polinucleótido que codifique un anticuerpo o fragmento del mismo que se enlace específicamente a una proteína C5, se puede recombinar con uno o más componentes, motivos, secciones, partes, dominios, fragmentos, etc., de una o más moléculas heterólogas.

Además, los anticuerpos o fragmentos de los mismos se pueden fusionar a secuencias marcadoras, tales como un péptido, para facilitar la purificación. En las realizaciones preferidas, la secuencia de aminoácidos marcadora es un péptido de hexa-histidina, tal como la etiqueta proporcionada en un vector pQE (QIAGEN, Inc., 9259 Eton Avenue, ChatSworth, CA, 91311), entre otros, muchos de los cuales están comercialmente disponibles. Como se describe en Gentz y colaboradores, 1989, Proc. Natl. Acad. Sci. EUA 86: 821 - 824, por ejemplo, proporciona hexa-histidina para una purificación conveniente de la proteína de fusión. Otras etiquetas peptídicas útiles para la purificación incluyen, pero no se limitan a, la etiqueta de hemaglutinina (“HA”), la cual corresponde a un epítopo derivado de la proteína hemaglutinina de la influenza (Wilson y colaboradores, 1984, Cell 37: 767), y la etiqueta “flag”.

En otros aspectos de la divulgación, los anticuerpos de la presente invención o los fragmentos de los mismos, se conjugan a un agente de diagnóstico o detectable. Estos anticuerpos pueden ser útiles para monitorear o pronosticar el inicio, desarrollo, progreso, y/o severidad de una enfermedad o trastorno, como parte de un procedimiento de análisis clínico, tal como la determinación de la eficacia de una terapia particular. Este diagnóstico y detección se pueden llevar a cabo mediante el acoplamiento del anticuerpo a sustancias detectables que incluyen, pero no se limitan a, diferentes enzimas, tales como, pero sin limitarse a, peroxidasa de rábano picante, fosfatasa alcalina, beta-galactosidasa, o acetilcolinesterasa; grupos protésicos, tales como, pero sin limitarse a, estreptavidina/biotina y avidina/biotina; materiales fluorescentes, tales como, pero sin limitarse a, umbeliferona, fluoresceína, isocianato de fluoresceína, rodamina, diclorotriazinilamina, fluoresceína, cloruro de dansilo o ficoeritrina; materiales luminiscentes, tales como, pero sin limitarse a, luminol; materiales bioluminiscentes, tales como, pero sin limitarse a, luciferasa, luciferina, y aequorina; materiales radioactivos, tales como, pero sin limitarse a, yodo (^{131}I, ^{125}I, ^{123}I, y ^{121}I,), carbono (^{14}C), azufre (^{35}S), tritio (^{3}H), indio (^{115}In, ^{113}In, ^{112}In, y ^{111}In), tecnecio (^{99}Tc), talio (^{201}Ti), galio (^{68}Ga, ^{67}Ga), paladio (^{103}Pd), molibdeno (^{99}Mo), xenón (^{133}Xe), flúor (^{18}F), ^{153}Sm, ^{177}Lu, ^{159}Gd, ^{149}Pm, ^{140}La, ^{175}Yb, ^{166}Ho, ^{90}Y, ^{47}Sc, ^{186}Re, ^{188}Re, ^{142}Pr, ^{105}Rh, ^{97}Ru, ^{68}Ge, ^{57}Co, ^{65}Zm ^{85}Sr, ^{32}P, ^{153}Gdl, ^{169}Yb, ^{51}Cr, ^{54}Mn, ^{75}Se, ^{113}Sn, y ^{117}Tin; y los metales emisores de positrones que utilizan diferentes tomografías de emisión de positrones, y los iones de metales paramagnéticos no radioactivos.

Un aspecto de la divulgación abarca además los usos de los anticuerpos o fragmentos de los mismos conjugados a una fracción terapéutica. Un anticuerpo o fragmento del mismo se puede conjugar a una fracción terapéutica, tal como una citotoxina, por ejemplo, un agente citostático o citocida, un agente terapéutico, o un ión de metal radioactivo, por ejemplo emisores alfa. Una citotoxina o un agente citotóxico incluye cualquier agente que sea perjudicial para las células.

Adicionalmente, un anticuerpo o fragmento del mismo se puede conjugar a una fracción terapéutica o a una fracción de un fármaco que modifique una respuesta biológica dada. Las fracciones terapéuticas o las fracciones de un fármaco no deben interpretarse como limitadas a los agentes terapéuticos químicos clásicos. Por ejemplo, la fracción de un fármaco puede ser una proteína, péptido, o polipéptido que posea una actividad biológica deseada. Estas proteínas pueden incluir, por ejemplo, una toxina, tal como abrina, ricina A, exotoxina de Pseudomonas, toxina de cólera, o toxina de difteria; una proteína, tal como el factor de necrosis tumoral, interferón α, interferón β, factor de crecimiento de nervios, factor de crecimiento derivado de plaquetas, activador de plasminógeno de tejido, un agente

apoptótico, un agente antiangiogénico; o un modificador de la respuesta biológica, tal como, por ejemplo, una linfoquina.

Además, un anticuerpo se puede conjugar con fracciones terapéuticas, tales como unión de metal radioactivo, tales como emisores alfa, tales como ^{213}Bi, o quelantes macrocíclicos útiles para la conjugación de iones de metales radioactivos, incluyendo, pero sin limitarse a, ^{131}In, ^{131}Lu, ^{131}Y, ^{131}Ho, ^{131}Sm, a los polipéptidos. En ciertas realizaciones, el quelante macrocíclico es el ácido 1,4,7,10-tetra-aza-ciclododecano-N,N',N",N'"-tetraacético (DOTA), que se puede unir al anticuerpo a través de una molécula enlazadora. Estas moléculas enlazadoras se conocen comúnmente en la técnica, y se describen en Denardo y colaboradores, 1998, Clin. Cancer Res. 4(10): 2483 - 90; Peterson y colaboradores, 1999, Bioconjug. Chem. 10(4): 553 - 7; y Zimmerman y colaboradores, 1999, Nucl. Med. Biol. 26(8): 943 - 50.

Las técnicas para conjugar las fracciones terapéuticas a los anticuerpos son bien conocidas; véanse, por ejemplo, Arnon y colaboradores, "Monoclonal Antibodies For Immunotargeting Of Drugs In Cancer Therapy", en Monoclonal Antibodies And Cancer Therapy, Reisfeld y colaboradores (Editores), páginas 243 - 56 (Alan R. Liss, Inc. 1985); Hellstrom y colaboradores, "Antibodies For Drug Delivery", en Controlled Drug Delivery (Segunda Edición), Robinson y colaboradores, (Editores), páginas 623 - 53 (Marcel Dekker, Inc. 1987); Thorpe, "Antibody Carriers Of Cytotoxic Agents In Cancer Therapy: A Review", en Monoclonal Antibodies 84: Biological And Clinical Applications, Pinchera y colaboradores (Editores), páginas 475 - 506 (1985); "Analysis, Results, And Future Prospective Of The Therapeutic Use Of Radiolabeled Antibody In Cancer Therapy", en Monoclonal Antibodies For Cancer Detection And Therapy, Baldwin y colaboradores, (Editores), páginas 303 - 16 (Academic Press 1985), y Thorpe y colaboradores, 1982, Immunol. Rev. 62: 119 - 58.

Los anticuerpos también se pueden unir a soportes sólidos, los cuales son particularmente útiles para los inmunoensayos o para la purificación del antígeno objetivo. Estos soportes sólidos incluyen, pero no se limitan a, vidrio, celulosa, poliacrilamida, nailon, poliestireno, cloruro de polivinilo, o polipropileno.

5.2 Métodos para la producción de los anticuerpos de la invención

5.2.1 Ácidos nucleicos que codifican los anticuerpos

La invención proporciona moléculas de ácido nucleico sustancialmente purificadas que codifican los polipéptidos que comprenden segmentos o dominios de las cadenas de anticuerpo que se enlazan a C5 descritas anteriormente. Algunos de los ácidos nucleicos de la invención comprenden la secuencia de nucleótidos que codifica la región variable de cadena pesada mostrada en las SEQ ID NOs: 7, y/o la secuencia de nucleótidos que codifica la región variable de cadena ligera mostrada en la SEQ ID NO: 8. Algunos de los ácidos nucleicos de la divulgación comprenden la secuencia de nucleótidos que codifican la región variable de cadena pesada mostrada en las SEQ ID NOs: 23, 39, 51, 67, 79, 96, 108, 114, 121, 137, 151, 165, 179, 187, 201, 210, 218, 227, 241, 253, 257, 273, 277, o 281, y/o la secuencia de nucleótidos que codifica la región variable de cadena ligera mostrada en las SEQ ID NOs: 24, 40, 52, 68, 80, 90, 102, 122, 138, 152, 166, 180, 188, 202, 211, 219, 228, 242, 261, 265, 269, 285, o 289. En una realización especifica, las moléculas de ácidos nucleicos son aquéllas identificadas en la Tabla 1. Algunas otras moléculas de ácidos nucleicos de la invención comprenden secuencias de nucleótidos que son sustancialmente idénticas (por ejemplo, al menos 65%, 80%, 95%, o 99%) a las secuencias de nucleótidos de aquellas identificadas en la Tabla 1. Cuando se expresan a partir de vectores de expresión apropiados, los polipéptidos codificados por estos polinucleótidos son capaces de exhibir una capacidad de enlazamiento al antígeno de C5.

También se divulgan polinucleótidos que codifican al menos una región CDR, y usualmente las tres regiones CDR de la cadena pesada o ligera del anticuerpo que se enlaza a C5 expuestas anteriormente. Algunos otros polinucleótidos codifican todas o sustancialmente todas las secuencias de la región variable de la cadena pesada y/o de la cadena ligera del anticuerpo que se enlaza a C5 expuestas anteriormente. Debido a la degeneración del código, una variedad de secuencias de ácidos nucleicos codificarán cada una de las secuencias de aminoácidos de inmunoglobulina.

Las moléculas de ácido nucleico de la divulgación pueden codificar tanto una región variable como una región constante del anticuerpo. Algunas de las secuencias de ácido nucleico de la invención comprenden nucleótidos que codifican una secuencia de la región variable de cadena pesada madura que es sustancialmente idéntica (por ejemplo, al menos 80%, 90%, o 99%) a la secuencia de la región variable de cadena pesada madura expuesta en las SEQ ID NOs: 7, 23, 39, 51, 67, 79, 96, 108, 114, 121, 137, 151, 165, 179, 187, 201, 210, 218, 227, 241, 253, 257, 273, 277, o 281. Algunas otras secuencias de ácidos nucleicos comprenden nucleótidos que codifican una secuencia de la región variable de cadena ligera madura que es sustancialmente idéntica (por ejemplo, al menos 80%, 90%, o 99%) a la secuencia de la región variable de cadena ligera madura expuesta en las SEQ ID NOs: 8, 24, 40, 52, 68, 80, 90, 102, 122, 138, 152, 166, 180, 188, 202, 211, 219, 228, 242, 261, 265, 269, 285, o 289.

Las secuencias de polinucleótidos se pueden producir mediante nueva síntesis de ADN en fase sólida, o mediante mutagénesis por PCR de una secuencia existente (por ejemplo, secuencias como las descritas en los Ejemplos que se encuentran más adelante), que codifica un anticuerpo que se enlaza a C5 o su fragmento de enlazamiento. La síntesis química directa de los ácidos nucleicos se puede lograr mediante los métodos conocidos en el arte, tales como el método de fosfotriéster de Narang y colaboradores, 1979, Meth. Enzymol. 68: 90; el método de fosfodiéster de Brown y colaboradores, Meth. Enzymol. 68: 109, 1979; el método de dietilfosforamidita de Beaucage y colaboradores, Tetra. Lett., 22: 1859, 1981; y el método de soporte solido de la patente de los Estados Unidos de Norteamérica No. 4.458.066. La introducción de mutaciones a una secuencia de polinucleótido mediante PCR se puede llevar a cabo como se describe, por ejemplo, en PCR Technology: Principles and Applications for DNA Amplification, H. A. Erlich (Editor), Freeman Press, NY, NY, 1992; PCR Protocols: A Guide to Methods and Applications, Innis y colaboradores (Editores), Academic Press, San Diego, CA, 1990; Mattila y colaboradores, Nucleic Acids Res. 19: 967, 1991; y Eckert y colaboradores, PCR Methods and Applications 1: 17, 1991.

También se proporcionan en la invención vectores de expresión y células huésped para producir los anticuerpos que se enlazan a C5 descritos anteriormente. Se pueden emplear diferentes vectores de expresión para expresar los polinucleótidos que codifican las cadenas de anticuerpo que se enlazan a C5 o los fragmentos de enlazamiento. Se pueden utilizar tanto vectores de expresión basados en virus como no virales para producir los anticuerpos en una célula huésped de mamífero. Los vectores y sistemas no virales incluyen plásmidos, vectores episomales, típicamente con un casete de expresión para expresar una proteína o ARN, y cromosomas artificiales humanos (véase, por ejemplo, Harrington y colaboradores, Nat. Genet 15: 345, 1997). Por ejemplo, los vectores no virales útiles para la expresión de los polinucleótidos y polipéptidos que se enlazan a C5 en células de mamífero (por ejemplo, humanas) incluyen a los vectores pThioHis A, B & C, pcDNA3.t/His, pEBVHis A, B & C, (Invitrogen, San Diego, CA), MPSV, y otros numerosos vectores conocidos en la técnica para la expresión de otras proteínas. Los vectores virales útiles incluyen a los vectores basados en retrovirus, adenovirus, virus adeno-asociados, virus del herpes, vectores basados en SV40, virus de papiloma, virus HBP de Epstein Barr, vectores de virus de vacuna, y virus de Semliki Forest (SFV). Véanse, Brent y colaboradores, más arriba; Smith, Annu. Rev. Microbiol. 49: 807, 1995; y Rosenfeld y colaboradores, Cell 68: 143, 1992.

La elección del vector de expresión depende de las células huésped pretendidas en donde se vaya a expresar el vector. Típicamente, los vectores de expresión contienen un promotor y otras secuencias reguladoras (por ejemplo, potenciadoras), que se enlazan operativamente a los polinucleótidos que codifican una cadena o fragmento de anticuerpo que se enlaza a C5. En algunas realizaciones, se emplea un promotor inducible para impedir la expresión de las secuencias insertadas, excepto bajo condiciones de inducción. Los promotores inducibles incluyen, por ejemplo, arabinosa, LacZ, promotor de metalotioneína, o un promotor de choque térmico. Los cultivos de organismos transformados se pueden expandir bajo condiciones no inductoras sin desviación de la población por las secuencias de codificación cuyos productos de expresión sean mejor tolerados por las células huésped. Además de los promotores, también se pueden requerir o desear otros elementos reguladores para la expresión eficiente de una cadena o fragmento de anticuerpo que se enlaza a C5. Estos elementos típicamente incluyen un codón de inicio ATG, y un sitio de enlazamiento al ribosoma adyacente, u otras secuencias. Además, la eficiencia de la expresión se puede mejorar mediante la inclusión de potenciadores apropiados al sistema celular en uso (véanse, por ejemplo, Scharf y colaboradores, Results Probl. Cell Differ. 20: 125, 1994; y Bittner y colaboradores, Meth. Enzymol., 153: 516, 1987). Por ejemplo, se puede utilizar el potenciador de SV40 o el potenciador de CMV para aumentar la expresión en las células huésped de mamífero.

Los vectores de expresión también pueden proporcionar una posición de la secuencia señal de secreción para formar una proteína de fusión con los polipéptidos codificados por las secuencias de anticuerpo insertadas que se enlazan a C5. Más a menudo, las secuencias de anticuerpo insertadas que se enlazan a C5, se enlazan a secuencias de señal antes de la inclusión en el vector. Los vectores que se utilizan para recibir a las secuencias que codifican los dominios variables de cadena ligera y pesada del anticuerpo que se enlaza a C5, algunas veces también codifican regiones constantes o partes de las mismas. Estos vectores permiten la expresión de las regiones variables como proteínas de fusión con las regiones constantes, conduciendo de esta manera a la producción de anticuerpos intactos o fragmentos de los mismos. Típicamente, estas regiones constantes son humanas.

Las células huésped para albergar y expresar las cadenas de los anticuerpos que se enlazan a C5 pueden ser procariotas o eucariotas; E. coli es un huésped procariota útil para la clonación y expresión de los polinucleótidos de la presente invención. Otros huéspedes microbianos adecuados para utilizarse incluyen bacilos, tales como Bacillus subtilis, y otras enterobacterias, tales como las especies de Salmonella, Serratia, y diferentes Pseudomonas. En estos huéspedes procariotas, también se pueden hacer vectores de expresión, los cuales típicamente contienen secuencias de control de expresión compatibles con la célula huésped (por ejemplo, un origen de replicación). Además, estará presente cualquier cantidad de una variedad de promotores bien conocidos, tales como el sistema promotor de lactosa, un sistema promotor de triptófano (trp), un sistema promotor de beta-lactamasa, o un sistema promotor a partir del fago lambda. Los promotores típicamente controlan la expresión, opcionalmente con una secuencia operadora, y tienen secuencias del sitio de enlazamiento al ribosoma y similares, para iniciar y completar la transcripción y la traducción. También se pueden emplear otros microbios, tales como levadura, para expresar los

polipéptidos de la invención que se enlazan a C5. También se pueden utilizar células de insecto en combinación con vectores de baculovirus.

En un aspecto de la divulgación, se utilizan células huésped de mamífero para expresar y producir los polipéptidos de la presente invención que se enlazan a C5. Por ejemplo, pueden ser ya sea una línea celular de hibridoma que expresa los genes de inmunoglobulina endógenos (por ejemplo, el clon de hibridoma de mieloma 1D6.C9, como se describe en los Ejemplos), o bien una línea celular de mamífero que alberga un vector de expresión exógeno (por ejemplo, las células de mieloma SP2/0 ejemplificadas más adelante). Estas incluyen cualquier célula animal o humana mortal normal, o inmortal normal o anormal. Por ejemplo, se han desarrollado una cantidad de líneas celulares huésped adecuadas capaces de secretar las inmunoglobulinas intactas, incluyendo las líneas celulares de CHO, diferentes líneas celulares Cos, las células HeLa, las líneas celulares de mieloma, las células B transformadas, e hibridomas. El uso del cultivo celular de tejido de mamífero para expresar polipéptidos se discute en general, por ejemplo, en Winnacker, FROM GENES TO CLONES, VCH Publishers, N.Y., N.Y., 1987. Los vectores de expresión para las células huésped de mamífero pueden incluir secuencias de control de expresión, tales como un origen de replicación, un promotor, y un potenciador (véase, por ejemplo, Queen, y colaboradores, Immunol. Rev. 89: 49 - 68, 1986), y los sitios necesarios de información de procesamiento, tales como los sitios de enlazamiento al ribosoma, los sitios de empalme de ARN, los sitios de poliadenilación, y las secuencias terminadoras de la transcripción. Estos vectores de expresión normalmente contienen promotores derivados a partir de los genes de mamífero o a partir de los virus de mamífero. Los promotores adecuados pueden ser constitutivos, específicos del tipo de célula, específicos de la etapa, y/o modulables o regulables. Los promotores útiles incluyen, pero no se limitan a, el promotor de metalotioneína, el promotor constitutivo tardío mayor de adenovirus, el promotor de MMTV inducible por dexametasona, el promotor de SV40, el promotor polII de MRP, el promotor constitutivo de MPSV, el promotor de CMV inducible por tetraciclina (tal como el promotor de CMV inmediato temprano humano), el promotor constitutivo de CMV, y combinaciones de promotores-potenciadores conocidos en el arte.

Los métodos para la introducción de vectores de expresión que contengan las secuencias de polinucleótidos de interés varían dependiendo del tipo de huésped celular. Por ejemplo, comúnmente se utiliza la transfección con cloruro de calcio para las células procariotas, mientras que se puede utilizar el tratamiento con fosfato de calcio o electroporación para otros huéspedes celulares. (Véase en general Sambrook y colaboradores, más arriba). Otros métodos incluyen, por ejemplo, electroporación, tratamiento con fosfato de calcio, transformación mediada por liposomas, inyección y microinyección, métodos balísticos, virosomas, inmunoliposomas, conjugados de policatión : ácido nucleico, ADN desnudo, viriones artificiales, fusión con la proteína estructural del virus del herpes VP22 (Elliot y O'Hare, Cell 88: 223, 1997), absorción de ADN mejorada por un agente, y transducción ex vivo. Para la producción a largo plazo de alto rendimiento de proteínas recombinantes, con frecuencia se deseará una expresión estable. Por ejemplo, se pueden preparar líneas celulares que expresen establemente las cadenas de anticuerpos que se enlazan a C5 o los fragmentos de enlazamiento, utilizando los vectores de expresión de la invención que contengan orígenes virales de replicación o elementos de expresión endógenos y un gen marcador seleccionable. Después de la introducción del vector, se puede permitir que las células crezcan durante 1 a 2 días en un medio enriquecido, antes de cambiarlas a un medio selectivo. El propósito del marcador seleccionable es conferir resistencia a la selección, y su presencia permite el crecimiento de las células que expresen exitosamente las secuencias introducidas en el medio selectivo. Se pueden hacer proliferar las células establemente transfectadas, resistentes, utilizando técnicas de cultivo de tejido apropiadas para el tipo de célula.

5.2.2 Generación de los anticuerpos monoclonales de la invención

Los anticuerpos monoclonales (mAb) se pueden producir mediante una variedad de técnicas, incluyendo la metodología convencional de anticuerpos monoclonales, por ejemplo, la técnica estándar de hibridación de células somáticas de Kohler y Milstein, 1975 Nature 256: 495. Se pueden emplear muchas técnicas para producir anticuerpos monoclonales, por ejemplo, transformación viral u oncogénica de los linfocitos B.

Un sistema animal para preparar hibridomas es el sistema de murino. La producción de hibridoma en el ratón es un procedimiento bien establecido. Los protocolos y técnicas de inmunización para el aislamiento de los esplenocitos inmunizados para fusión son conocidos en el arte. También se conocen los compañeros de fusión (por ejemplo, células de mieloma de murino), y los procedimientos de fusión.

Los anticuerpos quiméricos o humanizados de la presente invención se pueden preparar con base en la secuencia de un anticuerpo monoclonal de murino preparado como se describió anteriormente. El ADN que codifica las inmunoglobulinas de cadena pesada y ligera se puede obtener a partir del hibridoma de murino de interés, y se puede modificar genéticamente para contener secuencias de inmunoglobulina que no sean de murino (por ejemplo, humanas), empleando técnicas convencionales de biología molecular. Por ejemplo, con el fin de crear un anticuerpo quimérico, las regiones variables de murino se pueden enlazar a las regiones constantes humanas, empleando los métodos conocidos en el arte (véase, por ejemplo, la patente de los Estados Unidos de Norteamérica No. 4.816.567 de Cabilly y colaboradores). Con el objeto de crear un anticuerpo humanizado, se pueden insertar las regiones CDR de murino en una estructura humana, empleando los métodos conocidos en el arte. Véanse, por ejemplo, la patente

de los Estados Unidos de Norteamérica No. 5.225.539 de Winter, y las patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Nos. 5.530.101; 5.585.089; 5.693.762 y 6.180.370 de Queen y colaboradores.

En una cierta realización, los anticuerpos de la invención son anticuerpos monoclonales humanos. Estos anticuerpos monoclonales humanos dirigidos contra C5, se pueden generar utilizando ratones transgénicos o transcromosómicos que portan partes del sistema inmunitario humano, en lugar del sistema de ratón. Estos ratones transgénicos y transcromosómicos incluyen a los ratones denominados en la presente invención como ratones HuMAb y ratones KM, respectivamente, y son denominados colectivamente en la presente invención como “ratones con Ig humana”.

El ratón HuMAb® (Medarex, Inc.) contiene miniloci del gen de inmunoglobulina humana, que codifican las secuencias de inmunoglobulina de cadena pesada (μ y γ) y cadena ligera κ humanas no reordenadas, junto con las mutaciones dirigidas que inactivan los loci de las cadenas μ y κ endógenos (véase, por ejemplo, Lonberg y colaboradores, 1994 Nature 368(6474): 856 - 859). Por lo tanto, los ratones exhiben una expresión reducida de la IgM o κ de ratón, y, en respuesta a la inmunización, los transgenes de cadena pesada y ligera humanos introducidos experimentan un cambio de clase y mutación somática para generar la IgGκ monoclonal humana de alta afinidad (Lonberg, N. y colaboradores, 1994, ver más arriba; revisado en Lonberg, N., 1994 Handbook of Experimental Pharmacology 113: 49 - 101; Lonberg, N. y Huszar, D., 1995 Intern. Rev. Immunol.13: 65 - 93, y Harding, F. y Lonberg, N., 1995 Ann. N. Y. Acad. Sci. 764: 536 - 546). La preparación y uso de ratones HuMAb, y las modificaciones genómicas portadas por estos ratones, se describen adicionalmente en Taylor, L. y colaboradores, 1992 Nucleic Acids Research 20: 6287 - 6295; Chen, J. y colaboradores, 1993 International Immunology 5: 647 - 656; Tuaillon y colaboradores, 1993 Proc. Natl. Acad. Sci. EUA 94: 3720 - 3724; Choi y colaboradores, 1993 Nature Genetics 4: 117 - 123; Chen, J. y colaboradores, 1993 EMBO J. 12: 821 - 830; Tuaillon y colaboradores, 1994 J. Immunol. 152: 2912 - 2920; Taylor, L. y colaboradores, 1994 International Immunology 579 - 591; y Fishwild, D. y colaboradores, 1996 Nature Biotechnology 14: 845 - 851. Véanse además las patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Nos. 5.545.806; 5.569.825; 5.625.126; 5.633.425; 5.789.650; 5.877.397; 5.661.016; 5.814.318; 5.874.299; y 5.770.429; todas de Lonberg y Kay; la patente de los Estados Unidos de Norteamérica No. 5.545.807 de Surani y colaboradores; las publicaciones del TCP Nos. WO 92/103918, WO 93/12227, WO 94/25585, WO 97113852, WO 98/24884 y WO 99/45962, todas de Lonberg y Kay; y la publicación del TCP No. WO 01/14424 de Korman y colaboradores.

Los anticuerpos humanos de la invención se pueden aumentar utilizando un ratón que porte las secuencias de inmunoglobulina humana sobre transgenes y transcromosomas, tal como un ratón que porte un transgén de cadena pesada humana y un transcromosoma de cadena ligera humana. Estos ratones, denominados en la presente invención como “ratones KM”, se describen con detalle en la publicación del TCP Número WO 02/43478 de Ishida y colaboradores.

Incluso además, en la técnica están disponibles sistemas alternativos de animales transgénicos que expresan genes de inmunoglobulina humana, y se pueden utilizar para elevar los anticuerpos de la invención que se enlazan a C5. Por ejemplo, se puede utilizar un sistema transgénico alternativo denominado como el Xenoratón (Abgenix, Inc.). Estos ratones se describen, por ejemplo, en las patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Nos. 5.939.598; 6.075.181; 6.114.598; 6.150.584 y 6.162.963 de Kucherlapati y colaboradores.

Por otra parte, están disponibles en el arte sistemas de animales transcromosómicos alternativos que expresan genes de inmunoglobulina humana, y se pueden utilizar para elevar los anticuerpos de la invención que se enlazan a C5. Por ejemplo, se pueden utilizar ratones que portan tanto un transcromosoma de cadena pesada humana como un transcromosoma de cadena ligera humana, denominados como “ratones TC”; estos ratones se describen en Tomizuka y colaboradores, 2000 Proc. Natl. Acad. Sci. EUA 97: 722 - 727. Adicionalmente, se han descrito en la técnica vacas que portan transcromosomas de cadena pesada y ligera humanos (Kuroiwa y colaboradores, 2002 Nature Biotechnology 20: 889 - 894), y se pueden utilizar para elevar los anticuerpos de la invención que se enlazan a C5.

Los anticuerpos monoclonales humanos de la invención también se pueden preparar utilizando los métodos de despliegue en fagos para seleccionar bibliotecas de genes de inmunoglobulina humana. Estos métodos de despliegue en fagos para aislar los anticuerpos humanos están establecidos en la técnica, o se describen en los ejemplos que se encuentran más adelante. Véanse, por ejemplo: las patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Nos. 5.223.409; 5.403,484; y 5,571,698 de Ladner y colaboradores; las patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Nos. 5.427.908 y 5.580,717 de Dower y colaboradores; las patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Nos. 5.969.108 y 6.172.197 de McCafferty y colaboradores; y las patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Nos. 5.885.793; 6.521.404; 6.544.731; 6.555.313; 6.582.915 y 6.593.081 a Griffiths y colaboradores.

Los anticuerpos monoclonales humanos de la invención también se pueden preparar utilizando ratones SCID, en los cuales se han reconstituido células inmunes humanas, de tal manera que se puede generar una respuesta de

anticuerpo humano después de la inmunización. Estos ratones se describen, por ejemplo, en las patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Nos. 5.476.996 y 5.698.767 de Wilson y colaboradores.

5.2.3 Modificación por ingeniería genética de la estructura o de Fc.

Los anticuerpos modificados por ingeniería genética de la invención incluyen aquéllos en donde se han hecho modificaciones a los residuos de la estructura dentro de la VH y/o VL, por ejemplo, para mejorar las propiedades del anticuerpo. Típicamente, estas modificaciones de la estructura se hacen para disminuir la inmunogenicidad del anticuerpo. Por ejemplo, un enfoque es “mutar nuevamente” uno o más residuos de la estructura hasta la correspondiente secuencia de la línea germinal. Más específicamente, un anticuerpo que haya experimentado una mutación somática puede contener residuos de estructura que difieran de la secuencia de la línea germinal a partir de la cual se deriva el anticuerpo. Estos residuos se pueden identificar mediante la comparación de las secuencias de la estructura del anticuerpo con las secuencias de la línea germinal a partir de la cual se deriva el anticuerpo. Para regresar las secuencias de la región de estructura hasta su configuración de la línea germinal, las mutaciones somáticas se pueden “mutar nuevamente” hasta la secuencia de la línea germinal, por ejemplo, mediante mutagénesis dirigida al sitio. También se pretende que estos anticuerpos “nuevamente mutados” sean abarcados por la invención.

Otro tipo de modificación de estructura involucra la mutación de uno o más residuos dentro de la región de estructura, o inclusive dentro de una o más regiones CDR, para remover los epítopos de células T, con el fin de reducir de esta manera la inmunogenicidad potencial del anticuerpo. Este enfoque también se denomina como “desinmunización” y se describe con mayor detalle en la publicación de Patente de los Estados Unidos de Norteamérica No. 2003/0153043 de Carr y colaboradores.

Además o de una manera alternativa a las modificaciones hechas dentro de la estructura o de las regiones CDR, los anticuerpos de la invención pueden ser modificados por ingeniería genética para incluir modificaciones dentro de la región Fc, típicamente para alterar una o más propiedades funcionales del anticuerpo, tales como la vida media en suero, la fijación del complemento, el enlazamiento al receptor Fc, y/o la citotoxicidad celular dependiente del antígeno. Adicionalmente, un anticuerpo de la invención puede ser químicamente modificado (por ejemplo, se pueden unir o más fracciones químicas al anticuerpo), o ser modificado para alterar su glicosilación, nuevamente con el fin de alterar una o más propiedades funcionales del anticuerpo. Cada una de estos aspectos se describe con mayor detalle más adelante. La numeración de los residuos en la región Fc es aquélla del índice EU de Kabat.

En un aspecto de la divulgación, la región de bisagra de CH1 se modifica de tal manera que se altera el número de residuos de cisteína en la región de bisagra, por ejemplo, se aumentan o se reducen. Este enfoque se describe adicionalmente en la patente de los Estados Unidos de Norteamérica No. 5.677.425 de Bodmer y colaboradores. El número de residuos de cisteína en la región de bisagra de CH1 se altera, por ejemplo, para facilitar el ensamblaje de las cadenas ligera y pesada, o con el fin de aumentar o disminuir la estabilidad del anticuerpo.

En otro aspecto de la divulgación, se muta la región de bisagra de Fc para disminuir la vida media biológica del anticuerpo. Más específicamente, se introducen una o más mutaciones de aminoácidos en la región de interfaz del dominio CH2-CH3 del fragmento de bisagra de Fc, de tal manera que el anticuerpo tenga el enlace de proteína A de Estafilocócica (SpA) debilitado en relación con el enlace de SpA del dominio de bisagra de Fc nativo. Este enfoque se describe con mayor detalle en la patente de los Estados Unidos de Norteamérica No. 6.165.745 de Ward y colaboradores.

En otro aspecto de la divulgación, el anticuerpo se modifica para aumentar su vida media biológica. Son posibles diferentes enfoques. Por ejemplo, se pueden introducir una o más de las siguientes mutaciones: T252L, T254S, T256F, como se describe en la patente de los Estados Unidos de Norteamérica No. 6.277.375 de Ward. De una manera alternativa, con el fin de aumentar la vida media biológica, se puede alterar el anticuerpo dentro de la región CH1 o CL para contener un epítopo que se enlaza al receptor de salvamento tomado a partir de dos bucles de un dominio CH2 de una región Fc de una IgG, como se describe en las patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Nos. 5.869.046 y 6.121.022 de Presta y colaboradores.

En aún otras aspectos de la divulgación, se altera la región Fc reemplazando al menos un residuo de aminoácido con un residuo de aminoácido diferente, con el fin de alterar las funciones efectoras del anticuerpo. Por ejemplo, uno o más aminoácidos pueden ser reemplazados con un residuo de aminoácido diferente, de tal manera que el anticuerpo tenga una afinidad alterada por un ligando efector, pero retenga la capacidad de enlazamiento con el antígeno del anticuerpo progenitor. El ligando efector con el cual se altera la afinidad puede ser, por ejemplo, un receptor de Fc, o el componente C1 del complemento. Este enfoque se describe con mayor detalle en las patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Nos. 5.624.821 y 5.648.260, ambas de Winter y colaboradores.

En otro aspecto de la divulgación, uno o más aminoácidos seleccionados a partir de los residuos de aminoácidos, pueden ser reemplazados con un residuo de aminoácido diferente, de tal manera que el anticuerpo tenga un enlace

de C1q alterado, y/o una citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) reducida o abolida. Este enfoque se describe con mayor detalle en la patente de los Estados Unidos de Norteamérica No. 6.194.551 de Idusogie y colaboradores.

En otro aspecto de la divulgación, se alteran uno o más residuos de aminoácidos para alterar de esta manera la capacidad del anticuerpo para fijar el complemento. Este enfoque se describe adicionalmente en la Publicación del TCP No. WO 94/29351 de Bodmer y colaboradores.

En aún otro aspecto de la divulgación, se modifica la región Fc para aumentar la capacidad del anticuerpo para mediar la citotoxicidad celular dependiente del anticuerpo (ADCC), y/o para aumentar la afinidad del anticuerpo por un receptor de Fcγ, mediante la modificación de uno o más aminoácidos. Este enfoque se describe adicionalmente en la publicación del TCP WO 00/42072 de Presta. Más aún, los sitios de enlazamiento sobre IgG1 para FcγRI, FcγRII, FcγRIII y FcRn humana, han sido mapeados, y se han descrito las variantes con enlazamiento mejorado (véase Shields, R. L. y colaboradores, 2001 J. Biol. Chem. 276: 6591 - 6604).

En aún otro aspecto de la divulgación, se modifica la glicosilación de un anticuerpo. Por ejemplo, se puede elaborar un anticuerpo no glicosilado (es decir, el anticuerpo carece de glicosilación). La glicosilación se puede alterar, por ejemplo, para aumentar la afinidad del anticuerpo por el “antígeno”. Estas modificaciones del carbohidrato se pueden lograr mediante, por ejemplo, la alteración de uno o más sitios de glicosilación dentro de la secuencia del anticuerpo. Por ejemplo, se pueden hacer una o más sustituciones de aminoácidos que den como resultado la eliminación de uno o más sitios de glicosilación de la estructura de región variable, para eliminar de esta manera la glicosilación en ese sitio. Esta falta de glicosilación puede aumentar la afinidad del anticuerpo por el antígeno. Este enfoque se describe con mayor detalle en las patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Nos. 5.714.350 y 6.350.861 de Co y colaboradores.

Adicionalmente o de una manera alternativa, se puede elaborar un anticuerpo que tenga un tipo de glicosilación alterada, tal como un anticuerpo hipofucosilado que tenga cantidades reducidas de residuos de fucosilo, o un anticuerpo que tenga más estructuras de GlcNac de bisección. Se ha demostrado que estos patrones de glicosilación alterada aumentan la capacidad de ADCC de los anticuerpos. Estas modificaciones de carbohidratos se pueden lograr, por ejemplo, mediante la expresión del anticuerpo en una célula huésped con una maquinaria de glicosilación alterada. Las células con la maquinaria de glicosilación alterada han sido descritas en el arte, y se pueden utilizar como células huésped en las que se expresan los anticuerpos recombinantes de la invención, para producir de esta manera un anticuerpo con glicosilación alterada. Por ejemplo, la patente europea EP 1.176.195 de Hang y colaboradores, describe una línea celular con un gen FUT8 funcionalmente interrumpido, el cual codifica una fucosil transferasa, de tal manera que los anticuerpos expresados en esta línea celular exhiben hipofucosilación. La publicación del TCP WO 03/035835 de Presta describe una variante de línea celular CHO, las células Lecl3, con una capacidad reducida para unir la fucosa a los carbohidratos enlazados con Asn(297), que también da como resultado una hipofucosilación de los anticuerpos expresados en esa célula huésped (véase también Shields, R. L. y colaboradores, 2002 J. Biol. Chem. 277: 26733 - 26740). La Publicación del TCP WO 99/54342 de Umana y colaboradores, describe líneas celulares modificadas por ingeniería genética para expresar las glicosiltransferasas que modifican la glicoproteína (por ejemplo, beta(1,4)-N-acetilglucosaminiltransferasa III (GnTIII)), de tal manera que los anticuerpos expresados en las líneas celulares modificadas por ingeniería genética que exhiben un aumento de estructuras de GlcNac de bisección, lo cual da como resultado un aumento en la actividad de ADCC de los anticuerpos (véase también Umana y colaboradores, 1999 Nat. Biotech. 17: 176 - 180).

5.2.4 Métodos para modificación por ingeniería genética de anticuerpos alterados.

Como se discutió anteriormente, los anticuerpos que se enlazan a C5 que tienen las secuencias VH y VL o las secuencias de cadena pesada y ligera de longitud completa mostradas en la presente invención, se pueden utilizar para crear nuevos anticuerpos que se enlazan a C5, mediante la modificación de las secuencias de cadena pesada y/o de cadena ligera de longitud completa, las secuencias VH y/o VL, o la(s) región(es) constante(s) unida(s) a las mismas. Por consiguiente, en otro aspecto de la divulgación, se utilizan las características estructurales de un anticuerpo de la invención que se enlazan a C5 para crear anticuerpos que se enlazan a C5 estructuralmente relacionados que retienen al menos una propiedad funcional de los anticuerpos de la invención, tal como el enlazamiento a la C5 humana, y también la inhibición de una o más propiedades funcionales de C5 (por ejemplo, inhiben la lisis de los glóbulos rojos en un ensayo hemolítico).

Por ejemplo, una o más regiones CDR de los anticuerpos de la presente invención, o mutaciones de las mismas, se pueden combinar de una manera recombinante con las regiones de estructura conocidas y/o con otras CDR, para crear anticuerpos adicionales de la invención que se enlazan a C5 modificados por ingeniería genética en forma recombinante, como se discutió anteriormente. Otros tipos de modificaciones incluyen aquéllas descritas en la sección anterior. El material de partida para el método de modificación por ingeniería genética es una o más de las secuencias VH y/o VL suministradas en la presente invención, o una o más regiones CDR de las mismas. Con el fin de crear el anticuerpo modificado por ingeniería genética, no es necesario preparar realmente (es decir, expresar como una proteína) un anticuerpo que tenga una o más de las secuencias VH y/o VL proporcionadas en la presente

invención, o una o más regiones CDR de las mismas. En su lugar, se usa la información contenida en la(s) secuencia(s) como el material de partida para crear secuencia(s) de “segunda generación” derivadas a partir de las secuencia(s) original(es), y luego se prepara(n) la(s) secuencia(s) de “segunda generación” y se expresan como una proteína.

De conformidad con lo anterior, en otro aspecto de la divulgación, la invención proporciona un método para preparar un anticuerpo que se enlaza a C5, el cual consiste de: una secuencia de anticuerpo de región variable de cadena pesada que tiene una secuencia de CDR1 seleccionada a partir del grupo que consiste de las SEQ ID NOs: 1, 17, 33, 61, 131, 145, 159, 173, 195, y 235, una secuencia de CDR2 seleccionada a partir del grupo que consiste de las SEQ ID NOs: 2, 18, 34, 49, 62, 77, 95, 107,113, 119, 132, 146, 160, 174, 196, 226, y 236, y/o una secuencia de CDR3 seleccionada a partir del grupo que consiste de las SEQ ID NOs:3,19, 35, 63, 133, 147, 161, 175, 197, y 237; y una secuencia de anticuerpo de la región variable de cadena ligera que tiene una secuencia de CDR1 seleccionada a partir del grupo que consiste de las SEQ ID NOs: 4, 20, 36, 64, 134, 148, 162, 176, 198, y 238, una secuencia de CDR2 seleccionada a partir del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 5, 21,37, 65, 135,149, 163, 177, 199, y 239, y/o una secuencia de CDR3 seleccionada a partir del grupo que consiste de las SEQ ID NOs: 6, 22, 38, 50, 66, 78, 89, 101, 120, 136, 150, 164, 178, 200, 209, y 240; alterando al menos un residuo de aminoácido dentro de la secuencia de anticuerpo de la región variable de cadena pesada y/o dentro de la secuencia de anticuerpo de la región variable de cadena ligera, para crear al menos una secuencia de anticuerpo alterada; y expresar la secuencia de anticuerpo alterada como una proteína.

De conformidad con lo anterior, en otro aspecto, la divulgación proporciona un método para la preparación de un anticuerpo que se enlaza a C5 optimizado para su expresión en una célula de mamífero, que consiste de: una secuencia de anticuerpo de cadena pesada de longitud completa que tiene una secuencia seleccionada a partir del grupo de las SEQ ID NOs: 9, 25, 41, 53, 69, 81, 97, 109, 115, 123, 139, 153, 167, 181, 189, 203, 212, 220, 229, 243, 249, 254, 258, 274, 278, y 282; y una secuencia de anticuerpo de cadena ligera de longitud completa que tiene una secuencia seleccionada a partir del grupo de las SEQ ID NOs: 10, 26, 42, 54, 70, 82, 91, 103, 124, 140, 154, 168, 182, 190, 204, 213, 221, 230, 244, 251, 262, 266, 270, 286, y 290; alterando al menos un residuo de aminoácido dentro de la secuencia de anticuerpo de cadena pesada de longitud completa y/o dentro de la secuencia de anticuerpo de cadena ligera de longitud completa, para crear al menos una secuencia de anticuerpo alterada; y expresar la secuencia de anticuerpo alterada como una proteína.

La secuencia de anticuerpo alterada también se puede preparar mediante la selección de bibliotecas de anticuerpos que tengan secuencias de CDR3 fijas o determinantes de enlazamiento esencial mínimo, como se describen en la solicitud de patente de los Estados Unidos de Norteamérica No. 2005/0255552, y la diversidad sobre las secuencias de CDR1 y CDR2. La selección se puede llevar a cabo de acuerdo con cualquier tecnología de selección apropiada para la selección de anticuerpos a partir de bibliotecas de anticuerpos, tal como la tecnología de despliegue en fagos.

Se pueden emplear técnicas de biología molecular convencionales para preparar y expresar la secuencia de anticuerpo alterada. El anticuerpo codificado por la(s) secuencia(s) alterada(s) de anticuerpo, es uno que retiene una, algunas, o todas las propiedades funcionales de los anticuerpos que se enlazan a C5 descritos en la presente invención, cuyas propiedades funcionales incluyen, pero no se limitan a, enlazarse específicamente a la C5 humana y/o de cinomólogo; y el anticuerpo inhibe la lisis de los glóbulos rojos en un ensayo hemolítico.

Las propiedades funcionales de los anticuerpos alterados se pueden evaluar empleando ensayos convencionales disponibles en la técnica y/o descritos en la presente invención, tales como los que se exponen en los Ejemplos (por ejemplo, los ELISA).

En ciertos aspectos de los métodos divulgados de los anticuerpos modificados por ingeniería genética de la invención, se pueden introducir mutaciones de una manera aleatoria o selectiva a lo largo de toda o parte de una secuencia de codificación de un anticuerpo que se enlazan a C5, y los anticuerpos resultantes modificados que se enlazan a C5 se pueden seleccionar por actividad de enlazamiento y/ u otras propiedades funcionales, como se describe en la presente invención. Se han descrito métodos de mutación en el arte. Por ejemplo, la publicación del TCP WO 02/092780 de Short, describe métodos para crear y seleccionar mutaciones de anticuerpos utilizando mutagénesis de saturación, ensamble de ligación sintético, o una combinación de los mismos. De una manera alternativa, la publicación del TCP WO 03/074679 de Lazar y colaboradores, describe métodos para la utilización de métodos de selección por ordenador con el fin de optimizar las propiedades fisicoquímicas de los anticuerpos.

5.3 Caracterización de los anticuerpos de la invención.

Los anticuerpos de la invención se pueden caracterizar mediante diferentes ensayos funcionales. Por ejemplo, se pueden caracterizar por su capacidad para inhibir la lisis de los glóbulos rojos en los ensayos hemolíticos, su afinidad con una proteína C5 (por ejemplo, C5 humana y/o de cinomólogo), el enlace del epítopo, su resistencia a la proteólisis, y su capacidad para bloquear la cascada de complemento, por ejemplo, su capacidad para inhibir la formación de CAM.

Se pueden emplear diferentes métodos para medir la presencia de las moléculas de la ruta del complemento y la activación del sistema del complemento (véanse, por ejemplo, la patente de los Estados Unidos de Norteamérica No. 6.087.120; y Newell y colaboradores, J. Lab. Clin. Med, 100: 437 - 44, 1982). Por ejemplo, la actividad del complemento se puede monitorear mediante: (i) la medición de la inhibición de la lisis de glóbulos rojos (hemólisis) mediada por el complemento; (ii) la medición de la capacidad para inhibir la disociación de C3 ó C5; y (iii) la inhibición de la hemólisis mediada por la ruta alternativa.

Las dos técnicas más comúnmente empleadas son ensayos hemolíticos (véase, por ejemplo, Baatrup y colaboradores, Ann Rheum. Dis., 51: 892 - 7, 1992), y ensayos inmunológicos (véase, por ejemplo, Auda y colaboradores, Rheumatol Int, 10: 185 - 9, 1990). Las técnicas hemolíticas miden la capacidad funcional de la secuencia entera ya sea la ruta clásica o bien la alternativa. Las técnicas inmunológicas miden la concentración de proteína de un componente del complemento específico o de un producto dividido. Otros ensayos que se pueden emplear para detectar la activación del complemento o para medir las actividades de los componentes del complemento en los métodos de la presente invención incluyen, por ejemplo, el ensayo de proliferación de células T (Chain y colaboradores, J. Immunol Methods, 99: 221 - 8, 1987), y el ensayo de hipersensibilidad de tipo retardado (DTH) (Forstrom y colaboradores, 1983, Nature 303: 627 - 629; Halliday y colaboradores, 1982, en Assessment of Immune Status by the Leukocyte Adherence Inhibition Test, Academic, Nueva York, páginas 1 - 26; Koppi y colaboradores, 1982, Cell. Immunol. 66: 394 - 406; y la patente de los Estados Unidos de Norteamérica No. 5.843.449).

En las técnicas hemolíticas, todos los componentes del complemento deben estar presentes y ser funcionales. Por consiguiente, las técnicas hemolíticas pueden seleccionar tanto la integridad funcional como las deficiencias del sistema del complemento (véanse, por ejemplo, Dijk y colaboradores, J. Immunol. Methods 36: 29 - 39, 1980; Minh y colaboradores, Clin. Lab. Haematol. 5: 23 – 34, 1983; y Tanaka y colaboradores, J. Immunol. 86: 161 - 170, 1986). Con el objeto de medir la capacidad funcional de la ruta clásica, se utilizan glóbulos rojos de oveja recubiertos con hemolisina (IgG de conejo para glóbulos rojos de oveja), o glóbulos rojos de pollo que se sensibilizan con anticuerpos anti-pollo de conejo, como células objetivo (células sensibilizadas). Estos complejos de Ag-Ab activan la ruta clásica, y dan como resultado la lisis de las células objetivo cuando los componentes son funcionales y están presentes en una concentración adecuada. Para determinar la capacidad funcional de la ruta alternativa, se usan glóbulos rojos de conejo como células objetivo (véase, por ejemplo, la patente de los Estados Unidos de Norteamérica No. 6.087.120).

Con el fin de probar la capacidad de un anticuerpo para inhibir la formación de CAM (complejo de ataque de la membrana), se puede llevar a cabo un ensayo de deposición del CAM. Dicho de una manera breve, se puede utilizar zymosan para activar la ruta alternativa, y se puede utilizar IgM para activar la ruta clásica. Los Fab se incuban previamente con suero humano, y se agregan a las placas recubiertas con zymosan o IgM. Se puede calcular el porcentaje de inhibición de deposición del CAM para cada muestra en relación con la línea base (suero humano tratado con EDTA) y con un control positivo (suero humano).

La capacidad de un anticuerpo para enlazarse a C5 se puede detectar marcando el anticuerpo de interés directamente, o el anticuerpo puede no estar marcado, y se detecta el enlace de una manera indirecta, utilizando diferentes formatos de ensayo tipo sándwich conocidos en este campo.

En un aspecto de la divulgación, los anticuerpos de la invención que se enlazan a C5 bloquean o compiten con el enlace de un anticuerpo de referencia que se enlaza a C5 con un polipéptido C5. Éstos pueden ser anticuerpos humanos que se enlazan a C5 descritos anteriormente. También pueden ser otros anticuerpos de ratón, quiméricos, o humanizados, que se enlazan a C5 que se enlacen al mismo epítopo que el anticuerpo de referencia. La capacidad para bloquear o competir con el enlace del anticuerpo de referencia, indica que un anticuerpo que se enlaza a C5 bajo el ensayo se enlaza al mismo epítopo o un epítopo similar al definido por el anticuerpo de referencia, o a un epítopo que está suficientemente próximo al epítopo enlazado por el anticuerpo de referencia que se enlazan a C5. Estos anticuerpos tienen especialmente probabilidades de compartir las propiedades convenientes identificadas para el anticuerpo de referencia. La capacidad para bloquear o competir con el anticuerpo de referencia se puede determinar, por ejemplo, mediante un ensayo de enlazamiento de competición. Con un ensayo de enlazamiento por competición, el anticuerpo bajo ensayo se examina para determinar su capacidad para inhibir el enlace especifico del anticuerpo de referencia a un antígeno común, tal como un polipéptido C5. Un anticuerpo de prueba compite con el anticuerpo de referencia por el enlace específico al antígeno si un exceso del anticuerpo de prueba inhibe sustancialmente el enlace del anticuerpo de referencia. La inhibición sustancial significa que el anticuerpo de prueba reduce el enlace específico del anticuerpo de referencia usualmente en al menos el 10%, 25%, 50%, 75%, o 90%.

Existen una cantidad de ensayos de enlazamiento por competición conocidos que se pueden utilizar para evaluar la competición de un anticuerpo que se enlaza a C5 con el anticuerpo de referencia que se enlaza a C5, para el enlace con una proteína C5. Éstos incluyen, por ejemplo, radioinmunoensayo directo o indirecto en fase sólida (RIA), inmunoensayo enzimático directo o indirecto en fase sólida (EIA), ensayo de competición tipo sándwich (véase Stahli y colaboradores, Methods in Enzymology 9: 242 - 253, 1983); EIA de biotina-avidina directo en fase sólida (véase

Kirkland y colaboradores, J. Immunol. 137: 3614 - 3619, 1986); ensayo marcado directo en fase sólida, ensayo tipo sándwich marcado directo en fase sólida (véase Harlow & Lane, ver más arriba); RIA marcado directo en fase sólida utilizando una marca de I^{125} (véase Morel y colaboradores, Molec. Immunol. 25: 7 - 15, 1988); EIA de biotina-avidina directo en fase sólida (Cheung y colaboradores, Virology 176: 546 - 552, 1990); y RIA marcado directo (Moldenhauer y colaboradores, Scand. J. Immunol. 32: 77 - 82, 1990). Típicamente, este ensayo involucra el uso del antígeno purificado enlazado a una superficie sólida o a células que portan a cualquiera de estos, un anticuerpo que se enlaza a C5 de prueba no marcado, y un anticuerpo de referencia marcado. La inhibición competitiva se mide mediante la determinación de la cantidad de marcador enlazada a la superficie sólida o a las células en presencia del anticuerpo de prueba. Usualmente, el anticuerpo de prueba está presente en exceso. Los anticuerpos identificados mediante el ensayo de competición (anticuerpos de competición) incluyen los anticuerpos que se enlacen al mismo epítopo que el anticuerpo de referencia, y los anticuerpos que se enlacen a un epítopo adyacente suficientemente próximo al epítopo enlazado por el anticuerpo de referencia, para que ocurra el impedimento estérico.

Para determinar si los anticuerpos monoclonales seleccionados que se enlazan a C5 se enlazan a epítopos únicos, cada anticuerpo se puede biotinilar utilizando reactivos comercialmente disponibles (por ejemplo, los reactivos de Pierce, Rockford, lL). Se pueden llevar a cabo estudios de competición utilizando anticuerpos monoclonales no marcados y anticuerpos monoclonales biotinilados, utilizando placas ELISA recubiertas con el polipéptido C5. El enlazamiento MAb biotinilado se puede detectar con una sonda de fosfatasa alcalina-estreptavidina. Para determinar el isotipo de un anticuerpo purificado que se enlaza a C5, se pueden llevar a cabo ELISA de isotipo. Por ejemplo, se pueden recubrir pozos de placas de microtitulación con 1 µg/mL de lgG antihumano durante la noche a 4°C. Después del bloqueo con BSA al 1%, las placas se hacen reaccionar con 1 µg/mL o menos del anticuerpo monoclonal que se enlaza a C5, o controles de isotipos purificados, a temperatura ambiente, durante una a dos horas. Luego se pueden hacer reaccionar los pozos ya sea con sondas conjugadas de fosfatasa alcalina específicas de lgM humana o lgGI humana. Luego se desarrollan las placas y se analizan, de tal manera que se puede determinar el isotipo del anticuerpo purificado.

Para demostrar el enlazamiento de los anticuerpos monoclonales que se enlazan a C5 con células vivas que expresan un polipéptido C5, se puede utilizar citometría de flujo. Dicho de una manera breve, las líneas celulares que expresan C5 (cultivadas bajo condiciones de cultivo convencionales) se pueden mezclar con diferentes concentraciones de un anticuerpo que se enlaza a C5 en PBS que contiene BSA al 0.1% y suero de ternera fetal al 10%, y se incuban a 37°C durante 1 hora. Después del lavado, se hacen reaccionar las células con anticuerpo lgG antihumano marcado con fluoresceína bajo las mismas condiciones que el teñido del anticuerpo primario. Las muestras se pueden analizar mediante el instrumento FACScan utilizando las propiedades de dispersión de luz y laterales para confinarla sobre las células individuales. Se puede usar un ensayo alternativo utilizando microscopía de fluorescencia (además, o en vez de) el ensayo de citometría de flujo. Las células se pueden teñir exactamente como se describió anteriormente, y se examinan mediante microscopía de fluorescencia. Este método permite la visualización de las células individuales, pero puede tener una sensibilidad disminuida, dependiendo de la densidad del antígeno.

Los anticuerpos de la invención que se enlazan a C5 se pueden ensayar adicionalmente para determinar su reactividad con un polipéptido de C5 o fragmento antigénico, mediante transferencia Western. Brevemente, se pueden preparar polipéptidos de C5 purificados o proteínas de fusión, o extractos celulares a partir de las células que expresen C5, y se pueden someter a electroforesis en gel de poliacrilamida dodecil sulfato de sodio. Después de la electroforesis, los antígenos separados se transfieren a las membranas de nitrocelulosa, se bloquean con suero de ternera fetal al 10%, y se sondean con los anticuerpos monoclonales que se van a ensayar. El enlace de lgG humana se puede detectar utilizando una fosfatasa alcalina de lgG antihumana, y se desarrolla con tabletas de sustrato de BCIP/NBT (Sigma Chem Co., St. Louis, MO).

Los ejemplos de los ensayos funcionales también se describen en la sección de Ejemplos que se encuentra más adelante.

5.4 Usos profilácticos y terapéuticos.

La presente invención proporciona anticuerpos de la invención para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con mayor complemento. En una realización específica, la presente invención proporciona anticuerpos de la invención para uso en el tratamiento de degeneración macular relacionada con la edad (AMD).

Los anticuerpos de la invención se pueden utilizar, entre otras cosas, para prevenir el progreso de la AMD seca, para la AMD húmeda, para hacer más lento y/o prevenir el progreso de la atrofia geográfica, y para mejorar la pérdida de visión debida al progreso de la AMD seca. También se puede utilizar en combinación con terapias anti-VEGF, para el tratamiento de pacientes con AMD húmeda.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona anticuerpos de la invención para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno relacionado con el complemento. Los ejemplos de enfermedades o trastornos relacionados con el complemento incluyen: trastornos neurológicos, esclerosis múltiple, embolia, Síndrome de

Guillain-Barre, lesión cerebral traumática, enfermedad de Parkinson, trastornos de activación inapropiada o indeseable del complemento, complicaciones de la hemodiálisis, rechazo hiperagudo de un aloinjerto, rechazo de xenoinjerto, toxicidad inducida por interleucina-2 durante la terapia con IL-2, trastornos inflamatorios, inflamación por enfermedades autoinmunes, enfermedad de Crohn, síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos, lesión térmica, incluyendo quemaduras o congelación, condiciones de reperfusión post-isquémicas, infarto de miocardio, angioplastia con balón, síndrome posterior a la bomba en la derivación cardiopulmonar o en la derivación renal, hemodiálisis, isquemia renal, reperfusión arterial mesentérica después de reconstrucción aórtica, enfermedad infecciosa o sepsis, trastornos del complejo inmune y enfermedades autoinmunes, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis por SLE, nefritis proliferativa, anemia hemolítica, y miastenia grave. Además, otras enfermedades conocidas relacionadas con el complemento son las enfermedades y trastornos pulmonares tales como disnea, hemoptisis, ARDS, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfisema, embolias e infartos pulmonares, neumonía, enfermedades fibrogénicas por polvos, polvos y minerales inertes (por ejemplo, silicio, polvo de carbón, berilio, y asbestos), fibrosis pulmonar, enfermedades por polvos orgánicos, lesión química (debido a gases y productos químicos irritantes, por ejemplo cloro, fosgeno, dióxido de azufre, sulfuro de hidrógeno, dióxido de nitrógeno, amoniaco, y ácido clorhídrico), lesión por humo, lesión térmica (por ejemplo, quemadura, congelación), asma, alergia, bronco constricción, neumonitis por hipersensibilidad, enfermedades parasitarias, Síndrome de Goodpasture, vasculitis pulmonar, e inflamación asociada con el complejo inmune.

En una realización específica, la presente invención proporciona anticuerpos de la invención para el uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno relacionado con el complemento, en donde dicha enfermedad o trastorno es asma, artritis (por ejemplo, artritis reumatoide), enfermedad cardíaca autoinmune, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino, lesiones por isquemia-reperfusión, Síndrome de Barraquer-Simons, hemodiálisis, lupus sistémico, lupus eritematoso, soriasis, esclerosis múltiple, trasplante, enfermedades del sistema nervioso central, tales como enfermedad de Alzheimer y otras condiciones neurodegenerativas, aHUS, glomerulonefritis, penfigoide ampolloso, o MPGN II.

En una realización específica, la presente invención proporciona un anticuerpo de la presente invención para uso en el tratamiento de la glomerulonefritis. Los síntomas de la glomerulonefritis incluyen, pero no se limitan a, proteinuria; índice reducido de filtración glomerular (GFR); cambios electrolitos del suero, incluyendo azotemia (uremia, nitrógeno ureico excesivo en sangre BUN), y retención de sal, que conducen a retención de agua, dando como resultado hipertensión y edema; hematuria y sedimentos urinarios anormales, incluyendo cilindros de glóbulos rojos; hipoalbuminemia; hiperlipidemia; y lipiduria. En una realización específica, la presente invención proporciona un anticuerpo de la presente invención para usar en el tratamiento de hemoglobinuria nocturna paroxismal (PNH).

En una realización específica, la presente invención proporciona un anticuerpo de la presente invención para uso en la reducción de la disfunción de los sistemas inmunitario y hemostático asociados con la circulación extracorpórea, mediante la administración a un sujeto que requiera del mismo, de una cantidad efectiva de una composición que comprenda un anticuerpo de la presente invención. Los anticuerpos de la presente invención se pueden utilizar en cualquier procedimiento que involucre la circulación de la sangre del paciente desde un vaso sanguíneo del paciente, a través de un conducto, y retornar al vaso sanguíneo del paciente, teniendo el conducto una superficie luminal que comprende un material capaz de provocar al menos una entre una activación del complemento, activación plaquetaria, activación de los leucocitos, o adhesión de leucocitos - plaquetas. Tales procedimientos incluyen, pero no se limitan a, todas las formas de ECC, así como los procedimientos que involucran la introducción de un órgano, tejido, o vaso artificial o extraño en el torrente sanguíneo de un paciente.

Los sujetos que se van a tratar con agentes terapéuticos de la presente invención también se les puede administrar otros agentes terapéuticos con métodos conocidos de condiciones de tratamiento asociadas con degeneración macular, tales como tratamientos con antibióticos, como se describe en la patente de los Estados Unidos de Norteamérica No. 6.218.368. En otros tratamientos, los agentes inmunosupresores, tales como la ciclosporina, son agentes capaces de suprimir las respuestas inmunes. Estos agentes incluyen fármacos citotóxicos, corticosteroides, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID), inmunosupresores de linfocitos T específicos, y anticuerpos o fragmentos de los mismos (véase el Physicians Desk Reference, 53ª Edición, Medical Economics Company Inc., Montvale, N. J. (1999)). El tratamiento inmunosupresor típicamente se continúa a intervalos durante un periodo de una semana, un mes, tres meses, seis meses, o un año. En algunos pacientes, el tratamiento se administra hasta por el resto de la vida del paciente.

Cuando los agentes terapéuticos de la presente invención se administran junto con otro agente, los dos pueden ser administrados secuencialmente en cualquier orden, o de una manera simultánea. En algunos aspectos, un anticuerpo de la presente invención se administra a un sujeto que también esté recibiendo terapia con un segundo agente (por ejemplo, verteporfina). En otros aspectos, la molécula de enlazamiento se administra en conjunto con tratamientos quirúrgicos.

Los agentes adecuados para el tratamiento de combinación con los anticuerpos que se enlazan a C5 incluyen agentes conocidos en la técnica que sean capaces de modular las actividades de los componentes de complemento (véase, por ejemplo, la patente de los Estados Unidos de Norteamérica No. 5,808.109). Se ha reportado que otros

agentes disminuyen la actividad mediada por el complemento. Estos agentes incluyen: aminoácidos (Takada, Y. y colaboradores, Immunology 1978, 34, 509); ésteres de fosfonato (Becker, L. Biochem. Biophy. Acta 1967, 147, 289); sustancias polianiónicas (Conrow, R. B. y colaboradores, J. Med. Chem. 1980, 23, 242); fluoruros de sulfonilo (Hansch, C.; Yoshimoto, M. J. Med. Chem. 1974, 17, 1160, y las referencias citadas allí); polinucleótidos (DeCIercq, P. F. y colaboradores, Biochem. Biophysl. Res. Commun. 1975, 67, 255); ácidos pimaricos (Glovsky, M. M. y colaboradores, J. Immunol. 1969, 102, 1); porfinas (Lapidus, M. Y Tomasco, JI. Immunopharmacol: 1981, 3, 137); varios antiinflamatorios (Burge, J. J. y colaboradores, J. Immunol. 1978, 120, 1625); fenoles (Muller-Eberhard, Ht J. 1978, en Molecular Basis of Biological Degradative Processes, Berlin, R. D. y colaboradores, Editores, Academic Press, Nueva York, página 65); y benzamidinas (Vogt, W. y colaboradores, Immunology 1979, 36, 138). Algunos de estos agentes funcionan mediante inhibición general de proteasas y esterasas. Otros no son específicos para ninguna etapa intermedio particular en la ruta del complemento, pero en vez de eso inhiben más de un paso de la activación del complemento. Los ejemplos de los últimos compuestos incluyen las benzamidinas, que bloquean la utilización de C1, C4, y C5 (véase, por ejemplo, Vogt y colaboradores, Immunol. 1979, 36, 138).

Los agentes adicionales conocidos en el arte que pueden inhibir la actividad de los componentes de complemento incluyen K-76, un metabolito fúngico de Stachybotrys (Corey y colaboradores, J. Amer. Chem. Soc. 104: 5551, 1982). Se ha demostrado que tanto K-76 como K-76 COOH, inhiben al complemento principalmente en la etapa C5 (Hong y colaboradores, J. Immunol. 122: 2418, 1979; Miyazaki y colaboradores, Microbiol. Immunol. 24: 1091, 1980), y prevenir la generación de un factor quimiotáctico a partir del complemento humano normal (Bumpers y colaboradores, Lab. Clinc. Med. 102: 421, 1983). Con altas concentraciones de K-76 o de K-76 COOH, se exhibe alguna inhibición de las reacciones de C2, C3, C6, C7, y C9 con sus respectivos intermediarios precedentes. También se ha reportado que K-76 o K-7é COOH inhiben el sistema inactivador de C3b del complemento (Hong y colaboradores, J. Immunol. 127: 104 - 108, 1981). Otros agentes adecuados para la realización de los métodos de la presente invención incluyen griseofulvina (Weinberg, en Principles of Medicinal Chemistry, Segunda Edición, Foye, W. 0., Editores, Lea & Febiger, Filadelfia, Pa., página 813, 1981), isopanarina (Djura y colaboradores, Aust. J. Chem. 36: 1057, 1983), y metabolitos del fago de Siphonodictyon coralli (Sullivan y colaboradores, Tetrahedron 37: 979, 1981).

Un régimen de terapia de combinación puede ser aditivo, o puede producir resultados sinérgicos (por ejemplo, reducciones en la actividad de la ruta del complemento más de las esperadas para el uso combinado de los dos agentes). En algunas realizaciones, la presente invención proporciona una terapia de combinación para prevenir y/o tratar AMD, u otra enfermedad relacionada con el complemento, como se describió anteriormente, con un anticuerpo de la invención que se enlaza a C5, y un agente antiangiogénico, tal como un agente anti-VEGF.

5.5 Usos de diagnóstico.

En un aspecto, la divulgación abarca ensayos diagnósticos para determinar la expresión de la proteína C5 y/o del ácido nucleico, así como la función de la proteína C5, en el contexto de una muestra biológica (por ejemplo, sangre, suero, células, tejido), o a partir de un individuo que esté afectado con una enfermedad o trastorno, o que esté en riesgo de desarrollar un trastorno asociado con AMD.

Los ensayos de diagnóstico, tales como los ensayos competitivos, se apoyan en la capacidad de un análogo marcado (el “trazador”) para competir con el analito de la muestra de ensayo, para un número limitado de sitios de enlazamiento, sobre un compañero de enlazamiento común. El compañero de enlazamiento generalmente está insolubilizado antes o después de la competición, y luego el trazador y el analito se enlazados al compañero de enlazamiento, se separan del trazador y el analito no enlazados. Esta separación se logra por decantación (en donde el compañero de enlazamiento fue previamente insolubilizado), o mediante centrifugación (en donde se precipitó el compañero de enlazamiento después de la reacción competitiva). La cantidad del analito de la muestra de prueba es inversamente proporcional a la cantidad de trazador enlazado, como se mide mediante la cantidad de sustancia marcadora. Se preparan curvas de respuesta a la dosis con cantidades conocidas del analito, y se comparan con los resultados de la prueba, con el objeto de determinar cuantitativamente la cantidad de analito presente en la muestra de prueba. Estos ensayos se denominan sistemas ELISA, cuando se utilizan enzimas como los marcadores detectables. En un ensayo de esta forma, el enlace competitivo entre los anticuerpos y los anticuerpos que se enlazan a C5 da como resultado la proteína C5 enlazada, de preferencia los epítopos C5 de la invención, que es una medida de los anticuerpos en la muestra de suero, más particularmente los anticuerpos de neutralización en la muestra de suero.

Una ventaja significativa del ensayo, es que se hace la medición de los anticuerpos de neutralización directamente (es decir, aquéllos que interfieren con el enlace de la proteína C5, específicamente los epítopos). Este ensayo, en particular en la forma de una prueba ELISA, tiene aplicaciones considerables en el medio ambiente clínico, y en la selección rutinaria de sangre.

Las técnicas inmunológicas emplean anticuerpos policlonales o monoclonales contra los diferentes epítopos de los distintos componentes del complemento (por ejemplo, C3, C4, C5), para detectar, por ejemplo, los productos divididos de los componentes del complemento (véanse, por ejemplo, Hugli y colaboradores, Immunoassays Clinical

Laboratory Techniques 443 - 460, 1980; Gorski y colaboradores, J. Immunol. Meth. 47: 61 - 73, 1981; Linder y colaboradores, J. Immunol. Meth. 47: 49 - 59, 1981; y Burger y colaboradores, J. Immunol. 141: 553 - 558, 1988). El enlazamiento del anticuerpo con el producto dividido en competencia con una concentración conocida del producto dividido marcado podría ser luego medido. Se encuentran disponibles diferentes ensayos, tales como radioinmunoensayos, ELISA, y ensayos de difusión radial, para detectar los productos divididos del complemento.

Las técnicas inmunológicas proporcionan una alta sensibilidad para detectar la activación del complemento, debido a que permiten hacer la medición de la formación del producto dividido en la sangre a partir de un sujeto de prueba y de los sujetos de control con o sin trastornos relacionados con la degeneración macular. De conformidad con lo anterior, en algunos métodos de la presente invención, se obtiene el diagnóstico de un trastorno asociado con los trastornos oculares mediante la medición de la activación anormal del complemento a través de la cuantificación de los productos divididos solubles de los componentes del complemento en plasma sanguíneo de un sujeto de prueba. Las mediciones se pueden llevar a cabo como se describe, por ejemplo, en Chenoweth y colaboradores, N. Engl. J. Med. 304: 497 - 502, 1981; y Bhakdi colaboradores, Biochim Biophys Acta 737: 343 - 372, 1983. Preferiblemente, solamente se mide la activación del complemento formada *in vivo*. Esto se puede llevar a cabo mediante la recolección de una muestra biológica del sujeto (por ejemplo, suero) en un medio que contenga los inhibidores del sistema del complemento, y posteriormente se mide la activación del complemento (por ejemplo, cuantificación de los productos divididos) en la muestra.

En el diagnóstico clínico o el monitoreo de los pacientes con trastornos asociados con las enfermedades o trastornos oculares, la detección de las proteínas del complemento, en comparación con los niveles en una muestra biológica correspondiente de un sujeto normal, indica un paciente con trastornos asociados con degeneración macular.

El diagnóstico o formación de imágenes *in vivo* se describe en la solicitud de patente de los Estados Unidos de Norteamérica No. 2006/0067935. En resumen, estos métodos comprenden en general la administración o la introducción a un paciente, de una cantidad diagnósticamente efectiva de una molécula que se enlaza a C5 que está unida operativamente a un marcador o marca que sea detectable mediante métodos no invasivos. Se permite que el conjugado de anticuerpo-marcador tenga suficiente tiempo para localizar y enlazarse a las proteínas del complemento dentro del ojo. Luego se expone al paciente a un dispositivo de detección para identificar el marcador detectable, formando de esta manera una imagen de la localización de las moléculas que se enlazan a C5 en el ojo de un paciente. La presencia del anticuerpo que se enlaza a C5 o de un fragmento del mismo que se enlaza al antígeno, se detecta mediante la determinación de si un marcador del anticuerpo se enlaza a un componente del ojo. La detección de un mayor nivel de proteínas seleccionadas del complemento, o de una combinación de proteína en comparación con un individuo normal sin enfermedad AMD, es indicativa de una predisposición para, y/o del inicio de trastornos asociados con la degeneración macular. Estos aspectos de la invención también son preferidos para uso en los métodos de formación de imágenes del ojo, y en los métodos de diagnóstico y tratamiento angiogénicos combinados.

La divulgación también se relaciona con el campo de la medicina predictiva, en la cual se utilizan ensayos diagnósticos, ensayos de pronóstico, farmacogenómicos, y ensayos clínicos de monitoreo, para propósitos de pronóstico (predictivos), para tratar por lo tanto a un individuo de forma profiláctica.

En un aspecto de la divulgación, se proporciona un ensayo de pronóstico (o predictivo) para determinar si un individuo está en riesgo de desarrollar un trastorno asociado con mala regulación de la actividad de la ruta del complemento. Por ejemplo, las mutaciones en un gen para C5 se pueden evaluar en una muestra biológica. Tales ensayos se pueden utilizar para propósitos de pronóstico o predictivos, con el fin de tratar de esta manera profilácticamente a un individuo antes del inicio de un trastorno caracterizado por, o asociado con, la expresión o actividad del ácido nucleico para la proteína C5.

En otro aspecto de la divulgación proporciona métodos para determinar la expresión del ácido nucleico para C5 o de la actividad de la proteína C5 en un individuo, para seleccionar de esta manera los agentes terapéuticos o profilácticos apropiados para ese individuo (denominado aquí ‘como “farmacogenómica”). Los farmacogenómicos permite la selección de agentes (por ejemplo, fármacos) para el tratamiento terapéutico o profiláctico de un individuo, con base en el genotipo del individuo (por ejemplo, el genotipo del individuo examinado para determinar la capacidad del individuo para responder a un agente particular).

Aún otro aspecto de la divulgación se refiere al monitoreo de la influencia de los agentes (por ejemplo, fármacos) sobre la expresión o actividad de la proteína C5 en ensayos clínicos.

5.6 composiciones farmacéuticas.

La invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden los anticuerpos que se enlazan a C5 (intactos o fragmentos de enlazamiento) formulados junto con un portador farmacéuticamente aceptable. Las composiciones pueden contener adicionalmente uno o más de otros agentes terapéuticos que sean adecuados para

el tratamiento o la prevención de una enfermedad asociada con el complemento (por ejemplo, AMD). Los portadores farmacéuticos mejoran o estabilizan la composición, o facilitan la preparación de la composición. Los portadores farmacéuticamente aceptables incluyen solventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardantes de absorción, y similares, que sean fisiológicamente compatibles.

Una composición farmacéutica de la presente invención se puede administrar mediante una variedad de métodos conocidos en la técnica. La ruta y/o el modo de administración varían dependiendo de los resultados deseados. Se prefiere que la administración sea intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, o subcutánea, o administrada próxima al sitio objetivo. En una realización específica, los anticuerpos de la invención se formulan de tal manera que puedan administrarse en forma intravítrea en el ojo. El portador farmacéuticamente aceptable debe ser adecuado para administración intravenosa, intramuscular, subcutánea, parenteral, espinal, o epidérmica (por ejemplo, mediante inyección o infusión). Dependiendo de la ruta de administración, se puede recubrir el compuesto activo, es decir, el anticuerpo, la molécula biespecífica y multiespecífica, en un material para proteger al compuesto de la acción de ácidos y de otras condiciones naturales que puedan inactivar al compuesto.

La composición debe ser estéril y fluida. El fluido apropiado, se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento, tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de una dispersión, y mediante el uso de tensoactivos. En muchos casos, es preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, polialcoholes, tales como manitol o sorbitol, y cloruro de sodio, en la composición. La absorción a largo plazo de las composiciones inyectables se puede lograr mediante la inclusión en la composición de un agente que retarde la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio o gelatina.

Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar de acuerdo con métodos bien conocidos y

rutinariamente practicados en el arte. Véanse, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Mack Publishing Co., 20ª Edición, 2000; y Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, J. R. Robinson, Editor, Marcel Dekker, Inc., Nueva York, 1978. Las composiciones farmacéuticas se fabrican preferiblemente bajo las condiciones de BPM (buenas prácticas de manufactura). Típicamente, se emplea una dosis terapéuticamente efectiva o una dosis eficaz del anticuerpo que se enlaza a C5 en las composiciones farmacéuticas de la invención. Los anticuerpos que se enlazan a C5 se formulan en formas de dosificación farmacéuticamente aceptables mediante los métodos convencionales conocidos por los expertos en este campo. Los regímenes de dosificación se ajustan para proporcionar la respuesta óptima deseada (por ejemplo, una respuesta terapéutica). Por ejemplo, se puede administrar un solo bolo, se pueden administrar varias dosis divididas a través del tiempo, o se puede reducir o aumentar proporcionalmente la dosis, de acuerdo a las exigencias de la situación terapéutica. Es especialmente conveniente formular composiciones parenterales en forma unitaria de dosificación por facilidad de administración y uniformidad de la dosis. La forma unitaria de dosificación, como se utiliza en la presente invención, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para los sujetos que se van a ser tratados; cada unidad contiene una cantidad previamente determinada del compuesto activo, calculada para producir el efecto terapéutico deseado, junto con el portador farmacéutico requerido.

Los niveles de dosificación reales de los ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden variar para obtener una cantidad del ingrediente activo que sea efectiva para lograr la respuesta terapéutica deseada para un paciente, composición, y modo de administración particular, sin que sea tóxica para el paciente. El nivel de dosificación seleccionado depende de una variedad de factores farmacocinéticos, incluyendo la actividad de las composiciones particulares de la presente invención empleadas, o del éster, la sal, o la amida de las mismas, de la vía de administración, del tiempo de administración, de la velocidad de excreción del compuesto particular empleado, de la duración del tratamiento, de otros fármacos, compuestos y/o materiales utilizados en combinación con las composiciones particulares empleadas, de la edad, el sexo, peso, condición, estado general de salud e historia médica previa del paciente que va a ser tratado, y factores similares.

Un médico o veterinario puede iniciar con dosis de los anticuerpos de la invención empleados en la composición farmacéutica en niveles inferiores a aquellos requeridos para lograr el efecto terapéutico deseado, e incrementar gradualmente la dosis hasta que se logre el efecto deseado. En general, las dosis efectivas de las composiciones de la presente invención, para el tratamiento de un trastorno inflamatorio alérgico descrito aquí, varían dependiendo de muchos factores diferentes, incluyendo el medio de administración, el sitio objetivo, el estado fisiológico del paciente, si el paciente es un ser humano o un animal, de otros medicamentos administrados, y si el tratamiento es profiláctico o terapéutico. Las dosis de tratamiento requieren ser tituladas para optimizar la seguridad y la eficacia. Para la administración sistémica con un anticuerpo, los intervalos de dosificación van desde aproximadamente 0.0001 hasta 100 mg/Kg, y más usualmente de 0.01 a 15 mg/Kg del peso corporal del huésped. Un ejemplo de régimen de tratamiento implica la administración sistémica una vez cada dos semanas, o una vez al mes, o una vez cada tres a seis meses. Para la administración intravítrea con un anticuerpo, la dosificación está en el intervalo de aproximadamente 0,0001 hasta aproximadamente 10 mg. Un ejemplo de un régimen de tratamiento implica la administración sistémica una vez cada dos semanas, o una vez al mes, o una vez cada 3 a 6 meses.

El anticuerpo normalmente se administra en múltiples ocasiones. Los intervalos entre las dosificaciones individuales pueden ser semanales, mensuales, o anuales. Los intervalos también pueden ser irregulares, como sea indicado por la medición de los niveles en sangre del anticuerpo que se enlaza a C5 en el paciente. En algunos métodos de administración sistémica, la dosificación se ajusta para alcanzar una concentración del anticuerpo en plasma de 1 hasta 1.000 µg/mL, y en algunos métodos de 25 - 500 µg/mL. De una manera alternativa, el anticuerpo se puede administrar como una formulación de liberación sostenida, en cuyo caso, se requiere una administración menos frecuente. La dosificación y la frecuencia varían dependiendo de la vida media del anticuerpo en el paciente. En general, los anticuerpos humanizados muestran una vida media más larga que aquélla de los anticuerpos quiméricos y de los anticuerpos no humanos. La dosificación y frecuencia de administración pueden variar dependiendo de si el tratamiento es profiláctico o terapéutico. En las aplicaciones profilácticas, se administra una dosificación relativamente baja a intervalos relativamente infrecuentes durante un largo período de tiempo. Algunos pacientes continúan recibiendo el tratamiento por el resto de sus vidas. En las aplicaciones terapéuticas, algunas veces se requiere una dosificación relativamente alta a intervalos relativamente cortos hasta que se reduzca o termine el progreso de la enfermedad, y de preferencia hasta que el paciente muestre un alivio parcial o completo de los síntomas de la enfermedad. Posteriormente, se puede administrar al paciente un régimen profiláctico.

6. Ejemplos

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar adicionalmente la invención, pero no para limitar su alcance.

Ejemplo 1: Generación de C5 de cinomólogo y de C5 humana.

1. Generación de C5 de cinomólogo.

Se purificó C5 de cinomólogo exitosamente a partir de suero de cinomólogo por medio de cromatografía de afinidad, utilizando la IgG1 hu MOR07086. Se analizó la calidad de C5 de cinomólogo mediante SDS-PAGE, transferencia tipo Western, espectrometría de masas, y ensayos hemolíticos. Se demostró mediante SDS-PAGE y transferencia tipo Western la alta calidad de la C5 de cinomólogo purificada. La falta de contaminación con C3 se confirmó mediante SDS y transferencia tipo Western. Además, se determinó la identidad de la secuencia de C5 de cinomólogo mediante el análisis espectrométrico de masas, y se probó la actividad de C5 de cinomólogo purificada en ensayos hemolíticos. En los ensayos hemolíticos, la nueva preparación fue equipotente con la C5 humana (por ejemplo, la muestra 6, que se utilizó en paneos de maduración de afinidad, reconstituyó la actividad del complemento del suero agotado en C5 humana al 20% con actividad similar a la C5 humana purificada).

2. Control de calidad de las proteínas C5 biotiniladas y no biotiniladas humanas y de cinomólogo.

Se caracterizó la bioactividad de C5 humana purificada, y se confirmó mediante la actividad hemolítica de la ruta alternativa. Se esparció C5 en suero humano agotado en C5 a diferentes concentraciones para obtener una EC_{50}. Los valores EC_{50} en el intervalo entre 0,02 y 0,1 nM se consideraron aceptables.

Antes de utilizarse, se probó la bioactividad de cada lote de proteína C5 humana purificada en el ensayo hemolítico. Se hizo el mismo control de calidad para la C5 de cinomólogo después de la purificación a partir de suero de cinomólogo. Después de la biotinilación de C5 humana y de cinomólogo, también se probó la bioactividad del material en ensayos hemolíticos, con el objeto de analizar si había una pérdida de actividad causada por la biotinilación.

Ejemplo 2. Generación de anticuerpos específicos de C5 a partir de la biblioteca HuCAL GOLD®.

Se generaron anticuerpos de C5 mediante la selección de los clones que tuvieran altas afinidades de enlazamiento, utilizando como la fuente de las proteínas variantes de anticuerpo, una biblioteca de despliegue en fagos comercialmente disponible, la biblioteca MorphoSys HuCAL GOLD®.

La biblioteca HuCAL GOLD® es una biblioteca de Fab (Knappik y colaboradores, 2000), en la cual todas las seis CDR se diversifican mediante mutaciones apropiadas, y las cuales emplean la tecnología CysDisplay^{MR} para el enlazamiento de Fab a la superficie del fago (Publicación Internacional WO 01/05950, Löhning y colaboradores, 2001).

1. Selección mediante paneo de anticuerpos específicos de C5 a partir de la biblioteca.

Para la selección de anticuerpos contra C5, se emplearon dos estrategias diferentes de paneo. Las seis diferentes combinaciones fueron sometidas individualmente a tres rondas de: (a) un paneo en fase sólida, donde los antígenos (C5 humana y de cinomólogo) fueron directamente recubiertos sobre placas de microtitulación de 96 pozos Maxisorp (Nunc, Wiesbaden, Alemania); o (b) un paneo en solución con la C5 humana y de cinomólogo biotinilada, donde el

complejo de fago-antígeno fue capturado por perlas magnéticas de estreptavidina (Dynabeads M-280; Dynal) para cada combinación de paneo.

La biblioteca HuCAL GOLD® se amplificó en un medio 2xYT que contenía 34 µg/mL de cloranfenicol y glucosa al 1% (2xYT-CG). Después de la infección con el fago auxiliar VCSM13 a una DO_{600nm} de 0.5 (30 minutos a 37°C sin agitación; 30 minutos a 37°C con agitación a 250 rpm), se centrifugaron las células (4.120 gramos; 5 minutos; 4°C), se resuspendieron en 2xYT/34 µg/mL de cloranfenicol/50 µg/mL de kanamicina/IPTG 0.25 mM, y se cultivaron durante la noche a 22°C. Los fagos se precipitaron en PEG a partir del sobrenadante, se resuspendieron en PBS /glicerol al 20%, y se almacenaron a -80°C. La amplificación del fago entre dos rondas de paneo se realizó de la siguiente manera: las células TG1 de E. coli en fase mid-log se infectaron con el fago eluido, y se sembraron en placa sobre agar LB complementado con 1% de glucosa y 34 µg/mL de cloranfenicol (placas LB-CG). Después de incubación durante la noche a 30°C, se rasparon las colonias de TG1 de las placas de agar, y se utilizaron para inocular 2xYT-CG hasta que se alcanzó una DO_{600nm} de 0,5. Se agregaron fagos auxiliares VCSM13 para la infección, como se describió anteriormente.

Se secuenciaron los 354 clones derivados de todas las estrategias de paneo, dando como resultado 64 clones únicos con el perfil deseado: que se enlazan con la C5 humana y de cinomólogo y que no se enlazan con los contra-objetivos C3 y C4.

Se seleccionaron 45 clones derivados de los paneos en fase sólida; y 19 clones de los paneos en solución, para la expresión y purificación de la proteína. Cuatro Fab a partir de los paneos en fase sólida (MOR06525, MOR06756, MOR06757 y MOR06763) y 6 Fab de los paneos en solución (MOR07086, MOR07087, MOR07091, MOR07092, MOR07093 y MOR07094) entraron a la maduración de afinidad.

Paneo en fase sólida contra C5 sobre la proteína directamente recubierta

La primera variante de paneo fue el paneo en fase sólida alternando la C5 humana (primera y tercera ronda de selección) y la C5 de cinomólogo (segunda ronda de selección).

Tres pozos de una placa Maxisorp (F96 Nunc-Immunoplate) se recubrieron con 200 µl de C5 50 nM cada uno durante la noche a 4°C. Los pozos recubiertos se lavaron dos veces con 400 µl de PBS, y se bloquearon con 350 µl de MPBS al 5% durante 2 horas a temperatura ambiente sobre un agitador de placas de microtitulación. Para cada paneo, se bloquearon aproximadamente 10^{13} anticuerpos de fago HuCAL GOLD® con un volumen igual de PBST/5% de leche en polvo durante 2 horas a temperatura ambiente. Los pozos recubiertos se lavaron dos veces con 400 µl de PBS después del procedimiento de bloqueo. Se agregaron 200 µl de anticuerpos de fago HuCAL GOLD® previamente bloqueados, a cada pozo recubierto, y se incubaron durante 2 horas a temperatura ambiente en un agitador. Se llevó a cabo el lavado mediante la adición de cinco veces 350 µl PBS /Tween al 0.05%, seguido por el lavado otras cinco veces con PBS. Para algunas condiciones de paneo, se aplicó un procedimiento de lavado más riguroso.

La elución del fago de la placa se llevó a cabo con 200 µl de DTT 20 mM en Tris/HCl 10 mM, pH 8, por pozo durante 10 minutos. El eluato de fago con DTT se añadió a 15 ml de TG1 de E. coli, que se cultivó hasta una DO_{600nm} 0,6 - 0,8 a 37°C en un medio 2YT, y se incubó en tubos plásticos de 50 ml durante 45 minutos a 37°C sin agitación para la infección del fago. Después de la centrifugación durante 5 minutos a 4,120 x g, se resuspendió cada uno de los precipitados bacterianas en 600 µl del medio 2xYT, se sembró en placas de agar 3xYT-CG, y se incubó durante la noche a 37°C. Las colonias se rasparon de las placas, y se rescataron los fagos y se amplificaron como se describió anteriormente.

Las segunda y terca rondas de paneo en fase sólida se llevaron a cabo de acuerdo con el protocolo de la primera ronda. En la segunda ronda de selección para algunas condiciones de paneo, se utilizó la producción de la primera ronda para selecciones sobre C5 de cinomólogo, con el fin de enriquecer los anticuerpos de reacción cruzada de cinomólogo.

Para algunas condiciones de paneo, se incrementó la rigurosidad de lavado, y se disminuyó la concentración de antígeno en la tercera ronda de selección, con el fin de generar anticuerpos de alta afinidad.

Se utilizó la biblioteca de fagémidos HuCAL GOLD® para seleccionar fragmentos de anticuerpos Fab específicos contra C5 humana. La primera estrategia fue un paneo en fase sólida sobre la proteína C5 humana recubierta directamente (procedimiento de paneo descrito anteriormente).

Después de la tercera ronda de paneo, las combinaciones enriquecidas de fagos se subclonaron a partir del vector de la biblioteca pMORPH®23 (permitiendo un despliegue eficiente del anticuerpo sobre la superficie del fago) en el vector de expresión pMORPH®x9_Fab_MH, que media la expresión periplasmática de los Fab solubles. Se recogieron los clones individuales, y se expresaron los Fab solubles a partir de estos clones individuales.

En total, se analizaron 6.624 clones en la selección primaria, que se realizó mediante el enlazamiento de los Fab directamente a partir de los lisados bacterianos hasta C5 humana inmovilizada sobre placas de microtitulación Maxisorp. Se obtuvieron 1.660 aciertos a partir de la selección primaria sobre C5 humana, con señales 5 veces mayores sobre el fondo. Además se analizaron 384 aciertos en una selección secundaria para confirmar el enlazamiento sobre C5 humana, y para seleccionar el enlazamiento a los contra objetivos C3 y C4 humanas.

Se pudieron confirmar muchos aciertos primarios sobre C5 humana, y no mostraron reactividad cruzada con C3 y C4 humanas, sino solamente seis Fab tuvieron una débil reactividad cruzada con C5 de cinomólogo.

Como una primera consecuencia, se llevaron a cabo nuevos paneos en fase sólida, alternando sobre C5 humana y de cinomólogo. En paralelo, los controles de calidad del lote C5 de cinomólogo purificado revelaron una alta cantidad de C3 de cinomólogo dentro del lote de C5 de cinomólogo. Considerando estos resultados, se aplicó un nuevo método para seleccionar los anticuerpos que reaccionan en forma cruzada de cinomólogo. Se capturó C5 de cinomólogo a partir de suero de cinomólogo, utilizando un anticuerpo policlonal que se enlaza a C5 (véase el Ejemplo 3, sección 3). Empleando este método, se seleccionaron nuevamente los aciertos primarios iniciales sobre C5 de cinomólogo, y se confirmaron 56 clones para el enlace con C5 de cinomólogo.

Para los paneos alternantes en fase sólida, se utilizó producción de la primera ronda de los doce paneos en fase sólida humanos de más éxito, para las selecciones sobre C5 de cinomólogo (lote de proteína contaminado con C3 de cinomólogo; no conocida durante los paneos). Se confirmaron 376 clones en una selección secundaria para el enlazamiento con C5 humana, y 365 clones para el enlazamiento con C5 de cinomólogo capturada a partir del suero de cinomólogo.

Paneo en solución sobre la proteína C5 biotinilada

La segunda variante de paneo fue un paneo en solución contra C5 humana biotinilada biológicamente activa (en ensayos hemolíticos) y C5 de cinomólogo biotinilada.

Para este paneo, se lavaron 200 µl de perlas magnéticas de estreptavidina (Dynabeads M-280; Dynal) una vez con PBS, y se bloquearon con Chemiblocker durante 2 horas a temperatura ambiente. Se bloquearon 300 µl de los fagos diluidos PBS, también con Chemiblocker, durante 1 a 2 horas a temperatura ambiente sobre un rotador. Los fagos bloqueados se adsorbieron previamente dos veces contra 50 µl de perlas magnéticas de estreptavidina durante 30 minutos. El sobrenadante de fago se transfirió a un nuevo tubo de reacción de 2 ml bloqueado, y se agregó C5 humana biotinilada, y se incubó durante 1 hora a temperatura ambiente sobre un rotador. Se agregaron 100 µl de perlas magnéticas de estreptavidina bloqueadas a cada combinación de paneo, y se incubaron durante 10 minutos sobre un rotador. Las perlas se recolectaron con un separador de partículas (Dynal MPC-E) durante aproximadamente 2,5 minutos, y se removió cuidadosamente la solución.

Luego se lavaron las perlas siete veces PBS/Tween al 0,05%, utilizando un rotador, seguido por lavado otras tres veces con PBS. La elución del fago a partir de las Dynabeads se llevó a cabo mediante la adición de 200 µl de DTT 20 mM en Tris/HCl 10 mM, pH 8, para cada tubo, e incubación durante 10 minutos. Las Dynabeads se removieron mediante el separador de partículas magnéticas, y se agregó el sobrenadante a 15 ml de un cultivo TG-1 de E. coli que se desarrolló hasta una DO_{600nm} de 0,6 a 0,8. Se lavaron luego las perlas una vez con 200 µl PBS, y junto con fagos adicionalmente removidos, se agregó PBS a 15 ml de cultivo TG-1 de E. coli. Para la infección del fago, se incubó el cultivo en tubos de plástico de 50 ml durante 45 minutos a 37°C sin agitación. Después de centrifugación durante 5 minutos a 4.120 x g, los precipitados bacterianos se volvieron a suspender cada uno en 600 µl de medio 2xYT, se sembraron sobre placas de agar 3xYT-CG, y se incubaron durante la noche a 37°C. Las colonias se rasparon de las placas, y los fagos se rescataron y se amplificaron como se describió anteriormente. Las segunda y tercera rondas de selección se llevaron a cabo de una manera idéntica a la primera ronda de selección.

Una estrategia adicional de paneo fue el paneo en solución utilizando C5 humana, y alternando la C5 humana y de cinomólogo (lote de proteína contaminado con C3 de cinomólogo; no conocido durante los paneos). Por consiguiente, se biotinilaron las proteínas, y se confirmó la biofuncionalidad retenida después del procedimiento de biotinilación en los bioensayos hemolíticos.

El complejo de fago-antígeno se capturó sobre perlas magnéticas de estreptavidina por medio de la fracción de biotina del antígeno. Después del lavado, solamente se eluyeron los fagos específicos enlazados (procedimiento de paneo descrito anteriormente).

La primer selección se hizo sobre las proteínas directamente recubiertas (véase el Ejemplo 3, sección 1), y solamente se pudieron confirmar 80 clones sobre C5 humana. Debido al hecho de que durante los paneos, el antígeno se mantuvo en solución, se desarrolló un nuevo método de selección. En un ELISA en solución, se incubaron los Fab con el antígeno biotinilado sobre una placa NeutrAvidin. Utilizando este procedimiento de selección en solución, se pudo seleccionar una cantidad significativamente más alta de clones específicos de C5

humana y de cinomólogo. Estos resultados confirmaron que muchos Fab derivados a partir de los paneos en solución reconocen únicamente C5 en solución, o cuando se capturan (por ejemplo, por medio de un anticuerpo policlonal que se enlaza a C5).

2. Subclonación y expresión de fragmentos Fab seleccionados.

Para facilitar la expresión rápida de los Fab solubles, se subclonaron los insertos que codificaban Fab de los fagos HuCAL GOLD® seleccionados, a través de Xbal y EcoRI en el vector de expresión de E. coli pMORPH®x9_MH. Los fragmentos Fab portan una etiqueta Myc en el terminal C, y como segunda etiqueta en el terminal C, la etiqueta 6xHis (Chen y colaboradores, Gene 139: 73 - 75 (1994)). Después de la transformación de los plásmidos de expresión en células TG1F de E. coli, se recogieron los clones individuales resistentes al cloranfenicol en los pozos de una placa de microtitulación estéril de 384 pozos previamente llenados con 60 µl del medio 2xYT-CG, y se cultivaron durante la noche a 30°C. Se transfirieron 5 µl de cada cultivo de TG-1 de E. coli durante la noche a una placa de microtitulación nueva estéril de 96 pozos previamente llenada con 40 µl de medio 2xYT complementado con 34 µg/ml de cloranfenicol por pozo. Las placas de microtitulación se incubaron a 30°C, agitando a 400 rpm sobre un agitador de microplacas, hasta que los cultivos estuvieron ligeramente turbios (de aproximadamente 2 a 4 horas) con una DO_{600nm} de aproximadamente 0,5. A estas placas de expresión, se les añadió 10 µl de medio 2xYT complementado con 34 µg/ml de cloranfenicol e IPTG 3 mM (isopropil-β-D-tiogalactopiranosido) por pozo (concentración final de IPTG 0,5 mM). Las placas de microtitulación se sellaron con una cinta permeable a gas, y se incubaron durante la noche a 30°C, agitando a 400 rpm. A cada pozo de las placas de expresión, se le añadieron 15 µl de regulador BEL que contenía 2,5 mg/ml de lisozima, EDTA 4 mM, y 10 unidades/µl de benzonasa, y se incubaron durante 1 hora a 22°C sobre un agitador de placas de microtitulación (400 rpm), seguido por un paso de congelación opcional durante al menos 2 horas a -80°C. Los extractos de BEL se utilizaron para los análisis de enlazamiento mediante ELISA o selección SET de Fab después de la maduración de afinidad.

La expresión de los fragmentos Fab codificados por pMORPH®x9_FabMH en células TG-1, se llevó a cabo en cultivos en frascos de agitación, utilizando 750 ml de medio 2xYT complementado con 34 µg/ml de cloranfenicol. Los cultivos se agitaron a 30°C hasta que la DO_{600nm} alcanzó 0,5. La expresión se indujo mediante la adición de IPTG 0,75 mM durante 20 horas a 30°C. Se rompieron las células utilizando lisozima y se aislaron los fragmentos Fab mediante cromatografía Ni-NTA (Qiagen, Hilden, Alemania). Se realizó el intercambio de regulador con PBS de Dulbecco 1x (pH 7,2) utilizando columnas PD10. se filtraron en forma estéril Las muestras (0,2 µm, Millipore). Se determinó las pureza de las muestras en estado reducido y desnaturalizado por SDS-PAGE (Criterion Gels al 15%, BioRad), y en estado nativo mediante cromatografía de exclusión por tamaño (HP-SEC). Se determinaron las concentraciones de proteína por espectrofotometría UV (Krebs y colaboradores, J. Immunol. Methods 254: 67 - 84 (2,001)).

A nivel de Fab, las velocidades totales de expresión y los porcentajes de fracción monomérica en SEC (cromatografía de exclusión por tamaño), estaban en un intervalo desde aceptable hasta bueno para la mayoría de los fragmentos de anticuerpo identificados. Se expresaron 64 Fab progenitores, y se pudieron purificar 61 Fab. Se purificaron 60 Fab madurados por afinidad a escala de mg. La mayoría de los Fab fueron buenos expresadores y no tuvieron tendencia a la agregación.

Ejemplo 3: Identificación de anticuerpos específicos para C5 a partir de la biblioteca HuCAL GOLD®.

A continuación, cuatro métodos diferentes de ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) describen la selección de anticuerpos que se enlazan a C5 (como lisados BEL bacterianos o Fab purificados) sobre antígenos específicos y contra-antígenos.

1. Selección sobre proteína directamente recubierta.

Se recubrieron placas Maxisorp de 384 pozos (Nunc, Rochester, NY, EUA), con 20 µl por pozo de 2,5 µg/ml de antígeno (C5 humana, y las contra-proteínas humanas C3 y C4) EN PBS, pH 7.4, durante la noche a 4°C. Al mismo tiempo, se recubrieron las placas con 20 µl por pozo de 5 µg/ml de IgG antihumana de oveja, específica del fragmento Fd (The Binding Site, Birmingham, Reino Unido), diluido en PBS, pH 7.4, para verificar el nivel de expresión de Fab.

Se bloquearon las placas PBS/Tween 20 al 0,05% (PBST) que contenían 5% de leche en polvo, durante 1 - 2 horas a temperatura ambiente. Después de lavar los pozos con PBST, se añadieron extractos de BEL, Fab HuCAL GOLD®, purificados o Fab de control diluidos en PBS, y se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente. Para detectar el enlazamiento de Fab, se aplicó el anticuerpo anti-HIS6 acoplado con peroxidasa (Roche).

Para la detección de conjugados de POD, se utilizó el sustrato fluorogénico QuantaBlu (Pierce), de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Entre todos las etapas de incubación, se lavaron tres veces las placas de microtitulación

y cinco veces con PBST después de la incubación final con el anticuerpo secundario. Se midió la fluorescencia en un lector de placas Tecan GENios Pro.

2. Selección en solución con proteínas biotiniladas.

Se utilizó el método ELISA descrito más adelante para seleccionar los Fab HuCAL GOLD®, después de los paneos en solución, utilizando proteínas biotiniladas del complemento.

Se bloquearon placas NeutrAvidin con Chemiblocker 1x (Chemicon) diluido en PBS durante la noche a 4°C. Estas placas se utilizaron para seleccionar el enlazamiento con C5 humana y los contra-objetivos de C3 y C4. Al mismo tiempo, se recubrieron las placas Maxisorp de 384 pozos (Nuno, Rochester, NY, EUA) con 20 µl por pozo de 5 µg/ml de IgG antihumana de oveja, específica del fragmento Fd (The Binding Site, Birmingham, Reino Unido), diluida en PBS, pH 7,4: Se usaron estas placas para verificar los niveles de expresión de Fab y para el enlazamiento no especifico de biotina. Al día siguiente, se lavaron las placas Maxisorp recubiertas dos veces con PBST, y se bloquearon con BSA al 3% en TBS durante 1 a 2 horas a temperatura ambiente. Se añadieron extractos periplásmicos de BEL que contenían Fab, o Fab HuCAL GOLD® purificados, tanto para placas NeutrAvidin como Maxisorp bloqueadas.

Posteriormente, se añadieron 20 µl por pozo de C5 humana biotinilada (para detectar enlazamiento específico), y al mismo tiempo, C3 y la C4 humanas biotiniladas (para detectar enlazamiento indeseado) a los pozos de las placas NeutrAvidin. Se incubaron los antígenos biotinilados con los Fab HuCAL GOLD® durante 1 a 2 horas a temperatura ambiente. Se añadió luego el antígeno transferrina biotinilado no relacionado a las placas Maxisorp, para verificar los Fab que se enlazan con biotina (en este caso, se capturaron previamente los fragmentos Fab HuCAL® a través del anticuerpo anti-Fd).

A continuación, se aplicaron los anticuerpos secundarios para detección: se añadió el fragmento F(ab')2 AffiniPure estreptavidina-AP conjugado con fosfatasa alcalina (AP), antihumano de cabra, a las placas de expresión Maxisorp; se añadió el anticuerpo de ratón conjugado con peroxidasa anti-HIS6, Roche, a las placas NeutrAvidin y se agregó estreptavidina-fosfatasa alcalina, ZYMED, a las placas Maxisorp con la transferrina biotinilada.

Para la detección de conjugados de AP, se utilizaron sustrato fluorogénico AttoPhos (Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania), y para la detección de conjugados de POD, sustrato fluorogénico QuantaBIu (Pierce), de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Se midió la fluorescencia en un lector de placas Tecan GENios Pro.

Empleando este método, fue posible seleccionar los Fab de C5 anti-humanos que reconocen C5 humana en solución, y excluir anticuerpos que se enlazan a la fracción de biotina de los antígenos objetivo.

3. Determinación de la reactividad cruzada con C5 de cinomólogo.

Se utilizó un anticuerpo policlonal que se enlaza a C5 (US Biological Cat. #C7850-24) para capturar C5 de cinomólogo a partir de suero de cinomólogo.

Se recubrieron placas Maxisorp de 384 pozos con 20 µl/pozo de 5 µg/ml de anticuerpo policlonal que se enlaza a C5 en PBS, y se incubó durante la noche a 4°C. Al siguiente día, se lavaron las placas tres veces con PBST, y se bloquearon con 100 µl/pozo de diluyente (BSA al 4%/Tween 20 al 0,1%/Triton-X 100 al 0,1%/PBS) durante 2 horas a temperatura ambiente. Se diluyó el suero de cinomólogo 1:20 en diluyente (BSA al 4%/Tween 20 al 0,1%/Triton-X 100 al 0,1%/PBS) (concentración aproximada de C5 de cinomólogo de 4 µg/ml), y se agregaron 20 µl/pozo a las placas Maxisorp lavadas con PBST. Después de 1 hora de incubación a temperatura ambiente, se lavaron las placas se lavaron tres veces con PBST, y se añadieron los lisados BEL que contenían fragmentos Fab o Fab purificados, y se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente. Se lavaron las placas nuevamente, y se añadió el anticuerpo de detección anti-HIS6-POD (Roche #1965085). Se añadió sustrato POD, BM Blue, soluble (Roche Applied Science), y se detuvo la reacción con H_2SO_4 1M. Se leyó la absorbencia a 450 nm, utilizando el dispositivo lector BMG.

Ejemplo 4: Maduración de afinidad.

1. Construcción de bibliotecas de maduración de afinidad de Fab seleccionados que se enlazan a C5

Para incrementar la afinidad y la actividad biológica de fragmentos de anticuerpo seleccionados, se optimizaron al mismo tiempo regiones L-CDR3 y H-CDR2 mediante mutagénesis del casete, utilizando mutagénesis dirigida al trinucleótido (véase, por ejemplo, Virnekas y colaboradores, Nucleic Acids Res. 22: 5600- 5607 (1994)), mientras que las regiones de la estructura se mantuvieron constantes. Antes de la clonación, por maduración de afinidad, se transfirieron todos los fragmentos Fab progenitores desde el vector de expresión correspondiente (pMORPH®x9_MH) hasta el vector pMORPH®25 CysDisplayMR a través de XbaI/EcoRI. Se creó pMORPH®25 a

partir del vector pMORPH®23 que se despliega en HuCAL GOLD® mediante la remoción de un sitio BssHII que interfiere con la clonación de la biblioteca, para la optimización de H-CDR2. Para la optimización de L-CDR3 de Fab progenitores, la L-CDR3, se removieron la estructura 4, y la región constante de las cadenas ligeras (405 pb) de los enlazadores mediante BpiI/SphI, y se reemplazaron por un repertorio de L-CDR3 diversificadas, junto con la estructura 4 y el dominio constante.

Se dividieron diez Fab progenitores que se enlazan a C5 en 7combinaciones de acuerdo con diferentes criterios de selección, y solamente se colocaron juntos los Fab con la misma estructura: (1) MOR07086; (2) MOR06525 + 6756 (misma estructura); (3) MOR06757; (4) MOR06763; (5) MOR07087; (6) MOR07091 + 7092 (misma estructura); (7) MOR07093 + 7094 (misma estructura).

Se ligaron aproximadamente 1,5 µg del fragmento del vector Fab individual y de la combinación de Fab con un exceso molar de 3 a 5 veces del fragmento insertado que porta las L-CDR3 diversificadas. En un segundo grupo de bibliotecas, se diversificó la H-CDR2 (XhoI/BssHII) mientras que las regiones de estructura de conexión se mantuvieron constantes. Con el fin de monitorear la eficiencia de la clonación, se reemplazó la H-CDR2 progenitora por una falsa, antes de clonar el casete de H-CDR2, diversificado.

Las mezclas de ligación de las diferentes bibliotecas se electroporaron en las células TOP10 F' de *E. coli* (Invitrogen), produciendo de $2x10^7$ a $2x10^8$ colonias independientes. Se amplificaron las bibliotecas. Para el control de calidad, se recolectaron al azar varios clones individuales por biblioteca, y se secuenciaron utilizando los cebadores CFR84 (VL) y OCAL_Seq_Hp (VH).

Como se describió anteriormente, se generaron siete subcombinaciones de maduración, y se mantuvieron separadas durante el proceso de selección posterior.

Se generaron 14 bibliotecas de maduración de afinidad diferentes (una biblioteca de LCDR3 y una biblioteca de HCDR3 para cada guía o combinación) mediante procedimientos de clonación convencionales y transformación de los clones diversificados en células TOP10 F' de *E. coli* electrocompetentes (Invitrogen). Los tamaños de las bibliotecas eran buenos, estando en el intervalo de $2x10^7$ - $5x10^8$. La secuenciación de los clones recogidos al azar mostró una diversidad del 100%. No se encontraron enlazadores progenitores sino derivados de todos los enlazadores de entrada progenitores respectivos. Finalmente, se prepararon por separado fagos de todas las 14 bibliotecas.

Tabla 2 Resumen de las bibliotecas de maduración

MOR0	Maduración	Tipo VHNL	Tamaño de la biblioteca
6757	HCDR2	VH3	3,70x10E7
6763	HCDR2	VH3	4,95x10E7
7086	HCDR2	VH1A	1,58x10E8
7087	HCDR2	VH1A	7,85x10E7
6525 + 6756	HCDR2	VH5	5,22x10E7
7091+ 7092	HCDR2	VH5	3,51x10E7
7093 + 7094	HCDR2	VH2	2,01x10E7
6757	LCDR3	Vkappa1	1,89x10E7
6763	LCDR3	Vlambda2	7,35x10E7
7086	LCDR3	Vlambda3	7,54x10E7
7087	LCDR3	Vkappa1	5,46x10E7
6525 + 6756	LCDR3	Vlambda2	8,50x10E7

7091+ 7092	LCDR3	Vlambda3	4,93x10E8
7093 + 7094	LCDR3	Vlambda2	1,33x10E8

2. Preparación de fagos de anticuerpos para maduración de afinidad.

Las bibliotecas de maduración HuCAL® se amplificaron en medio 2xYT que contenía 34 µg/ml de cloranfenicol, y glucosa al 1% (2xYT-CG). Después de la infección con el fago auxiliar VCSM13 a una DO_{600nm} de 0,5 (30 minutos a 37°C sin agitación; 30 minutos a 37°C con agitación a 250 rpm), se centrifugaron las células (4.120 x g; 5 minutos; 4°C), se resuspendieron en 2xYT/34 µg/ml de cloranfenicol/50 µg/ml de kanamicina/IPTG 0,25 mM, y se cultivaron durante la noche a 22°C. se precipitaron los fagos en PEG dos veces a partir del sobrenadante, se resuspendieron PBS, y se utilizaron para los paneos de maduración descritos anteriormente.

3. Paneo de maduración en solución estándar sobre proteína C5 biotinilada.

Aproximadamente 10^{12} fagos rescatados de las bibliotecas generadas de maduración de afinidad, como se describió anteriormente, fueron sometidos a paneos bajo condiciones muy rigurosas para seleccionar por afinidad Fab mejorados específicos de C5.

Los paneos en solución que utilizan las combinaciones respectivas de fagos se realizaron ya sea utilizando C5 humana biotinilada, o alternando proteínas C5 humanas y de cinomólogo biotiniladas. Con el fin de incrementar la rigurosidad del paneo y para seleccionar mejores valores, se disminuyó la concentración de antígeno, y se aplicaron periodos de lavado prolongados (las condiciones de lavado se enlistan en la Tabla 3).

Tabla 3. Mejores condiciones de lavado dentro de las rondas de selección de paneos de maduración en solución

Rondas de selección	Condiciones de lavado (modificadas: rigurosas)
Primera ronda	• 4x PBS/ 0,05% Tween 5 min sobre rotador • 3x PBS/ 0,05% Tween 15 min sobre rotador-> transferir perlas magnéticas con el antígeno y los fagos capturados a un nuevo tubo bloqueado • 4x PBS rápido • 3x PBS 5 min sobre rotador-> transferir perlas magnéticas con el antígeno y los fagos capturados a un nuevo tubo bloqueado
Segunda ronda	• 3x PBS/ 0,05% Tween rápido • 7x PBS/ 0,05% Tween 15min sobre rotador-> transferir perlas magnéticas con el antígeno y los fagos capturados a un nuevo tubo bloqueado • 3x PBS rápido • 7x PBS 15min sobre rotador-> transferir perlas magnéticas con el antígeno y los fagos capturados a un nuevo tubo bloqueado
Tercera ronda	• 5x PBS/ 0,05% Tween rápido □ • 8x PBS/ 0,05% Tween 15min sobre rotador □ • 1x PBS/ 0,05% Tween durante la noche sobre rotador □ • 3x PBS/ 0,05% Tween rápido □ • 6x PBS/ 0,05% Tween 15min sobre rotador -> transferir perlas magnéticas con el antígeno y los fagos capturados a un nuevo tubo bloqueado • 5x PBS rápido • 8x PBS 15min sobre rotador -> transferir perlas magnéticas con el antígeno y los fagos capturados a un nuevo tubo bloqueado

Se incubaron los fagos previamente bloqueados (mezcla de 1:2 con Chemiblocker 2x incubada durante 1 hora a temperatura ambiente) con baja concentración de proteína C5 biotinilada durante 1 - 2 horas a temperatura ambiente. La estrategia de paneo es similar al paneo en solución estándar descrito anteriormente. Se capturó el complejo fago-antígeno a través de la fracción de biotina de C5 a las perlas magnéticas de estreptavidina previamente bloqueadas durante 30 minutos a temperatura ambiente. Luego se lavaron las perlas en forma más rigurosa, comparado con un paneo normal. La elución y la amplificación de los fagos se realizó como se describió anteriormente.

Las segunda y tercera rondas de selección se realizaron en forma idéntica a la primera ronda, pero en condiciones de lavado más rigurosas y menores concentraciones de antígeno. Para cada guía o combinación de anticuerpos, se realizaron varios paneos diferentes; Para cada estrategia de paneo, se aplicaron diferentes condiciones de rigurosidad. Las estrategias de paneo se resumen en la Tabla 4.

Tabla4. Resumen de los paneos de maduración en solución 1783 y 1784 sobre C5 humana biotinilada y C5 de cinomólogo biotinilada

Paneo #	Biblioteca	Modo de paneo	Antígeno Primera ronda	Antígeno segunda ronda	Antígeno tercera ronda	Concentración de antígeno	Lavado
1783.1	MOR06525 + 6756 HCDR2	Perlas de estreptavidina en solución	C5 humana	C5 humana	C5 humana	50nM humano / 5nM humano / 0,25nM humano	Modificado (más riguroso)
1783.2	MOR07086 HCDR2						
1783.3	MOR06763 HCDR2						
1783.4	MOR07087 HCDR2						
1783.5	MOR06525 + 6756 LCDR3						
1783.6	MOR07086 LCDR3						
1783.7	MOR06763 LCDR3						
1783.8	MOR07087 LCDR3						
1783.9	MOR06525 + 6756 HCDR2	Perlas de estreptavidina en solución	C5 humana	C5 de cinomólogo	C5 humana	25nM humano / 5nM de cinomólogo / 0,25nM humano	Modificado (más riguroso)
1783.10	MOR07086 HCDR2						
1783.11	MOR06763 HCDR2						
1783.12	MOR06525 + 6756 LCDR3						
1783.13	MOR07086 LCDR3						
1783.14	MOR06763 LCDR3						
1784.1	MOR06757 HCDR2	Perlas de estreptavidina en solución	C5 humana	C5 humana	C5 humana	50nM humano / 5nM humano / 0,25nM humano	Modificado (más riguroso)
1784.2	MOR07091 + 7092 HCDR2						
1784.3	MOR07093 + 7094 HCDR2						
1784.4	MOR06757 LCDR3						

Paneo #	Biblioteca	Modo de paneo	Antígeno Primera ronda	Antígeno segunda ronda	Antígeno tercera ronda	Concentración de antígeno	Lavado
1784.5	MOR07091 + 7092 LCDR3						
1784.6	MOR07093 + 7094 LCDR3						
1784.7	MOR06757 HCDR2	Perlas de estreptavidina en solución	C5 humana	C5 de cinomólogo	C5 humana	25nM humano / 5nM de cinomólogo / 0,25nM humano	Modificado (más riguroso)
1784.8	MOR07091 + 7092 HCDR2						
1784.9	MOR07093 + 7094 HCDR2						
1784.10	MOR07087 HCDR2						
1784.11	MOR06757 LCDR3						
1784.12	MOR07091 + 7092 LCDR3						
1784.13	MOR07093 + 7094 LCDR3						
1784.14	MOR07087 LCDR3						

Después de los paneos de maduración, se subclonaron los fagémidos combinados enriquecidos en el vector de expresión pMORPH®x9_MH.

4. Combinación cruzada de VL optimizado (L-CDR3) con VH optimizado (H-CDR2).

Para una mejora adicional de la afinidad y la potencia, se combinaron las cadenas pesada y ligera optimizadas en forma independiente a partir de anticuerpos madurados, derivados del mismo clon progenitor (véanse, por ejemplo, Rauchenberger y colaboradores, J. Biol. Chem. 278: 38194 - 38205 (2003); Chen y colaboradores, J. Mol. Biol. 293: 865 - 881 (1999); y Schier y colaboradores, J. Mol. Biol. 263: 551 - 567 (1996)). Este procedimiento, llamado clonación cruzada, se aplicó para los enlazadores que se derivan de los mismos clones progenitores.

5. Selección de afinidad y resultado del paneo de maduración.

Se seleccionaron un total de 2.640 clones derivados de todos los paneos como lisados bacterianos para afinidades mejoradas sobre C5 humana. Se estimaron las afinidades preliminares por titulación de equilibrio en solución (SET). Con base en sus afinidades estimadas se secuenciaron los clones derivados de cada Fab progenitor o combinaciones de Fab. La Tabla 5 muestra el número de clones secuenciados y el número de secuencias únicas obtenidas para cada condición de paneo.

Tabla 5. Resumen de los clones mejorados por afinidad seleccionados por análisis de secuencia

Progenitor/Maduración	Antígeno	Clones	Secuencias únicas	Progenitor de las

		secuenciados		secuencias únicas
MOR06525 + 6756 CDR2	hu/hu/hu	10	9	6525
MOR07088 HCDR2	hu/hulhu	10	4	7086
MOR06763 HCDR2	hu/hu/hu	22	10	6763(8x), 7086(2x)
MOR07087 HCDR2	hu/hu/hu	10	4	7087
MOR06757 HCDR2	hu/hu/hu	10	0	
MOR07091 + 7092 HCDR2	hu/hu/hu	24	7	7092
MOR07093 + 7094 HCDR2	hu/hu/hu	10	10	7093
MOR06525 + 6756 LCDR3	hu/hu/hu	20	5	6756
MOR07086 LCDR3	hu/hulhu	10	5	7086
MOR06763 LCDR3	hu/hu/hu	10	8	7086
MOR07087 LCDR3	hu/hu/hu	6	1	7086
MOR06757 LCDR3	hu/hu/hu	16	0	
MOR07091 + 7092 LCDR3	hu/hu/hu	6	6	7091(1x), 7092(5x)
MOR07093 + 7094 LCDR3	hu/hu/hu	10	9	7094
MOR06525 + 6756 CDR2	hu/cino/hu	10	8	6525
MOR07086 HCDR2	hu/cino/hu	10	6	7086
MOR06763 HCDR2	hu/cino/hu	22	5	6763
MOR06757 HCDR2	hu/cino/hu	15	2	6757
MOR07091 + 7092 HCDR2	hu/cino/hu	15	6	7091(3x), 7092(3x)
MOR07093 + 7094 HCDR2	hu/cino/hu	10	10	7093
MOR07087 HCDR2	hu/cino/hu	10	6	7087(5x), 7086(1x)
MOR08525 + 6756 LCDR3	hu/cino/hu	12	0	
MOR07088 LCDR3	hu/cino/hu	10	1	7086
MOR08763 LCDR3	hu/cino/hu	10	0	
MOR06757 LCDR3	hu/cino/hu	9	1	7094
MOR07091 +7092 LCDR3	hu/cino/hu	11	9	7091(6x), 7092(3x)

Progenitor/Maduración	Antígeno	Clones secuenciados	Secuencias únicas	Progenitor de las secuencias únicas
MOR07093 + 7094 LCDR3	hu/cino/hu	10	7	7094
MOR07087 LCDR3	hu/cino/hu	10	0	
Suma		338	139	

6. Análisis de secuencia y selección de los Fab optimizados por afinidad para la producción de proteína.

Se mantuvo una muy buena diversidad durante la recuperación de los derivados de los 10 Fab progenitores. Se determinaron las secuencias de nucleótidos de la cadena pesada (VH) para 188 clones mejorados de HCDR2, y de las regiones variables de cadena ligera (VL) para 150 clones mejorados de LCDR3. Se seleccionaron 87 secuencias únicas de HCDR2 y 52 secuencias únicas de LCDR3 para un análisis detallado de la diversidad de secuencia dentro de las CDR maduras. Se omitieron los Fab que contenían posibles sitios de glicosilación en las CDR de otras caracterizaciones adicionales.

El análisis de secuencia de VH y VL y los datos de afinidad mostraron que todos los 10 Fab progenitores produjeron sucesores mejorados por afinidad. Los Fab progenitores MOR06525, MOR06757, MOR06763, MOR07087 y MOR07094 produjeron únicamente clones mejorados de HCDR2, y los progenitores MOR06756 y MOR07093 proporcionaron únicamente clones mejorados de LCDR3. MOR07086, MOR07091 y MOR07092 tenían clones maduros tanto para VH como para VL. Esto último permitió una clonación cruzada de cadenas maduras de VH y VL. A partir de todos los datos, se seleccionaron 60 clones con la mejor afinidad y la más alta diversidad en las CDR maduras para expresión de Fab. Las secuencias seleccionadas de aminoácidos de VH y VL, así como las secuencias de nucleótidos, se enlistan en la Tabla 1.

Ejemplo 5: Conversión de IgG.

1. Conversión en el formato de IgG2 humana.

Con el fin de expresar inmunoglobulina de longitud completa (Ig), se subclonaron fragmentos de dominio variable de cadenas pesada (VH) y ligera (VL) desde los vectores de expresión de Fab pMORPH®x9_MH en la serie de vectores pMORPH®2_h_Ig para IgG2 humana. Se utilizaron enzimas de restricción MfeI, y BlpI para subclonación del fragmento del dominio VH en pMORPH®2_h_IgG2. La subclonación del fragmento del dominio VL en pMORPH®2_h_Ig_K se realizó a través de los sitios EcoRV y BsiWI, mientras que la subclonación en pMORPH®2_h_IgA2 se hizo usando EcoRV y HpaI.

Todos los diez Fab progenitores (MOR06525, 6756, 6757, 6763, 7086, 7087, MOR07091, 7092, 7093 y 7094) fueron convertidos en IgG2 humana. Las IgG fueron también expresadas.

2. Conversión en formato IgG1AA humana

Con el fin de expresar inmunoglobulina de longitud completa, se subclonaron fragmentos de dominio variable de cadenas de Fab pesada (VH) y ligeras (VL) de los vectores de expresión de Fab en vectores de expresión de IgG1. Se utilizaron enzimas de restricción MfeI y BlpI para la subclonación del fragmento de dominio VH en pMORPH®2_h_IgG1AA, en donde las leucinas en las posiciones 234 y 235 fueron mutadas por alaninas para anular el enlazamiento de FcRy y atenuar las funciones efectoras. Las enzimas de restricción EcoRV y HpaI se utilizaron para la subclonación del fragmento del dominio VL en pMORPH®2_h_Igλ2.

Después, los Fab madurados con perfiles deseados fueron subclonados en formato IgG1AA humana: MOR07832, 7834, 7872, 7876, 7829, 7871, 7865, 7873, 7830, 7878, 7910. Se logró la clonación cruzada a nivel de IgG mediante transfección de células con combinaciones de constructos de cadena ligera y pesada. Por ejemplo, MOR08114 era el producto de la cadena pesada de línea germinal de MOR07829 y la cadena liviana de línea germinal de MOR07871. La Tabla 6 resume las IgG de línea germinal clonadas en forma cruzada.

Tabla 6. Resumen de las IgG más relevantes de línea germinal clonadas en forma cruzada

MOR0 No.	VH/VL de línea germinal	VHNL		CDR maduradas		formato
		VH	VL	VH maduradas	VL maduradas	
8114	si	7829	7871	7091/HCDR2	7091/LCDR3	hulg1AA
8125	si	7091	7873	-	7091/LCDR3	hulg1AA
8126	si	7829	7873	7091/HCDR2	7091/LCDR3	hulg1AA
8127	si	7830	7873	7091/HCDR2	7091 /LCDR3	hulg1AA
8128	si	7092	7878	-	7092/LCDR3	hulg1AA
8129	si	7909	7092	7092/HCDR2	-	hulg1AA
8130	si	7909	7878	7092/HCDR2	7092/LCDR3	hulg1AA
8131	si	7910	7092	7092/HCDR2	-	hulg1AA
8132	si	7910	7878	7092/HCDR2	7092/LCDR3	Pulg1AA

3. Expresión transitoria y purificación de IgG humana

Se transfectaron células eucariotas HKB11 y HEK293 con una relación equimolar de ADN del vector de expresión cadena pesada y liviana de IgG. Se recolectó el sobrenadante de cultivo celular a los 3 o 7 días después de la transfección y se lo sometió a cromatografía de afinidad convencional con proteína A (rProteinA FF o MabSelect SURE, GE Healthcare). Mientras no se indique lo contrario, se realizó el intercambio del regulador por PBS de Dulbecco 1x (pH 7,2, Invitrogen) y se filtraron las muestras en forma estéril (0,2 µm). Se analizó la pureza de IgG bajo condiciones desnaturalizantes, reductoras y no reductoras en SDS-PAGE o mediante el uso de BioAnalyzer Agilent y en estado nativo por HP-SEC.

Ejemplo 6: Mutación de la línea germinal

Constructos de IgG se mutaron a la línea germinal a través de mutagénesis dirigida al sitio usando el kit para mutagénesis dirigida al sitio QuickChange® (Stratagene). Los DI del terminal N de MOR08111 Vλ2 fueron cambiados a ES para hacer coincidir la secuencia de línea germinal humana, así como evitar un terminal Q (la Q del terminal N puede formar piroglutamina). Los DI del terminal N de MOR08110 Vλ3, MOR08113 Vλ3, y MOR08114 Vλ3 fueron mutados a la línea germinal SY, la secuencia más comúnmente encontrada en a genes λ3 humanos. QVQ del terminal N de MOR08111 VH2 fue mutado a la línea germinal EVT para que coincidiera con un gen λ2 y evitar el terminal Q. Q del terminal N en MOR08109 VH5, MOR08110 VH5, MOR08113 VH5 y MOR08114 VH5 también fue mutada a E.

Las secuencias de la estructura para MOR08109 VA3 fueron sintetizadas para que coincidieran con el gen λ3j humano y se clonaron en el vector de expresión usando sitios de restricción NheI y HpaI. Los alineaciones de secuencia de los dominios variables de anticuerpos con sus respectivas secuencias de línea germinal humana más cercanamente relacionadas se muestran en la Fig. 1.

Ejemplo 7: Determinación de afinidad

1. Determinación de Kactivación / Kdesactivación y K_D de anticuerpos anti-C5 humanos usando resonancia de plasmón superficial (Biacore).

Se determinó que los anticuerpos anti-Fab usados para inmovilizar Fab al chip Biacore influyeron en forma diferente la afinidad de enlazamiento de cada Fab para C5 humana, haciendo por lo tanto difícil la comparación de los Fab entre sí.

El análisis Biacore se realizó en anticuerpos IgG.

Se recubrió un chip CM4 con 50 µg/ml de anticuerpo anti Fc humana de cabra (500-2000 RU) en regulador de acetato 10 mM, pH 4,5, usando química convencional de acoplamiento de aminas EDC-NHS. Cada IgG anti-C5 humana fue capturado en el chip en regulador HBSEP a una velocidad de flujo constante de 10 µl/min durante un tiempo de contacto que conduce a una densidad de ligando de alrededor de 20 RU. Después de capturar la IgG anti-C5 humana, se inyectaron diferentes concentraciones de C5 humana o de cinomólogo, en el intervalo entre 0,156 nM a 2,5 nM. Cada ciclo se completó con dos etapas de regeneración con ácido fosfórico. Todas las condiciones de ejecución se llevaron a cabo a 25 °C en regulador HBS-EP 1x . Se ajustaron las señales resultantes mediante referenciación doble, restando los valores del índice de refracción de la celda de flujo de referencia y la etapa de enlazamiento sin analito. Se recolectaron los datos a 10 Hz y se analizaron utilizando el software de evaluación Biacore T100 versión 1.1 (GE). Este programa utiliza un método de análisis de ajuste global para la determinación de las constantes de velocidad y de afinidad para cada interacción.

Se midió la especificidad de los anticuerpos. Preferiblemente, los valores de Kactivación y Kdesactivación para el enlazamiento con C5 humana y cinomólogo son los siguientes: Kactivación > $1x10^5$, Kdesactivación < $1x10^{-4}$. Estas mediciones se realizaron en Biacore para la IgG de línea germinal mutada y los datos resultantes se enlistan en la Tabla 7.

Tabla 7. Valores de K_D, Kactivación y Kdesactivación de las IgG de línea germinal mutada determinados en Biacore

IgG final antiC5	Muestra C5	ka [1/Ms]	kd[1/s]	KD [pM]
MOR08109	huC5	2,13E+06	2,56E-05	12
	cinoC5	1,23E+06	4,49E-05	37
MOR08110	huC5	4,15E+06	4,69E-05	12
	cinoC5	1,81E+06	9,24E-05	60
MOR08111	huC5	1,00E+06	3,07E-05	31
	cinoC5	8,91E+05	1,28E-04	144
MOR08113	huC5	2,51E+06	6,77E-05	28
	cinoC5	1,53E+06	1,27E-04	83
MOR08114	huC5	2,09E+06	3,12E-05	15
	cinoC5	1,06E+06	3,13E-05	31
5G1.1	huC5	1,29E+06	7,22E-05	56

2. Determinación de las afinidades picomolares usando titulación de equilibrio en solución (SET) para Fab purificados o Fab de lisados Bacterianos (Meso Escale Discovery (MSD))

Para la determinación de K_D por titulación de equilibrio de solución (SET), se utilizaron fracciones de monómero (al menos 90% de contenido de monómero, analizado por SEC analítico; Superdex75, Amersham Pharmacia) de proteína Fab. La determinación en afinidad en solución se realizó básicamente como se describe en la literatura (Friguet y colaboradores, J. Immunol Methods 77: 305 - 319 (1985)). Con el fin de mejorar la sensibilidad y la precisión del método SET, se transfirió desde ELISA clásico a tecnología con base en ECL (Haenel y colaboradores, Anal Biochem 339: 182 - 184 (2005).

Se marcaron 1 mg/ml de anticuerpos específicos del fragmento anti $(Fab)_2$ humano de cabra (Dianova) con NHS – éster ECL sulfo-TAG™ (Meso Escale Discovery, Gaithersburg, MD, EUA) según las instrucciones del fabricante. Los experimentos se llevaron a cabo en placas de microtitulación de polipropileno y PBS pH 7,4 con 0,5% de BSA y 0,02% de Tween 20 como reguladores del ensayo. El antígeno no marcado se diluyó en una serie 2^n, partiendo de una concentración al menos 10 veces superior que la K_D. Los pozos sin antígeno se utilizaron para determinar los valores de Bmax; los pozos sin antígeno ni Fab se utilizaron para determinar la línea base. Después de la adición

por ejemplo de, Fab 10 pM (concentración final en un volumen final de 60 µl), se incubó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. La concentración aplicada de Fab fue similar o inferior a la K_D esperada.

Las placas MSD de estreptavidina se recubrieron con 0,2 µg/ml de C5 humana biotinilada (30 µl/pozo) y se bloquearon con BSA al 5% en PBS. Posteriormente, las muestras equilibradas fueron transferidas a aquellas placas (30 µl por pozo) y se incubaron durante 20 min. Después del lavado se añadieron 30 µl/pozo del anticuerpo de detección marcado con la etiqueta ECL sulfo (anti$(Fab)_2$ humano de cabra) en una dilución final de 1:1500 a la placa MSD y se incubó durante 30 minutos en un agitador Eppendorf (700 rpm).

Después de lavar y añadir 30 µl/pozo se detectaron las señales de electroquimiluminiscencia del regulador T de lectura de MSD con tensoactivo usando un Sector Imager 6000 (Meso Escale Discovery, Gaithersburg, MD, EUA).

Los datos se evaluaron con el software XLfit (IDBS) aplicando modelos de ajuste personalizados. Para la evaluación de los datos, es decir la determinación de K_D de las moléculas de Fab, se utilizó el siguiente modelo de ajuste (modelo de Abraham y colaboradores,16, modificado de acuerdo con Piehler y colaboradores, 15): y = Bmax - (Bmax / (2 * cFab) * (x + cFab + KD - sqrt ((x + cFab + KD) * (x + cFab + KD) - 4 * x * cFab))); cFab: concentración aplicada de Fab; x: concentración total aplicada de antígeno soluble (sitios de enlazamiento); sqrt: raíz cuadrada. Utilizando las condiciones del ensayo descritas anteriormente, se determinaron las afinidades anteriores (monoméricos) para los Fab que se enlazan a C5 optimizadas por afinidad en solución.

Fab progenitores

Con el fin de caracterizar adicionalmente los anticuerpos que se enlazan a C5, se determinó la afinidad de los Fab progenitores para C5 humana. Debido a que el enfoque de la caracterización estaba en la eficacia en los ensayos hemolíticos, se hicieron las mediciones de afinidad únicamente para los Fab más relevantes. Para una determinación confiable de afinidades monovalentes, se utilizaron únicamente lotes Fab para las mediciones que mostraron una fracción monomérica ≥ 90% en una cromatografía de exclusión por tamaño cualitativa.

Las afinidades de los 10 Fab progenitores que ingresaron a maduración por afinidad se resumen en la Tabla 8. Las afinidades oscilaron entre 72 pM a 3,7 nM.

Tabla 8. Afinidades de los 10 Fab determinadas en SET

	SET	
MOR0 Número	KD [pM]	
6525	72	
6756	1521	
6757	1186	
6763	820	
7086	108	(n = 1)
7087	3793	
7091	324	
7092	229	
7093	576	
7094	1364	
3207 (control negativo)	no enlazante	

Fab madurados

Se midieron las afinidades monovalentes de los Fab purificados para C5 humano en SET. Las afinidades estaban en el intervalo inferior de pM y se obtuvieron mejores afinidades para los derivados de MOR07086, 7091, 7092 y 7093. Posteriormente, las mediciones de afinidad de estos derivados para C5 de cinomólogo mostraron afinidades en el rango de medio a bajo de pM.

El proceso de maduración de afinidad fue muy exitoso dando como resultado un repertorio de enlazadores con una afinidad marcadamente mejorada. La Tabla 9 resume las afinidades para C5 humano y de cinomólogo de los mejores enlazadores mejorados. Ciertos Fab tienen una K_D para C5 humana ≤ 30 pM y para C5 de cinomólogo ≤ 150pM.

Tabla 9. Resumen de afinidades para C5 humana y de cinomólogo para los Fab de mejor afinidad mejorada

MOR	Madurado	SET hu C5 (n=1-2)	SET cino C5 (n=1)	MOR	Madurado	SET hu C5 (n=1-2)	SET cino C5 (n=1)
		KD [pM]	KD[pM]			KD [pM]	KD[pM]
6525		273 / 29		7871	LCDR3		
7813	HCDR2	437		7872	LCDR3		
7814	HCDR2	137		7873	LCDR3		
7816	HCDR2	116		7874	LCDR3		
6757		3650 / 1245		7092		96	481
7818	HCDR2	491		7831	HCDR2		
7907	HCDR2	179		7832	HCDR2		
6763		673 / 962		7909	HCDR2		
7820	HCDR2	62		7910	HCDR2		
7086		12 / 65		7876	LCDR3	78	
7821	HCDR2			7877	LCDR3		
7822	HCDR2			7878	LCDR3		
7823	HCDR2			7879	LCDR3		
7824	HCDR2	55 / 130		7093		431 / 992	3146
7864	LCDR3		974	7833	HCDR2	47	
7865	LCDR3			7834	HCDR2		
7866	LCDR3		191	7835	HCDR2		
7867	LCDR3			7836	HCDR2		
7868	LCDR3		384	7890	HCDR2	46	
7869	LCDR3			7094			
7870	LCDR3		500	7880	LCDR3		
7087		120		7881	LCDR3	88	

MOR	Madurado	SET hu C5 (n=1-2)	SET cino C5 (n=1)	MOR	Madurado	SET hu C5 (n=1-2)	SET cino C5 (n=1)
		KD [pM]	KD[pM]			KD [pM]	KD[pM]
7827	HCDR2	361		7882	LCDR3	70	
7828	HCDR2	2477 / 1730		7883	LCDR3	49	
7091		135 / 138	704	7884	LCDR3	83	
7829	HCDR2	429	[redacted]	7885	LCDR3	[redacted]	
7830	HCDR2	399	[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
7908	HCDR2	[redacted]	[redacted]				

* dispersión (medición no confiable)

3. Determinación de K_D de moléculas de IgG usando titulación de equilibrio en solución (SET)

Se determinaron las afinidades de las IgG de línea germinal mutada (formato IgG1AA humana) para C5 humana y de cinomólogo en SET como se describe más abajo. Conjuntos similares de datos entre dos mediciones independientes mostraron mayores afinidades de las IgG guía con C5 humana que la IgG 5G1.1 de referencia (véase la patente de los Estados Unidos de Norte América No. 6.355.245). Las IgG finales tenían afinidades para C5 humana en el intervalo de 1 a 14 pM y afinidades para C5 de cinomólogo en el intervalo de 3 a 29 pM.

Tabla 10. Determinación de los valores de K_D para las IgG guía finales (formato IgG1AA humana) en SET

		Primera medición		Segunda medición	
		C5 humana	C5 de cinomólogo	C5 humana	C5 de cinomólogo
		KD [pM]	KD [pM]	DD [pM]	KD [pM]
IgG1AA humana de línea germinal mutada	MOR08109	4	13	2	6
	MOR08110	7	18	3	8
	MOR08111	5	14	3	17
	MOR08113	14	29	8	16
	MOR08114	1	5	2	4
hulgG2/4 (IgG de referencia)	5G1.1	24	no enlazante	19	no enlazante

Para la determinación de K_D mediante titulación de equilibrio en solución (SET), se utilizaron fracciones de monómero de proteína IgG (al menos con un contenido de 90% de monómero, analizado mediante SEC MALS analítico; Tosoh TSKgel G3000SWXL, Wyatt Treos miniDAWN). La determinación de afinidad en solución se realizó básicamente como se describe en la literatura (Friguet y colaboradores J. Immunol Methods 77: 305 - 319 (1985)). Con el fin de mejorar la sensibilidad y precisión del método SET, se transfirió desde ELISA clásico hasta tecnología basada en ECL (Haenel y colaboradores, Anal Biochem 339: 182 - 184 (2005)).

Se marcaron 1 mg/ml de anticuerpos específicos del fragmento anti $(Fab)_2$ humano de cabra (Dianova) con NHS – éster ECL sulfo-TAG™ (Meso Escale Discovery, Gaithersburg, MD, EUA) según las instrucciones del fabricante. Los experimentos se llevaron a cabo en placas de microtitulación de polipropileno y PBS pH 7,4 con 0,5% de BSA y 0,02% de Tween 20 como reguladores del ensayo. El antígeno no marcado se diluyó en una serie 2^n o $1{,}75^n$, respectivamente, partiendo de una concentración al menos 10 veces superior que la K_D. Los pozos sin antígeno se utilizaron para determinar los valores de Bmax; los pozos que no contenían ni antígeno ni IgG se utilizaron para determinar la línea base. Después de la adición por ejemplo de, IgG 10 pM (concentración final en un volumen final de 60 µl), se incubó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. La concentración aplicada de IgG fue similar o inferior a la K_D esperada.

Las placas MSD de estreptavidina se recubrieron con 0,2 µg/ml de C5 humana biotinilada (30 µl/pozo) y se bloquearon con BSA al 5% en PBS. Posteriormente, las muestras equilibradas fueron transferidas a aquellas placas (30 µl por pozo) y se incubaron durante 20 min. Después del lavado se añadieron 30 µl/pozo del anticuerpo de detección marcado con la etiqueta ECL sulfo (anti(Fab)$_2$ humano de cabra) en una dilución final de 1:1500 a la placa MSD y se incubó durante 30 minutos en un agitador Eppendorf (700 rpm).

Después de lavar y añadir 30 µl/pozo se detectaron las señales de electroquimiluminiscencia del regulador T de lectura de MSD con tensoactivo usando un Sector Imager 6000 (Meso Escale Discovery, Gaithersburg, MD, EUA).

Los datos se evaluaron con el software XLfit (IDBS) aplicando modelos de ajuste personalizados. Para la evaluación de los datos, es decir la determinación de K_D de las moléculas de IgG, se utilizó el siguiente modelo de ajuste para IgG(modificado de acuerdo a Piehler y colaboradores, 1997,17): y = Bmax / (clgG / 2) * (clgG / 2 - ((x + clgG + KD) / 2 - ((x + clgG + KD) ^ 2/4 - x * clgG ^ 0,5) ^ 2 / (2 * IgG)); clgG = concentración aplicada de IgG, molécula completa (sin sitios de enlazamiento); x = concentración total aplicada de antígeno soluble (sitios de enlazamiento); sqrt: raíz cuadrada.

Ejemplo 8: Caracterización mediante ensayos hemolíticos

El ensayo hemolítico es un ensayo funcional básico que analiza la activación del complemento y ha sido utilizado para evaluar la capacidad de mAb anti-C5 humana y moléculas Fab para bloquear la lisis de glóbulos rojos (RBC) por rutas del complemento (véase, por ejemplo, Evans y colaboradores, Mol Immunol 32: 1183 - 1195 (1995); Thomas y colaboradores, Mol Immunol. 33: 1389 - 1401 (1996); Rinder y colaboradores, J Clin Invest 96: 1564 - 1572 (1995)). En resumen, para los ensayos de ruta clásica, se utilizan glóbulos rojos sensibilizados como objetivos para lisis por las proteínas del complemento presentes en el suero. Este ensayo es de interés para la caracterización y selección de mAb anti-C5 humanas de alta afinidad.

1. Ruta clásica

El número deseado de glóbulos rojos de pollo se lavó cuatro veces con regulador veronal de gelatina fría (GVB ++) y se resuspendió hasta 5x10^7 células/ml. Para sensibilizar las células se añadió IgG anti-chRBC de conejo a la suspensión de RBC hasta una concentración final de 1 µg/ml de IgG. Después de 15 minutos de incubación sobre hielo, se centrifugaron las chRBC sensibilizadas, se lavó dos veces con GVB ++ y se diluyó hasta 8,33x10^7 células / ml.

Se utilizaron placas de 96 pozos de fondo redondo para los ensayos hemolíticos. Los anticuerpos se diluyeron en regulador GVB ++ y se añadieron a los pozos (cuando se cálculo a concentración requerida de Ab que se enlazan a C5, se consideró que la muestra sería diluida dos veces cuando se añade el suero). Se añadieron 50 µl de suero humano al 40% (diluido en GVB ++) se añadieron a 50 µl de diluciones del anticuerpo, lo que resulta en una concentración final del ensayo de suero del 20%.

Se prepararon pozos de control y de blanco como se describe aquí: pozos de control: i) 0% de Control de lisis → 100 µl de GVB ++, ii) 100% de control de lisis → 100 µl de NP-40 al 1%, iii) 20% de control de suero→ 100 µl de 20% control de suero (0% de control de Ab). Pozos de blanco: i) 20% de blanco de suero → 100 µl 20% de suero, ii) blanco de GVB ++ → 100 µl deGVB ++, iii) blanco de NP-40 → 100 µl 0,1% de NP-40.

Se añadieron 2,5x10^6 (30 µl) de chRBC sensibilizados /pozo a toda la muestra y a los pozos de control. Para los pozos de blanco se les añadió PBS en vez de células. S incubó la placa del ensayo durante 30 minutos a 37 °C, se centrifugó (2.000 rpm, 5 min) y se transfirieron 85 µl del sobrenadante a una nueva placa de 96 pozos de fondo plano. Se centrifugó la nueva placa (2.000 rpm, 3min) para deshacerse de cualquier burbuja. Se midió la liberación de hemoglobina mediante lectura de la absorbancia a 415 nm. Se calculó el porcentaje de hemólisis con respecto a los pozos de control y de blanco utilizando los siguientes algoritmos de cálculo:

$$\% \text{ de hemólisis} = 100 \times \frac{DO_{muestra} - DO_{control\ negativo}}{DO_{control\ positivo} - DO_{control\ negativo}}$$

donde

$$DO_{muestra} = [DO_{muestra}\ promedio] - [DO_{20\%\ blanco\ de\ suero}\ promedio]$$

$$DO_{control\ negativo} = [DO_{0\%\ de\ lisis}\ promedio] - [DO_{blanco\ de\ GBB++}\ promedio]$$

$$DO_{control\ positivo} = [DO_{100\%\ de\ lisis}\ promedio] - [DO_{blanco\ de\ NP\text{-}40}\ promedio]$$

Usando este procedimiento, se pueden identificar los anticuerpos anti-C5 humana que eran capaces de inhibir la lisis de glóbulos rojos. Para seleccionar la reactividad cruzada para C5 de cinomólogo, se realizó la ruta clásica utilizando 5% de suero de cinomólogo.

2. Ruta alternativa

Los ensayos hemolíticos sometidos a la ruta alternativa se realizaron de una manera similar a la ruta clásica de ensayos hemolíticos. En la ruta alternativa se utilizaron glóbulos rojos de conejo y no hubo necesidad de sensibilizar a las células. Los glóbulos rojos de conejo son diferentes de los glóbulos rojos de pollo ya que son sensibles a la lisis causada por la ruta alternativa del complemento.

El regulador de trabajo fue GVB ++ suplementado con EGTA 10 mM y Mg++ 5 mM, ya que la C5 convertasa de la ruta alternativa depende de Mg ++ y la C5 convertasa de la ruta clásica depende de Ca++.

Los ensayos hemolíticas de la ruta alternativa se corrieron con: i) 20% de suero humano, ii) C5 humana 100 pM añadida a 20% de suero agotado en C5 humana, iii) 0,025% de suero de cinomólogo añadido a 20% de suero de agotado en C5 humana, iv) C5 de cinomólogo 100 pM añadida a 20% de suero agotado en C5 humana, v) 10% de suero de cinomólogo. Estos configuraciones se usaron para seleccionar los anticuerpos con alta afinidad para las proteínas C5 humanas y de cinomólogo que fueron capaces de inhibir muy eficientemente la lisis de glóbulos rojos inducida por la ruta alternativa del complemento.

3. Ensayos hemolíticos con Fab progenitores

Se utilizaron ensayos hemolíticos como ensayos biofuncionales básicos para evaluar la capacidad de mAb anti-C5 humana para bloquear la lisis mediada por el complemento de los glóbulos rojos. La C5 convertasa escinde C5 en un péptido C5a y un fragmento C5b, que se incorpora posteriormente en el complejo de ataque de la membrana (CAM), que conduce a la lisis celular. La C5 convertasa de la ruta clásica, formada por un complejo C3bC4bC2a tiene una estructura diferente que la C5 convertasa de la ruta alternativa que está formada por un complejo C3bC3bBb. Los anticuerpos generados por HuCAL Gold® deben ser inhibidores tanto en la ruta clásica como alternativa, pero enfocada en la ruta alternativa debido principalmente a que la ruta alternativa (Factor H, factor B y los genes relacionados con el factor H) está implicada en AMD.

Los ensayos de la rutas clásica y alternativa se realizaron con 20% de suero humano (C5 ~ 80 nM). Para aumentar la sensibilidad de los ensayos de la ruta alternativa, se desarrollaron nuevos formatos de ensayo. Se añadieron C5 humana purificada 10 – 100 pM o 0,025% de suero cinomólogo (C5 de cinomólogo aprox.100 pM) se añadieron a suero agotado en C5 humana (pero que contenía todos los otros componentes del suero y del complemento).

La Figura 2 muestra que se puede observar una hemólisis considerable entre C5 humana purificada 10 y 100 pM añadida al suero agotado en C5 humana. Se añadió suero de cinomólogo en C5 humana para analizar la reactividad cruzada.

La Figura 3 muestra que 0,025% de suero de cinomólogo (C5 ~ 100 pM) añadido al suero agotado en C5 humana restaura la actividad hemolítica.

Ruta clásica

Se hizo una primera selección de Fab en la ruta clásica (20% de suero humano). Aproximadamente la mitad de los 61 Fab progenitores purificados eran inhibidores entre débiles hasta fuertes de la ruta clásica. Los valores de IC_{50} de los mejores Fab inhibidores estaban entre 35 y 900 nM.

Se hicieron ensayos que mostraron resultados congruentes (como se muestra en la Fig. 4). Se calculó el % de hemólisis con respecto a los pozos de control y del blanco. Se comparó la inhibición de Fab de la lisis comparó con la lisis máxima causada por 20% de suero humano (= 100%). Se usó un Fab humano irrelevante (enlazador de lisozima de huevo blanco de gallina MOR03207) como control negativo y anticuerpo monoclonal IgG anti-C5 humana (Quidel) como control positivo. La FIG. 4 muestra un ejemplo con los mejores Fab inhibidor.

Ruta Alternativa

Los Fab que mostraron actividad inhibidora en la ruta clásica fueron evaluados adicionalmente en la ruta alternativa. Se corrieron ensayos hemolíticas con C5 humana purificada 100 pM o 0,025% de suero de cinomólogo añadido al suero agotado en C5 humana. Los valores de IC_{50} para los ensayos alternativos humanos estaban entre 0,1 y 90 nM (ejemplos de ensayos con los Fab más relevantes se muestran en la FIG. 5).

El control positivo de la ruta clásica (anticuerpo anti-C5 humana, Quidel) no fue inhibitorio en la ruta alternativa. Por lo tanto, se usó un anticuerpo antifactor P del complemento (Quidel) como control positivo. Como se muestra en la Figura 5, MOR07086 tenía la mejor actividad inhibidora y los datos NVS revelaron una mejor potencia que para el anticuerpo de referencia 5G1.1.

Para analizar la reactividad cruzada de cinomólogo, se realizaron ensayos hemolíticos de la ruta alternativa con 0,025% de suero de cinomólogo añadido al suero agotado en C5 humana. No fue posible una comparación con 5G1.1, ya que 5G1.1 no reconoce a C5 de cinomólogo. Se usó el anticuerpo anti-Factor P como control positivo. Resultados del ensayo revelaron valores de IC_{50} entre 0,1 y 400 nM para los mejores Fab inhibidores. Nuevamente, MOR07086 mostró la mejor potencia (mostrada en FIG. 6).

Se observó una actividad inhibidora consistente de los Fab tanto en la ruta clásica como en la ruta alternativa. La Tabla 11 a continuación resume los resultados de los ensayos hemolíticos para los 22 Fab más relevantes. Para tener una comparación más confiable entre los diferentes experimentos, se normalizó la lisis causada por el 20% de suero humano hasta 100%.

Tabla 11. Resumen de los ensayos hemolíticos con los Fab más relevantes

	IC50 de MOR [nM]			NVS IC50 de NVS [nM]		
MOR No.	Ruta clásica [humana] normalizada	Ruta alternativa (C5 0,1 nM) [humana] normalizada	Ruta alternativa (0,025% de suero de cinomólogo) [cinomólogo] normalizada	Ruta clásica [humana] normalizada	Ruta alternativa (C5 0,1 nM) [humana] normalizada	Ruta alternativa (0,025% de suero de cinomólogo) [cinomólogo] normalizada
6525	190	15	11	185	7	5
6756	320	80	400	225	70	2500
6757	500	90	30	305	130	25
6763	250	45	110	195	20	360
6764	n.t.	50	n.t.	n.t	25	30% inh
6776	>4000	40		n.t.	20*	50% inh
6952	90	20	>1000	110	15	200
6961	100	25	600	85	15	30
7081	180	5	40% inh	170	3	10
7082	70	2.5	1	90	1	1
7083	100	30	300	140	10	5
7084	120	10	1.2	160	5	1.5
7086	35	0.2/0.2	0.2/0.4	85	0.1	0.1
7087	>4000	50	100	775	10	1
7088	110	15	230	130	5	15
	IC50 de MOR [nM]			NVS IC50 de NVS [nM]		
MOR No.	Ruta clásica [humana]	Ruta alternativa (C5 0,1 nM) [humana]	Ruta alternativa (0,025% de suero de cinomólogo)	Ruta clásica [humana]	Ruta alternativa (C5 0,1 nM) [humana]	Ruta alternativa (0,025% de suero de cinomólogo)

	normalizada	normalizada	[cinomólogo] normalizada	normalizada	normalizada	[cinomólogo] normalizada
7089	150	75	900	250	20	50
7090	105	20	10	120	10	1
7091	82	7	40	110	3	4
7092	100	1	1.5	90	0.5	1.5
7093	>4000	7	190	230	5	15
7094				770	40	190
7095*	120*	C5**	1.3**	n.t.		
*no tan pura como MH **como pMx9_FS						

4. Ensayos hemolíticos con Fab maduros

Ruta clásica

(1) Ruta clásica utilizando suero humano al 20%

Los Fab maduros se probaron en la ruta clásica con suero humano al 20%. Los derivados de MOR07086, 7091, 7092 y 7093 mostraron la más alta potencia (valores de IC_{50} en el intervalo bajo de nM). Los descendientes de MOR07091, 7092 y 7093, mostraron una potencia fuertemente mejorada. La Figura 7 muestra ejemplos de ensayos hemolíticos con los derivados de MOR07086, 7091, 7092 y 7093.

(2) Ruta clásica utilizando suero de cinomólogo al 5%

También se corrieron ensayos de la ruta del complemento en presencia de suero de cinomólogo al 5% con el objeto de probar la reactividad cruzada. Los derivados de MOR07086, 7091, 7092 y 7093 pudieron inhibir muy efectivamente la lisis de los glóbulos rojos. El control negativo, MOR03207 (anti-Fab de lisozima), no tuvo impacto en la ruta del complemento. Los resultados de estos ensayos se muestran en la Figura 8.

Ruta alternativa

(1) Ruta alternativa utilizando C5 humana 100 pM

Los Fab maduros se probaron en el ensayo hemolítico de la ruta alternativa con C5 humana 100 pM. Algunos derivados de MOR06525, 6757, 6763, y 7087, mostraron una potencia mejorada comparada con sus progenitores. Los Fab derivados de MOR07086, 7091, 7092, 7093, y 7094, mostraron la más alta potencia (valores IC_{50} en el intervalo bajo de nM). Los descendientes de MOR07091, 7092, 7093, y 7094 mostraron una potencia altamente mejorada, muchos de los cuales son más potentes que el anticuerpo de referencia 5G1.1. La Figura 9 muestra los ejemplos de los resultados del ensayo hemolítico para los Fab madurados en afinidad, y 5G1.1.

(2) Ruta alternativa utilizado suero humano al 20%

Los Fab maduros se probaron en el ensayo hemolítico de la ruta alternativa, con suero humano al 20%. Los Fab derivados de MOR07086, 7091, 7092 y 7093, mostraron la mejor actividad inhibidora. Muchos de estos Fab tuvieron una mejor actividad inhibidora que 5G1.1. La Figura 10 muestra ejemplos de los resultados del ensayo hemolítico para los Fab madurados en afinidad, y el anticuerpo de referencia 5G1.1.

(3) Ruta alternativa utilizando C5 de cinomólogo 100 pM.

Los Fab maduros se probaron en el ensayo hemolítico de la ruta alternativa, utilizando C5 de cinomólogo 100 pM agregada al suero agotado en C5 humana al 20%. Los Fab derivados de MOR07091, 7092 y 7093 mostraron la mejor actividad inhibidora; 5G1.1 no reacciona en forma cruzada con la C5 de cinomólogo. La Figura 11 muestra los ejemplos de los resultados del ensayo hemolítico para los Fab madurados en afinidad.

5. Ensayos hemolíticos con las IgG de la línea germinal (formato de lgG1AA humana).

Ruta clásica

(1) Ruta clásica utilizando suero humano al 20%

Los ensayos de la ruta clásica que utiliza suero humano al 20% se corrieron en MOR. Los valores de IC_{50} de la IgGAA humana de la línea germinal final - MOR08109, 8110, 8113, 8114 fueron mejores o similares a la lgG 5G1.1 de referencia (véase la Figura 12).

(2) Ruta clásica utilizando suero de cinomólogo al 5%

Una comparación con 5G1.1 en la ruta clásica utilizando suero de cinomólogo al 5% no fue aplicable, debido a que este anticuerpo de referencia no reconoce la C5 de cinomólogo. Las lgG de la línea germinal final pudieron inhibir completamente la lisis de los glóbulos rojos inducida por el suero de cinomólogo, excepto MOR08111. Los datos se muestran en la Figura 13.

Ruta alternativa

(1) Ruta alternativa utilizando C5 humana 100 pM.

Las lgG de la línea germinal se probaron en el ensayo hemolítico de la ruta alternativa, utilizando la C5 humana 100 pM. Todos los anticuerpos mostraron una potente actividad inhibidora, con valores de IC_{50} entre 28 y 128 pM (con la excepción de MOR08111, véase la Figura 14), todos fueron iguales o mejores a 5G1.1. La Figura 14 muestra ejemplos de los resultados del ensayo hemolítico para las lgG.

(2) Ruta alternativa utilizando suero humano al 20% y ELISA de generación de C5a

Las lgG de la línea germinal también se probaron en el ensayo hemolítico de la ruta alternativa con suero humano al 20%. La mayoría de los anticuerpos probados lograron una inhibición completa con valores de IC_{50} inferiores a 80 nM. El anticuerpo de referencia 5G1.1 no inhibe completamente la hemólisis en este ensayo. La Figura 15 muestra ejemplos de los resultados del ensayo hemolítico para las lgG. La inhibición de la generación de C5a por parte de las lgG finales fue similar a la 5G1.1 (valores de IC_{50} en el intervalo bajo de nM).

(3) Ruta alternativa utilizando C5 de cinomólogo 100 pM.

Los ensayos hemolíticos de la ruta alternativa en suero agotado en C5 humana al 20% se reconstituyeron con C5 de cinomólogo 100 pM. La potencia de los candidatos finales de la línea germinal mutada contra la C5 de cinomólogo estuvo dentro de cinco veces aquélla para la C5 humana (valores de IC_{50} en el intervalo bajo de pM).

(4) Ruta alternativa utilizando suero de cinomólogo al 10%.

En los ensayos hemolíticos de la ruta alternativa utilizando suero de cinomólogo al 10% ([C5] aprox. 40 nM), la potencia de los candidatos de línea germinal mutada fue similar a la potencia en suero humano (el criterio de éxito fue tener una potencia no mayor de cinco veces más débil que para el ensayo funcional utilizando C5 humana).

Ejemplo 9: ELISA de generación de C5a.

Se desarrolló el ELISA de C5a-des-Arg para medir la generación de C5a durante la hemólisis, con el fin de confirmar que los anticuerpos que eran inhibidores en el ensayo hemolítico, también inhibieran la escisión de C5 en C5a y C5b.

Se recubrió una placa Maxisorp con 100 µl/pozo de anti-C5a-des-Arg humana de ratón (US Biologics) a 1 µg/ml, en regulador de recubrimiento (bicarbonato, pH 9,5 - 9,8), y se incubó durante la noche a 4°C. Después de lavar tres veces con PBST, la placa se bloqueo con 300 µl /pozo de diluyente (Synblock, AbD Serotec) durante 2 horas a temperatura ambiente. Después de aspirar la solución de bloqueo, se incubaron 100 µl de muestras o de estándares diluidos con diluyente, durante 1 hora, a temperatura ambiente. Se prepararon los estándares como sigue: se inició con 20 ng/ml de estándar (rC5a-des-Arg), y se prepararon diluciones en serie de 1:4 para una curva de 7 puntos.

Las muestras de los ensayos hemolíticos se diluyeron 1:5 en diluyente (los sobrenadantes del ensayo hemolítico se deben almacenar a -80°C hasta que se utilicen en el ELISA de C5a). Entre tanto, se lavó la placa tres veces con PBST. Se agregaron 100 µl /pozo de 0,4 µg/ml de anticuerpo de detección (biotina-anti-C5a humana de cabra, R&D Systems) diluidos en el diluyente, y después de 1 hora de incubación a temperatura ambiente, se agregaron 100 µl /pozo de Strep-HRP (poli-HRP estreptavidina) diluidos 1:5000 en diluyente HRP (diluyente poli-HRP) durante 30 minutos. Después de lavar cuatro veces con PBST, se agregaron 100 µl /pozo de Sustrato TMB (solución de sustrato Ultra TMB) durante 5 a 10 minutos. La reacción se detuvo con 50 µl /pozo de solución de detención (H_2SO_4 2 N). Se leyó la absorbancia (A450 - A570) y se analizaron los datos utilizando SoftMax Pro.

Los Fab maduros se probaron para la generación de C5a durante la hemólisis, con el fin de confirmar que la actividad inhibidora se debía al bloqueo de la disociación de C5 en C5a y C5b. Los sobrenadantes de los ensayos hemolíticos en suero humano al 20% se utilizaron para cuantificar la formación de C5a.

Todos los Fab probados bajaron los niveles de C5a hasta la línea base. La Figura 16 muestra ejemplos de los resultados del ELISA de C5a.

Ejemplo 10: ELISA de especificidad sobre C3, C4, C5 humanas, y C5 de cinomólogo.

Todos los Fab purificados se analizaron en un ELISA en solución (el método se describió anteriormente), para enlazamiento a C3, C4, y C5 humanas. Los Fab se incubaron con el antígeno biotinilado sobre una placa NeutrAvidin, y se detectaron a través de la etiqueta de histidina.

Se observó un mejor enlazamiento para casi todos los Fab maduros, comparado con sus progenitores respectivos. No se detectó ningún enlazamiento con los contra objetivos de C4 y C3 humanas hasta Fab 100 nM. Estos resultados impactan los criterios de éxito para la especificidad: el enlazamiento con C5 humana y de cinomólogo, y ningún enlazamiento con las proteínas C3 y C4 humanas del complemento. Los ejemplos para los derivados del Fab progenitor MOR07091 se muestran en la Figura 17.

Ejemplo 11: Ensayos de estabilidad en suero.

Se determinó la actividad de enlazamiento retenida con C5 humana en un ensayo de enlazamiento, en suero humano al 50%, de los anticuerpos de enlazamiento de C5, como se describe a continuación.

Los anticuerpos (formato Fab) se incubaron hasta por 8 horas a 37°C con suero agotado en C5 humana al 100%, o con PBST/BSA al 0,5% (control positivo). Se utilizaron los pozos de una placa de polipropileno bloqueada para la incubación, con el fin de asegurar que no hubiera enlazamiento de los anticuerpos a la superficie durante el largo tiempo de incubación. Las muestras se recolectaron en diferentes momentos, y se almacenaron a -20°C.

Las muestras se probaron en un ELISA en solución sobre placas NeutrAvidin para verificar la capacidad de enlazamiento con C5 humana. A las placas NeutrAvidin, que se bloquearon durante la noche con el ChemiBlocker-PBST 1x, se les agregó 20 µl de diluciones en serie de las diferentes muestras recolectadas. La primera dilución de las muestras fue de 1:2 (concentración final en suero del 50%), seguido por etapas de dilución 1:3. Después de 1 hora de incubación, se lavó la placa tres veces con PBST, y se aplicaron 20 µl de C5 humana biotinilada hasta una concentración de 2,5 µg/ml. Después de 1 hora, se lavó la placa nuevamente cinco veces con PBST (Tween al 0,05%), y se agregó el anticuerpo de detección anti-HIS6-POD para los Fab.

La fluorescencia del sustrato (Quanta Blue o AttoPhos) se midió después de 5 a 10 minutos, y se calculó la actividad de enlazamiento retenida, comparado con la señal máxima respectiva (anticuerpo incubado con PBST/BSA al 0,5%).

Uno de los criterios “obligados” para los anticuerpos de enlazamiento de C5 es retener del 75 al 80% de actividad de enlazamiento en suero humano i) en un ensayo funcional en suero al 10%, y ii) en un ensayo de enlazamiento en suero al 50%. Debido a que los ensayos hemolíticos se corrieron en presencia de suero al 20%, solamente fue necesario mostrar el enlazamiento retenido en un ensayo de enlazamiento en suero al 50%.

Por lo tanto, los Fab finales maduros se incubaron con suero agotado en C5 humana al 100% a 37°C durante 8 horas. Las muestras se recolectaron en diferentes momentos, y se probaron para determinar el enlazamiento con C5 humana en un ELISA en solución. Las muestras de Fab + suero utilizadas para el ELISA se diluyeron hasta una concentración de suero al 50% + Fab 10 nM.

La Figura 18 ilustra los resultados de los anticuerpos finales de enlazamiento de C5 en el formato Fab. Se retuvo del 70 al 93% de la actividad de enlazamiento después de un tiempo de incubación de 8 horas a 37°C en suero al 50%, comparado con la incubación en PBS.

Ejemplo 12: Caracterización mediante colocación del epítopo

Este procedimiento se utilizó para agrupar los Fab anti-C5 humana en diferentes compartimientos del epítopo que se enlazan al mismo epítopo o a un epítopo de superposición de la proteína C5.

Se probó la competición de cada anticuerpo anti-C5 humana biotinilado con cada anticuerpo anti-C5 humana no marcado en un exceso de 100 veces en un ELISA (modo de captura). Se comparó con la señal más alta de cada anticuerpo (Fab biotinilado sin competición).

La C5 humana se capturó por medio de una IgG anti-C5 humana policlonal (US Biological), que se recubrió previamente durante la noche a 4°C sobre placas Maxisorp negras de 384 pozos. Al día siguiente, la placa se lavó dos veces con PBST, y se bloqueó durante 2 horas con BSA - PBST al 3%. Después de lavar tres veces con PBST, se agregaron 20 µl de C5 humana, y se incubó durante 2 horas a temperatura ambiente. La placa se lavó tres veces con PBST antes de agregar los Fab.

Se agregaron 20 µl de Fab no marcado (200 µg/ml ó 400 µg/ml) (exceso de 100 veces) a los pozos de una placa Maxisorp, y posteriormente se agregaron 20 ng/ml o 40 ng/ml del Fab biotinilado. Los Fab biotinilados y no marcados se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente. La placa se lavó tres veces con PBST, y se agregó Strep-AP Zymax Estreptavidina-Fosfatasa Alcalina, ZYMED, Código: 43-8322, Lote: 50799648, para la detección del Fab biotinilado que se enlaza a través de C5 a las placas. Se agregó el sustrato AttoPhos (Roche) a las placas, y se leyó la fluorescencia después de 5 a 10 minutos.

Fab progenitores

Se capturó C5 (a través de un anticuerpo policlonal), y se aplicó FabY no marcado en exceso al FabX biotinilado. Se detectó el enlazamiento de FabX biotinilado con C5 humana. Se pudieron definir seis grupos de Fab: Grupo 1: MOR06952, 6961; Grupo 2: MOR06525, 6756, 6757, 6763; Grupo 3: MOR07087; Grupo 4: MOR06764, 6776, 7081; Grupo 5: MOR07089; Grupo 6: MOR07082, 7083, 7084, 7086, 7088, 7090, 7091, 7092, 7093, 7095.

Los Fab también se dividieron en diferentes grupos de enlazamiento del epítopo utilizando un método diferente: se inmovilizó FabX, luego se añadió FabY previamente incubado con C5 biotinilada. Se pudieron definir los siguientes grupos de Fab: Grupo 1: MOR06952, 6961; Grupo 2: MOR06525, 6757, 7083; Grupo 3: MOR07087; Grupo 4: MOR06763; Grupo 5: MOR07081; Grupo 6: MOR07082, 7083, 7084, 7086, 7088, 7091, 7092, 7093 (7089 compite con 7084). Se sacó la conclusión de que, utilizando dos métodos diferentes, se podían obtener resultados similares.

Fab madurados

Con el objeto de completar la caracterización de Fab, se midió la competición de Fab biotinilado con Fab no marcado (aplicado en un exceso de 100 veces) en un ELISA en solución. Los resultados se compararon con la señal más alta (Fab biotinilado sin competición).

Como se muestra en la Figura 19, los Fab biotinilados compiten con los Fab no marcados idénticos, y todos los Fab compiten por el enlazamiento con el mismo epítopo o con un epítopo de superposición. Estos resultados se correlacionan con los datos de colocación del epítopo para los Fab progenitores.

Ejemplo 13: Selección de C5 alfa versus enlazadores de cadena beta, y ensayos de competición

Se llevaron a cabo dos experimentos de ELISA y ensayos hemolíticos para probar si un Fab era un enlazador de cadena alfa o beta como se describe a continuación.

En el primer experimento, Se colocó Fab sobre una placa, y se añadió C5 purificada o sobrenadante de la preparación de C5 quimérica (cadena alfa humana, cadena beta de ratón). Como una siguiente etapa, se aplicó 5G1.1, y se hizo la detección a través de un anticuerpo anti-IgG humano.

En un segundo experimento, se colocó 5G1.1 sobre una placa, se agregó C5 purificada o el sobrenadante de la preparación de la C5 quimérica (cadena alfa humana, cadena beta de ratón), luego Fab, que se detectó con un anticuerpo anti-Myc.

IgG 5G1.1 de referencia reconoce la cadena alfa, y se utilizó para determinar si los Fab generados por MorhpSys compiten con 5G1.1 por el enlazamiento. En los ensayos hemolíticos, se añadió sobrenadante de la preparación de C5 quimérica al suero agotado en C5 humana, y se analizaron los Fab para determinar la inhibición de la hemólisis.

Fab progenitores

La Figura 20 muestra los resultados de un experimento de ELISA, donde se colocaron los Fab sobre una placa, se añadió C5 o sobrenadante de una preparación de C5 quimérica (cadena alfa humana y, cadena beta de ratón), luego 5G1.1. La Figura 21 muestra los resultados de un experimento de ELISA, donde se capturaron C5 purificada y sobrenadante de C5 quimérica a través de 5G1.1.

MOR06525, 6756, 6763 eran enlazadores de cadena beta (se enlazan a C5 pero no a C5 quimérica). La mayor parte de los Fab MOR07OXX (derivados a partir de los paneos en solución) son enlazadores de cadena alfa (se enlazan a C5 y a C5 quimérica). MOR06952 y 6961 compiten con 5G1.1, de tal manera que son negativos tanto para C5 como para C5 quimérica, y por lo tanto, son más probablemente enlazadores de cadena alfa como 5G1.1. MOR06757 se comporta como MOR06952 y 6961, es decir, probablemente es un enlazador de cadena alfa. Sin embargo, MOR06757 no inhibe la hemólisis del sobrenadante de C5 quimérica esparcido en el suero agotado en C5, mientras que todos los otros enlazadores de cadena alfa si lo hacen (véase la Figura 22).

En un ensayo hemolítico, se añadió sobrenadante de la preparación de C5 quimérica al suero agotado en C5 humana, y se analizaron los Fab para determinar la inhibición de la hemólisis. MOR06525, 6756, 6757 y 6763 no inhibieron la hemólisis con C5 quimérica, y por lo tanto, podrían ser enlazadores de cadena beta. MOR06952, 6961, 7081, 7082, 7083, 7084, 7086, 7087, 7088, 7089, 7090, 7091, 7092, 7093, 7094, 7095 inhibieron la hemólisis, y por lo tanto, podrían ser enlazadores de cadena alfa.

Ejemplo 14: Resistencia a la proteólisis.

Para investigar la rigidez estructural de los Fab, se realizó la prueba de resistencia de los Fab a la proteólisis mediante termolisina (proteasa bacteriana de termolisina, Calbiochem). Se incubó Fab con termolisina (Fab: termolisina = 3:1 (p/p), volumen de reacción de 8 µL), ya sea a 37°C, o a 55°C (la actividad de la termolisina es óptima a 55°C). Se detuvo reacción mediante la adición de 4 µL de EDTA 0,5 M y 4 µL de regulador para la muestra de LDS 4x (Invitrogen), y las muestras detenidas se corrieron sobre SDS-PAGE al 4 - 12% en condiciones no reductoras. La proteólisis de los Fab se analizó mediante el monitoreo de la desaparición de las bandas de Fab que se visualizaron mediante teñido con Coomassie.

Fab progenitores

Los Fab progenitores se probaron para determinar su resistencia a la proteólisis de termolisina a 37°C y a 55°C. Se utilizó el Fab de un anticuerpo IL-1β humanizado como control. La mayoría de los Fab probados fueron resistentes a la degradación por termólisis a 37°C hasta durante 90 minutos. Para diferenciar adicionalmente la rigidez estructural de los Fab, se realizó la proteólisis a una temperatura más alta de 55°C. Muchos de los Fab analizados se degradaron rápidamente a 55°C (más del 90% de Fab se degradó en el lapso de 30 minutos), mientras que algunos Fab todavía fueron resistentes a la proteólisis después de 90 minutos (por ejemplo, el 7094). Se sugirió que los Fab resistentes tenían una estructura más rígida, de tal manera que podrían mostrar mejores propiedades farmacocinéticas *in vivo*. Los resultados de estos experimentos se muestran en la Figura 23 y en la Figura 24.

Fab maduros

Se probaron los Fab con la más alta potencia en los ensayos hemolíticos para determinar su sensibilidad a la termolisina a 37°C y a 55°C. En la Figura 25 y en la Figura 26, se muestran los experimentos con derivados de MOR07086, 7091, 7092 y 7093.

Los resultados de estas pruebas revelaron que los derivados de los MOR07091, 7092 y 7093 progenitores, eran menos sensibles a la proteólisis, mientras que los derivados de MOR07086 eran más sensibles a la proteólisis.

Ejemplo 15: Ensayo de deposición del CAM.

Debido a que la cascada del complemento terminal finaliza con la formación del CAM, la inhibición de la formación del CAM fue un indicio adicional para la capacidad del anticuerpo de bloquear la cascada del complemento. Lo lógico era tener una configuración adicional independiente de las células y del comportamiento de las células.

Zymosan (Sigma), que es un carbohidrato insoluble de la pared celular de la levadura, usado especialmente en el inmunoensayo de la ruta alternativa, se colocó para activar la ruta alternativa, y se colocó IgM (Sigma) para activar la ruta clásica para la determinación de la deposición del CAM (complejo de ataque de la membrana). Los Fab se incubaron previamente con suero humano (6% para la RA, 2% para la RC), y se agregaron a la placa. Se calculó el porcentaje (%) de inhibición de la deposición del CAM para cada muestra con relación a la línea base (suero humano tratado con EDTA) y con el control positivo (suero humano), y se utilizó para generar la curva de IC_{50} con XLFit.

Fab progenitores

Se utilizaron los Fab progenitores en diferentes concentraciones, y se determinó la máxima inhibición (si es aplicable, también los valores de IC_{50}) (ejemplo mostrado en la Figura 27). La mayoría de los Fab inhibieron completamente la deposición del CAM, indicando el bloqueo de la escisión de C5. La potencia y clasificación de los Fab fueron similares a los datos de los ensayos hemolíticos.

Listado de secuencias

<110> Novartis AG

<120> Composiciones y métodos para anticuerpos dirigidos a la proteína C5 del complemento

<130> 52633-US-P

<140> 61/086.355

<141> 2008-08-C5

<160> 297

<170> PatentIn versión 3.3

<210> 1

<211> 5

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 1

```
Ser Tyr Ala Ile Ser
1               5
```

<210> 2

<211> 17

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 2

```
Gly Ile Gly Pro Phe Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1               5                   10                  15

Gly
```

<210> 3

<211> 7

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 3

Asp Thr Pro Tyr Phe Asp Tyr
1 5

<210> 4

<211> 11

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 4

Ser Gly Asp Ser Ile Pro Asn Tyr Tyr Val Tyr
1 5 10

<210> 5

<211> 7

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 5

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 6

<211> 11

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 6

Gln Ser Phe Asp Ser Ser Leu Asn Ala Glu Val
1 5 10

<210> 7

<211> 116

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 7

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

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

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

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

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

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

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

Thr Val Ser Ser

        115
```

<210> 8

<211> 108

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 8

```
Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Leu Ser Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
1               5                   10                  15

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

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

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Ala Gln Ala Gly
65                  70                  75                  80

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

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

<210> 9

<211> 446

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 9

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

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

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

Gly Gly Ile Gly Pro Phe Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60
```

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

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

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

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
    130                 135                 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145                 150                 155                 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
                165                 170                 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
            180                 185                 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
        195                 200                 205

Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe
225                 230                 235                 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
                245                 250                 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
            260                 265                 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
        275                 280                 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
    290                 295                 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
```

```
305                 310                 315                 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
                325                 330                 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
            340                 345                 350

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
        355                 360                 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
    370                 375                 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385                 390                 395                 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
                405                 410                 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
            420                 425                 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        435                 440                 445
```

<210> 10

<211> 214

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 10

```
Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Leu Ser Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
1               5                   10                  15

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

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

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Ala Gln Ala Gly
65                  70                  75                  80
```

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

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

Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln
        115                 120                 125

Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly
    130                 135                 140

Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly
145                 150                 155                 160

Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
                165                 170                 175

Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser
            180                 185                 190

Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val
        195                 200                 205

Ala Pro Thr Glu Cys Ser
    210
```

<210> 11

<211> 348

<212> ADN

<213> homo sapiens

<400> 11

```
gaggtgcaat tggttcagtc tggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcagcag cgtgaaagtg     60

agctgcaaag cctccggagg cacttttttct tcttatgcca tttcttgggt gcgccaagcc    120

cctgggcagg gtctcgagtg gatgggcggt atcggtccgt tttttggcac tgcgaattac    180

gcgcagaagt ttcagggccg ggtgaccatt accgcggatg aaagcaccag caccgcgtat    240

atggaactga gcagcctgcg tagcgaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtgatact    300

ccttatttttg attattgggg ccaaggcacc ctggtgacgg ttagctca                348
```

<210> 12

<211> 324

<212> ADN

<213> homo sapiens

<400> 12

tcctatgaac tcacacagcc cctgagcgtg agcgtggccc tgggccagac cgcccggatc 60

acctgctccg gcgacagcat ccccaactac tacgtgtact ggtaccagca gaagcccggc 120

caggcccccg tgctggtgat ctacgacgac agcaaccggc ccagcggcat ccccgagcgg 180

ttcagcggca gcaacagcgg caacaccgcc accctgacca tttccagagc acaggcaggc 240

gacgaggccg actactactg ccagagcttc gacagcagcc tgaacgccga ggtgttcggc 300

ggagggacca agttaaccgt ccta 324

<210> 13

<211> 1338

<212> ADN

<213> homo sapiens

<400> 13

```
gaggtgcaat tggttcagtc tggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcagcag cgtgaaagtg     60
agctgcaaag cctccggagg cacttttttct tcttatgcca tttcttgggt gcgccaagcc    120
cctgggcagg gtctcgagtg gatgggcggt atcggtccgt tttttggcac tgcgaattac    180
gcgcagaagt ttcagggccg ggtgaccatt accgcggatg aaagcaccag caccgcgtat    240
atggaactga gcagcctgcg tagcgaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtgatact    300
ccttatttttg attattgggg ccaaggcacc ctggtgacgg ttagctcagc ctccaccaag    360
ggtccatcgg tcttcccccct ggcaccctcc tccaagagca cctctggggg cacagcggcc    420
ctgggctgcc tggtcaagga ctacttcccc gaaccggtga cggtgtcgtg gaactcaggc    480
gccctgacca gcggcgtgca caccttcccg gctgtcctac agtcctcagg actctactcc    540
ctcagcagcg tggtgaccgt gccctccagc agcttgggca cccagaccta catctgcaac    600
gtgaatcaca agcccagcaa caccaaggtg gacaagagag ttgagcccaa atcttgtgac    660
aaaactcaca catgcccacc gtgcccagca cctgaagcag cgggggggacc gtcagtcttc    720
ctcttccccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggaccctga ggtcacatgc     780
gtggtggtgg acgtgagcca cgaagaccct gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc    840
gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagccg cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgg    900
gtggtcagcg tcctcaccgt cctgcaccag gactggctga atggcaagga gtacaagtgc    960
aaggtctcca acaaagccct cccagccccc atcgagaaaa ccatctccaa agccaaaggg   1020
cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg cccccatccc gggaggagat gaccaagaac   1080
caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctatccca gcgacatcgc cgtggagtgg   1140
gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacgc ctcccgtgct ggactccgac   1200
ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac   1260

gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc   1320
tccctgtctc cgggtaaa                                                1338
```

<210> 14

<211> 642

<212> ADN

<213> homo sapiens

<400> 14

```
tcctatgaac tcacacagcc cctgagcgtg agcgtggccc tgggccagac cgcccggatc     60
acctgctccg gcgacagcat ccccaactac tacgtgtact ggtaccagca gaagcccggc    120
caggcccccg tgctggtgat ctacgacgac agcaaccggc ccagcggcat ccccgagcgg    180
ttcagcggca gcaacagcgg caacaccgcc accctgacca tttccagagc acaggcaggc    240
gacgaggccg actactactg ccagagcttc gacagcagcc tgaacgccga ggtgttcggc    300
ggagggacca agttaaccgt cctaggtcag cccaaggctg ccccctcggt cactctgttc    360
ccgccctcct ctgaggagct tcaagccaac aaggccacac tggtgtgtct cataagtgac    420
ttctacccgg gagccgtgac agtggcctgg aaggcagata gcagccccgt caaggcggga    480
gtggagacca ccacaccctc caaacaaagc aacaacaagt acgcggccag cagctatctg    540
agcctgacgc ctgagcagtg gaagtcccac agaagctaca gctgccaggt cacgcatgaa    600
gggagcaccg tggagaagac agtggccctt acagaatgtt ca                       642
```

<210> 15

<211> 1338

<212> ADN

<213> homo sapiens

<400> 15

```
gaggtgcagc tggtgcagag cggagccgag gtgaagaagc ccggtagcag cgtcaaggtg     60
tcctgcaagg ccagcggcgg caccttcagc agctacgcca tcagctgggt gcggcaggcc    120
ccaggccagg gcctggagtg gatgggcggc atcggcccat tcttcggcac cgccaactac    180
gcccagaagt tccagggcag ggtcaccatc accgccgacg agagcaccag caccgcctac    240
atggagctgt ccagcctgag aagcgaggac accgccgtgt actactgcgc cagagacacc    300
ccctacttcg actactgggg ccagggcacc ctggtgaccg tgagcagcgc tagcaccaag    360
ggccccagcg tgttcccccc ggcccccagc agcaagagca cctccggcgg cacagccgcc    420
ctgggctgcc tggtgaagga ctacttcccc gagcccgtga ccgtgtcctg gaacagcgga    480
gccctgacca gcggcgtgca caccttcccc gccgtgctgc agagcagcgg cctgtacagc    540
ctgtccagcg tggtgacagt gcccagcagc agcctgggca cccagaccta catctgcaac    600
```

gtgaaccaca agcccagcaa caccaaggtg gacaagagag tggagcccaa gagctgcgac 660

aagacccaca cctgcccccc ctgcccagcc cccgaagctg caggcggccc ttccgtgttc 720

ctgttccccc ccaagcccaa ggacaccctg atgatcagca ggacccccga ggtgacctgc 780

gtggtggtgg acgtgagcca cgaggaccca gaggtgaagt tcaactggta cgtggacggc 840

gtggaggtgc acaacgccaa gaccaagccc agagaggagc agtacaacag cacctacagg 900

gtggtgtccg tgctgaccgt gctgcaccag gactggctga acggcaaaga atacaagtgc 960

aaggtctcca acaaggccct gcctgccccc atcgaaaaga ccatcagcaa ggccaagggc 1020

cagccacggg agccccaggt gtacaccctg cccccttctc gggaggagat gaccaagaac 1080

caggtgtccc tgacctgtct ggtgaagggc ttctacccca gcgacatcgc cgtggagtgg 1140

gagagcaacg gccagcccga gaacaactac aagaccaccc ccccagtgct ggacagcgac 1200

ggcagcttct tcctgtacag caagctgacc gtggacaaga gcaggtggca gcagggcaac 1260

gtgttcagct gcagcgtgat gcacgaggcc ctgcacaacc actacaccca gaagagcctg 1320

agcctgtcac ccggcaag 1338

<210> 16

<211> 642

<212> ADN

<213> homo sapiens

<400> 16

agctacgagc tgacccagcc cctgagcgtg agcgtggccc tgggccagac cgccaggatc 60

acctgcagcg gcgacagcat ccccaactac tacgtgtact ggtatcagca gaagcccggc 120

caggcccccg tgctggtgat ctacgacgac agcaacaggc ccagcggcat ccccgagagg 180

ttcagcggca gcaacagcgg caacaccgcc accctgacca tcagcagagc ccaggccggc 240

gacgaggccg actactactg ccagagcttc gacagctcac tgaacgccga ggtgttcggc 300

ggagggacca agctgaccgt gctgggccag cctaaggctg cccccagcgt gaccctgttc 360

ccccccagca gcgaggagct gcaggccaac aaggccaccc tggtgtgcct gatcagcgac 420

ttctacccag gcgccgtgac cgtggcctgg aaggccgaca gcagccccgt gaaggccggc 480

gtggagacca ccacccccag caagcagagc aacaacaagt acgccgccag cagctacctg 540

agcctgaccc ccgagcagtg gaagagccac aggtcctaca gctgccaggt gacccacgag 600

ggcagcaccg tggaaaagac cgtggcccca accgagtgca gc 642

<210> 17

<211> 4

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 17

Asn Tyr Ile Ser
1

<210> 18

<211> 17

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 18

Ile Ile Asp Pro Asp Asp Ser Tyr Thr Glu Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 19

<211> 8

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 19

Tyr Glu Tyr Gly Gly Phe Asp Ile
1 5

<210> 20

<211> 11

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 20

Ser Gly Asp Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val His
1 5 10

<210> 21

<211> 7

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 21

Lys Asp Asn Asp Arg Pro Ser
1 5

<210> 22

<211> 9

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 22

Gly Thr Tyr Asp Ile Glu Ser Tyr Val
1 5

<210> 23

<211> 116

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 23

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

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

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

Ile Ile Asp Pro Asp Asp Ser Tyr Thr Glu Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
    50                  55                  60

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

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

Arg Tyr Glu Tyr Gly Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
            100                 105                 110

Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 24

<211> 106

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 24

```
Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1               5                  10                  15

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

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

Lys Asp Asn Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60

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

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Tyr Asp Ile Glu Ser Tyr Val
                85                  90                  95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
            100                 105
```

<210> 25

<211> 446

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 25

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

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

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

Ile Ile Asp Pro Asp Asp Ser Tyr Thr Glu Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
    50                  55                  60

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

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

Arg Tyr Glu Tyr Gly Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
            100                 105                 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
    130                 135                 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
```

145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

```
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
                405                 410                 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
            420                 425                 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        435                 440                 445
```

<210> 26

<211> 212

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 26

```
Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1               5                  10                  15

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

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

Lys Asp Asn Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60

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

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Tyr Asp Ile Glu Ser Tyr Val
                85                  90                  95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ala
            100                 105                 110

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
        115                 120                 125

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
    130                 135                 140

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
145                 150                 155                 160

  Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
                  165                 170                 175

  Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
              180                 185                 190

  Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
          195                 200                 205

  Thr Glu Cys Ser
      210
```

<210> 27

<211> 348

<212> ADN

<213> homo sapiens

<400> 27

gaggtgcaat tggttcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt 60

agctgcaaag gttccggata ttcctttact aattatattt cttgggtgcg ccagatgcct 120

gggaagggtc tcgagtggat gggcattatt gatcctgatg attcttatac tgagtattct 180

ccttcttttc agggtcaggt caccattagc gcggataaaa gcattagcac cgcgtatctt 240

caatggagca gcctgaaagc gagcgatacg gccatgtatt attgcgcgcg ttatgagtat 300

ggtggttttg atatttgggg ccaaggcacc ctggtgacgg ttagctca 348

<210> 28

<211> 318

<212> ADN

<213> homo sapiens

<400> 28

agttacgaac tgacccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgtatc 60

tcgtgtagcg gcgataatat tggtaattct tatgttcatt ggtaccagca gaaacccggg 120

caggcgccag ttcttgtgat ttataaggat aatgatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180

tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240

gacgaagcgg attattattg cggtacttat gatattgagt cttatgtgtt tggcggcggc 300

acgaagttaa ccgtccta 318

<210> 29

<211> 1338

<212> ADN

<213> homo sapiens

<400> 29

```
gaggtgcaat tggttcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt     60

agctgcaaag gttccggata ttcctttact aattatattt cttgggtgcg ccagatgcct    120

gggaagggtc tcgagtggat gggcattatt gatcctgatg attcttatac tgagtattct    180

ccttcttttc agggtcaggt caccattagc gcggataaaa gcattagcac cgcgtatctt    240

caatggagca gcctgaaagc gagcgatacg gccatgtatt attgcgcgcg ttatgagtat    300

ggtggttttg atatttgggg ccaaggcacc ctggtgacgg ttagctcagc ctccaccaag    360

ggtccatcgg tcttcccccc ggcaccctcc tccaagagca cctctggggg cacagcggcc    420

ctgggctgcc tggtcaagga ctacttcccc gaaccggtga cggtgtcgtg gaactcaggc    480

gccctgacca gcggcgtgca caccttcccg gctgtcctac agtcctcagg actctactcc    540

ctcagcagcg tggtgaccgt gccctccagc agcttgggca cccagaccta catctgcaac    600

gtgaatcaca agcccagcaa caccaaggtg gacaagagag ttgagcccaa atcttgtgac    660

aaaactcaca catgcccacc gtgcccagca cctgaagcag cgggggggacc gtcagtcttc    720

ctcttccccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggacccctga ggtcacatgc    780

gtggtggtgg acgtgagcca cgaagaccct gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc    840

gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagccg cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgg    900

gtggtcagcg tcctcaccgt cctgcaccag gactggctga atggcaagga gtacaagtgc    960

aaggtctcca acaaagccct cccagccccc atcgagaaaa ccatctccaa agccaaaggg   1020

cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg cccccatccc gggaggagat gaccaagaac   1080

caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctatccca gcgacatcgc cgtggagtgg   1140

gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacgc ctcccgtgct ggactccgac   1200

ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac   1260

gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc   1320

tccctgtctc cgggtaaa                                                1338
```

<210> 30

<211> 636

<212> ADN

<213> homo sapiens

<400> 30

```
agttacgaac tgacccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgtatc     60
tcgtgtagcg gcgataatat tggtaattct tatgttcatt ggtaccagca gaaacccggg    120
caggcgccag ttcttgtgat ttataaggat aatgatcgtc cctcaggcat cccggaacgc    180
tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa    240
gacgaagcgg attattattg cggtacttat gatattgagt cttatgtgtt tggcggcggc    300
acgaagttaa ccgtcctagg tcagcccaag gctgcccccc cggtcactct gttcccgccc    360
tcctctgagg agcttcaagc caacaaggcc acactggtgt gtctcataag tgacttctac    420
ccgggagccg tgacagtggc ctggaaggca gatagcagcc ccgtcaaggc gggagtggag    480
accaccacac cctccaaaca aagcaacaac aagtacgcgg ccagcagcta tctgagcctg    540
acgcctgagc agtggaagtc ccacagaagc tacagctgcc aggtcacgca tgaagggagc    600
accgtggaga agacagtggc ccctacagaa tgttca                              636
```

<210> 31

<211> 1338

<212> ADN

<213> homo sapiens

<400> 31

gaggtgcagc tggtgcagag cggagccgag gtgaaaaagc ccggtgagag cctgaagatc 60

agctgcaagg gcagcggcta cagcttcacc aactacatca gctgggtgcg gcagatgccc 120

ggcaagggcc tggagtggat gggcatcatc gaccccgacg acagctacac cgagtacagc 180

cccagcttcc agggccaggt gaccatcagc gccgacaaga gcatcagcac cgcctacctg 240

cagtggagca gcctgaaggc cagcgacacc gccatgtact actgcgccag atacgagtac 300

ggcggcttcg acatctgggg ccagggcacc ctggtgaccg tcagctcagc tagcaccaag 360

ggccccagcg tgttcccccc ggccccccagc agcaagagca cctccggcgg cacagccgcc 420

ctgggctgcc tggtgaagga ctacttcccc gagcccgtga ccgtgtcctg gaacagcgga 480

gccctgacca gcggcgtgca caccttcccc gccgtgctgc agagcagcgg cctgtacagc 540

ctgtccagcg tggtgacagt gcccagcagc agcctgggca cccagaccta catctgcaac 600

gtgaaccaca agcccagcaa caccaaggtg gacaagagag tggagcccaa gagctgcgac 660

aagacccaca cctgcccccc ctgcccagcc cccgaagctg caggcggccc ttccgtgttc 720

ctgttccccc ccaagcccaa ggacaccctg atgatcagca ggaccccga ggtgacctgc 780

gtggtggtgg acgtgagcca cgaggaccca gaggtgaagt tcaactggta cgtggacggc 840

gtggaggtgc acaacgccaa gaccaagccc agagaggagc agtacaacag cacctacagg 900

gtggtgtccg tgctgaccgt gctgcaccag gactggctga acggcaaaga atacaagtgc 960

aaggtctcca acaaggccct gcctgccccc atcgaaaaga ccatcagcaa ggccaagggc 1020

cagccacggg agccccaggt gtacaccctg ccccctctc gggaggagat gaccaagaac 1080

caggtgtccc tgacctgtct ggtgaagggc ttctacccca gcgacatcgc cgtggagtgg 1140

gagagcaacg gccagcccga gaacaactac aagaccaccc ccccagtgct ggacagcgac 1200

ggcagcttct tcctgtacag caagctgacc gtggacaaga gcaggtggca gcagggcaac 1260

gtgttcagct gcagcgtgat gcacgaggcc ctgcacaacc actacaccca gaagagcctg 1320

agcctgtcac ccggcaag 1338

<210> 32

<211> 636

<212> ADN

<213> homo sapiens

<400> 32

```
agctacgagc tgacccagcc ccccagcgtg agcgtggccc caggccagac cgccaggatc     60
agctgcagcg gcgacaacat cggcaacagc tacgtgcact ggtatcagca gaagcccggc    120
caggcccccg tgctggtgat ctacaaggac aacgacaggc ccagcggcat ccccgagagg    180
ttcagcggca gcaactccgg caacaccgcc accctgacca tcagcggcac ccaggccgag    240
gacgaggccg actactactg cggcacctac gacatcgagt catacgtgtt cggcggaggg    300
accaagctga ccgtgctggg ccagcctaag gctgccccca gcgtgaccct gttccccccc    360
agcagcgagg agctgcaggc caacaaggcc accctggtgt gcctgatcag cgacttctac    420
ccaggcgccg tgaccgtggc ctggaaggcc gacagcagcc ccgtgaaggc cggcgtggag    480
accaccaccc ccagcaagca gagcaacaac aagtacgccg ccagcagcta cctgagcctg    540
acccccgagc agtggaagag ccacaggtcc tacagctgcc aggtgaccca cgagggcagc    600
accgtggaaa agaccgtggc cccaaccgag tgcagc                               636
```

<210> 33

<211> 7

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 33

```
Thr Ser Gly Gly Gly Val Ser
1               5
```

<210> 34

<211> 16

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 34

```
Asn Ile Asp Asp Ala Asp Ile Lys Asp Tyr Ser Pro Ser Leu Lys Ser
1               5                   10                  15
```

<210> 35

<211> 7

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 35

Gly Pro Tyr Gly Phe Asp Ser
1 5

<210> 36

<211> 14

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 36

Thr Gly Thr Ser Ser Asp Ile Gly Thr Tyr Asn Tyr Val Ser
1 5 10

<210> 37

<211> 7

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 37

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 38

<211> 9

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 38

Gln Ser Tyr Asp Ser Gln Ser Ile Val
1 5

<210> 39

<211> 117

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 39

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

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

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

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

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 40

<211> 109

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 40

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

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Ile Gly Thr Tyr
            20                  25                  30

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

Met Ile Tyr Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65                  70                  75                  80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Gln
                85                  90                  95

Ser Ile Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
            100                 105
```

<210> 41

<211> 447

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 41

```
Glu Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
```

```
1               5                   10                  15

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

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

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

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
        115                 120                 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
    130                 135                 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145                 150                 155                 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
                165                 170                 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
            180                 185                 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
        195                 200                 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
    210                 215                 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val
225                 230                 235                 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                245                 250                 255
```

```
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
            260                 265                 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
        275                 280                 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
    290                 295                 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305                 310                 315                 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
                325                 330                 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
            340                 345                 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
        355                 360                 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
    370                 375                 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385                 390                 395                 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
                405                 410                 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
            420                 425                 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        435                 440                 445
```

<210> 42

<211> 215

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 42

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

```
Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Ile Gly Thr Tyr
            20                  25                  30

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

Met Ile Tyr Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65                  70                  75                  80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Gln
                85                  90                  95

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

Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu
        115                 120                 125

Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro
    130                 135                 140

Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala
145                 150                 155                 160

Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala
                165                 170                 175

Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg
            180                 185                 190

Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr
        195                 200                 205

Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
    210                 215
```

<210> 43

<211> 351

<212> ADN

<213> homo sapiens

<400> 43

gaggtgacat tgaaagaaag cggcccggcc ctggtgaaac cgacccaaac cctgaccctg 60

acctgtacct ttccggatt tagcctgtct acttctggtg gtggtgtgtc ttggattcgc 120

cagccgcctg ggaaagccct cgagtggctg gctaatattg atgatgctga tattaaggat 180

tattctcctt ctcttaagtc tcgtctgacc attagcaaag atacttcgaa aaatcaggtg 240

gtgctgacta tgaccaacat ggacccggtg gatacggcca cctattattg cgcgcgtggt 300

ccttatggtt ttgattcttg gggccaaggc accctggtga cggttagctc a 351

<210> 44

<211> 327

<212> ADN

<213> homo sapiens

<400> 44

gaaagcgcac tgacccagcc agcttcagtg agcggctcac caggtcagag cattaccatc 60

tcgtgtacgg gtactagcag cgatattggt acttataatt atgtgtcttg gtaccagcag 120

catcccggga aggcgccgaa acttatgatt tatgatgatt ctaatcgtcc ctcaggcgtg 180

agcaaccgtt ttagcggatc caaaagcggc aacaccgcga gcctgaccat tagcggcctg 240

caagcggaag acgaagcgga ttattattgc cagtcttatg attctcagtc tattgtgttt 300

ggcggcggca cgaagttaac cgtccta 327

<210> 45

<211> 1341

<212> ADN

<213> homo sapiens

<400> 45

gaaagcgcac tgacccagcc agcttcagtg agcggctcac caggtcagag cattaccatc 60

tcgtgtacgg gtactagcag cgatattggt acttataatt atgtgtcttg gtaccagcag 120

catcccggga aggcgccgaa acttatgatt tatgatgatt ctaatcgtcc ctcaggcgtg 180

agcaaccgtt ttagcggatc caaaagcggc aacaccgcga gcctgaccat tagcggcctg 240

caagcggaag acgaagcgga ttattattgc cagtcttatg attctcagtc tattgtgttt 300

ggcggcggca cgaagttaac cgtccta 327

gaggtgacat tgaaagaaag cggcccggcc ctggtgaaac cgacccaaac cctgaccctg 60

acctgtacct tttccggatt tagcctgtct acttctggtg gtggtgtgtc ttggattcgc 120

cagccgcctg ggaaagccct cgagtggctg gctaatattg atgatgctga tattaaggat 180

tattctcctt ctcttaagtc tcgtctgacc attagcaaag atacttcgaa aaatcaggtg 240

gtgctgacta tgaccaacat ggacccggtg gatacggcca cctattattg cgcgcgtggt 300

ccttatggtt ttgattcttg gggccaaggc accctggtga cggttagctc agcctccacc 360

aagggtccat cggtcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 420

gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 480

ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 540

tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc 600

aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagcc caaatcttgt 660

gacaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaag cagcgggggg accgtcagtc 720

ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 780

tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 840

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac 900

cgggtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 960

tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1020

gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag 1080

aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1140

tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1200

gacggctcct tcttcctcta cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1260

aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320

ctctccctgt ctccgggtaa a 1341

<210> 46

<211> 645

<212> ADN

<213> homo sapiens

<400> 46

gaaagcgcac tgacccagcc agcttcagtg agcggctcac caggtcagag cattaccatc 60

tcgtgtacgg gtactagcag cgatattggt acttataatt atgtgtcttg gtaccagcag 120

catcccggga aggcgccgaa acttatgatt tatgatgatt ctaatcgtcc ctcaggcgtg 180

agcaaccgtt ttagcggatc caaaagcggc aacaccgcga gcctgaccat tagcggcctg 240

caagcggaag acgaagcgga ttattattgc cagtcttatg attctcagtc tattgtgttt 300

ggcggcggca cgaagttaac cgtcctaggt cagcccaagg ctgcccctc ggtcactctg 360

ttcccgccct cctctgagga gcttcaagcc aacaaggcca cactggtgtg tctcataagt 420

gacttctacc cgggagccgt gacagtggcc tggaaggcag atagcagccc cgtcaaggcg 480

ggagtggaga ccaccacacc ctccaaacaa agcaacaaca agtacgcggc cagcagctat 540

ctgagcctga cgcctgagca gtggaagtcc cacagaagct acagctgcca ggtcacgcat 600

gaagggagca ccgtggagaa gacagtggcc cctacagaat gttca 645

<210> 47

<211> 1341

<212> ADN

<213> homo sapiens

<400> 47

gaggtgaccc tgaaggagag cggcccagcc ctggtgaagc ccacccagac cctgaccctg 60

acttgcacct tcagcggctt cagcctgagc accagcggag ggggcgtgag ctggatcagg 120

cagccccag gtaaggccct ggagtggctg gccaatatcg acgacgccga tatcaaggac 180

tacagcccca gcctgaagag caggctgacc atcagcaagg acaccagcaa gaaccaggtg 240

gtgctgacca tgaccaatat ggaccccgtg gacaccgcca cctactactg cgccagaggc 300

ccctacggct tcgacagctg gggccagggc accctggtga ccgtcagctc agctagcacc 360

aagggcccca gcgtgttccc cctggccccc agcagcaaga gcacctccgg cggcacagcc 420

gccctgggct gcctggtgaa ggactacttc cccgagcccg tgaccgtgtc ctggaacagc 480

ggagccctga ccagcggcgt gcacaccttc cccgccgtgc tgcagagcag cggcctgtac 540

agcctgtcca gcgtggtgac agtgcccagc agcagcctgg gcacccagac ctacatctgc 600

aacgtgaacc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagtggagcc caagagctgc 660

gacaagaccc acacctgccc cccctgccca gccccgaag ctgcaggcgg cccttccgtg 720

ttcctgttcc cccccaagcc caaggacacc ctgatgatca gcaggacccc cgaggtgacc 780

tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaggac ccagaggtga agttcaactg gtacgtggac 840

ggcgtggagg tgcacaacgc caagaccaag cccagagagg agcagtacaa cagcacctac 900

agggtggtgt ccgtgctgac cgtgctgcac caggactggc tgaacggcaa agaatacaag 960

tgcaaggtct ccaacaaggc cctgcctgcc cccatcgaaa agaccatcag caaggccaag 1020

ggccagccac gggagcccca ggtgtacacc ctgccccctt ctcgggagga gatgaccaag 1080

aaccaggtgt ccctgacctg tctggtgaag ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag 1140

tgggagagca acggccagcc cgagaacaac tacaagacca ccccccccagt gctggacagc 1200

gacggcagct tcttcctgta cagcaagctg accgtggaca agagcaggtg gcagcagggc 1260

aacgtgttca gctgcagcgt gatgcacgag gccctgcaca accactacac ccagaagagc 1320

ctgagcctgt cacccggcaa g 1341

<210> 48

<211> 645

<212> ADN

<213> homo sapiens

<400> 48

```
gagagcgccc tgacccagcc cgccagcgtg agcggcagcc caggccagtc tatcacaatc     60
agctgcaccg gcacctccag cgatatcggc acctacaact acgtgagctg gtatcagcag    120
caccccggca aggccccaa gctgatgatc tacgacgaca gcaacaggcc cagcggcgtg    180
agcaacaggt tcagcggcag caagagcggc aacaccgcca gcctgacaat cagcggcctg    240
caggccgagg acgaggccga ctactactgc cagagctacg acagccagtc aatcgtgttc    300
ggcggaggga ccaagctgac cgtgctgggc cagcctaagg ctgccccag cgtgaccctg    360
ttccccccca gcagcgagga gctgcaggcc aacaaggcca ccctggtgtg cctgatcagc    420

gacttctacc caggcgccgt gaccgtggcc tggaaggccg acagcagccc cgtgaaggcc    480
ggcgtggaga ccaccacccc cagcaagcag agcaacaaca agtacgccgc cagcagctac    540
ctgagcctga cccccgagca gtggaagagc cacaggtcct acagctgcca ggtgacccac    600
gagggcagca ccgtggaaaa gaccgtggcc ccaaccgagt gcagc                    645
```

<210> 49

<211> 17

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 49

```
Ile Ile Asp Pro Asp Asp Ser Tyr Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
1               5                  10                  15

Gly
```

<210> 50

<211> 9

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 50

```
Ala Thr Trp Gly Ser Glu Asp Gln Val
1               5
```

<210> 51

<211> 116

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 51

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

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

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

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

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

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

Arg Tyr Glu Tyr Gly Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
            100                 105                 110

Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 52

<211> 106

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 52

```
Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1               5                  10                  15

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

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

Lys Asp Asn Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60

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

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

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
            100                 105
```

<210> 53

<211> 446

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 53

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr
```

```
            20                  25                  30

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

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

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

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

Arg Tyr Glu Tyr Gly Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
            100                 105                 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
    130                 135                 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145                 150                 155                 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
                165                 170                 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
            180                 185                 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
        195                 200                 205

Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe
225                 230                 235                 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
                245                 250                 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
            260                 265                 270
```

```
Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
        275                 280                 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
    290                 295                 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305                 310                 315                 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
                325                 330                 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
            340                 345                 350

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
        355                 360                 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
    370                 375                 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385                 390                 395                 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
                405                 410                 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
            420                 425                 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        435                 440                 445
```

<210> 54

<211> 212

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 54

```
Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1               5                   10                  15

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

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

Lys Asp Asn Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60

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

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

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ala
            100                 105                 110

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
        115                 120                 125

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
    130                 135                 140

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
145                 150                 155                 160

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
                165                 170                 175

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
            180                 185                 190

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
        195                 200                 205

Thr Glu Cys Ser
    210
```

<210> 55

<211> 348

<212> ADN

<213> homo sapiens

<400> 55

gaggtgcaat tggttcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt 60

agctgcaaag gttccggata ttcctttact aattatattt cttgggtgcg ccagatgcct 120

gggaagggtc tcgagtggat gggcattatc gatccggatg atagctatac ccgttattct 180

ccgagctttc agggacaggt gaccattagc gcggataaaa gcattagcac cgcgtatctt 240

caatggagca gcctgaaagc gagcgatacg gccatgtatt attgcgcgcg ttatgagtat 300

ggtggttttg atatttgggg ccaaggcacc ctggtgacgg ttagctca 348

<210> 56

<211> 318

<212> ADN

<213> homo sapiens

<400> 56

agttacgaac tgacccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgtatc 60

tcgtgtagcg gcgataatat tggtaattct tatgttcatt ggtaccagca gaaacccggg 120

caggcgccag ttcttgtgat ttataaggat aatgatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180

tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240

gacgaagcgg attattattg cgctacttgg ggttctgagg atcaggtgtt tggcggcggc 300

acgaagttaa ccgtccta 318

<210> 57

<211> 1338

<212> ADN

<213> homo sapiens

<400> 57

```
gaggtgcaat tggttcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt     60
agctgcaaag gttccggata ttcctttact aattatattt cttgggtgcg ccagatgcct    120
gggaagggtc tcgagtggat gggcattatc gatccggatg atagctatac ccgttattct    180
ccgagctttc agggacaggt gaccattagc gcggataaaa gcattagcac cgcgtatctt    240
caatggagca gcctgaaagc gagcgatacg gccatgtatt attgcgcgcg ttatgagtat    300
ggtggttttg atatttgggg ccaaggcacc ctggtgacgg ttagctcagc ctccaccaag    360
ggtccatcgg tcttcccccc ggcaccctcc tccaagagca cctctggggg cacagcggcc    420
ctgggctgcc tggtcaagga ctacttcccc gaaccggtga cggtgtcgtg gaactcaggc    480
gccctgacca gcggcgtgca caccttcccg gctgtcctac agtcctcagg actctactcc    540
ctcagcagcg tggtgaccgt gccctccagc agcttgggca cccagaccta catctgcaac    600
gtgaatcaca agcccagcaa caccaaggtg gacaagagag ttgagcccaa atcttgtgac    660
aaaactcaca catgcccacc gtgcccagca cctgaagcag cgggggggacc gtcagtcttc    720
ctcttccccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggacccctga ggtcacatgc    780
gtggtggtgg acgtgagcca cgaagaccct gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc    840
gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagccg cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgg    900

gtggtcagcg tcctcaccgt cctgcaccag gactggctga atggcaagga gtacaagtgc    960
aaggtctcca acaaagccct cccagccccc atcgagaaaa ccatctccaa agccaaaggg   1020
cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg cccccatccc gggaggagat gaccaagaac   1080
caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctatccca gcgacatcgc cgtggagtgg   1140
gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacgc ctcccgtgct ggactccgac   1200
ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac   1260
gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc   1320
tccctgtctc cgggtaaa                                                1338
```

<210> 58

<211> 636

<212> ADN

<213> homo sapiens

<400> 58

agttacgaac tgacccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgtatc 60

tcgtgtagcg gcgataatat tggtaattct tatgttcatt ggtaccagca gaaacccggg 120

caggcgccag ttcttgtgat ttataaggat aatgatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180

tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240

gacgaagcgg attattattg cgctacttgg ggttctgagg atcaggtgtt tggcggcggc 300

acgaagttaa ccgtcctagg tcagcccaag gctgccccct cggtcactct gttcccgccc 360

tcctctgagg agcttcaagc caacaaggcc acactggtgt gtctcataag tgacttctac 420

ccgggagccg tgacagtggc ctggaaggca gatagcagcc ccgtcaaggc gggagtggag 480

accaccacac cctccaaaca aagcaacaac aagtacgcgg ccagcagcta tctgagcctg 540

acgcctgagc agtggaagtc ccacagaagc tacagctgcc aggtcacgca tgaagggagc 600

accgtggaga agacagtggc ccctacagaa tgttca 636

<210> 59

<211> 1338

<212> ADN

<213> homo sapiens

<400> 59

gaggtgcagc tggtgcagag cggagccgag gtgaaaaagc ccggtgagag cctgaagatc 60

agctgcaagg gcagcggcta cagcttcacc aactacatca gctgggtgcg gcagatgccc 120

ggcaagggcc tggagtggat gggcatcatc gaccccgacg acagctacac caggtacagc 180

cccagcttcc agggccaggt gaccatcagc gccgacaaga gcatcagcac cgcctacctg 240

cagtggagca gcctgaaggc cagcgacacc gccatgtact actgcgccag atacgagtac 300

```
ggcggcttcg acatctgggg ccagggcacc ctggtgaccg tcagctcagc tagcaccaag     360

ggccccagcg tgttcccct ggcccccagc agcaagagca cctccggcgg cacagccgcc     420

ctgggctgcc tggtgaagga ctacttcccc gagcccgtga ccgtgtcctg gaacagcgga     480

gccctgacca gcggcgtgca caccttcccc gccgtgctgc agagcagcgg cctgtacagc     540

ctgtccagcg tggtgacagt gcccagcagc agcctgggca cccagaccta catctgcaac     600

gtgaaccaca agcccagcaa caccaaggtg gacaagagag tggagcccaa gagctgcgac     660

aagacccaca cctgcccccc ctgcccagcc cccgaagctg caggcggccc ttccgtgttc     720

ctgttccccc ccaagcccaa ggacaccctg atgatcagca ggacccccga ggtgacctgc     780

gtggtggtgg acgtgagcca cgaggaccca gaggtgaagt tcaactggta cgtggacggc     840

gtggaggtgc acaacgccaa gaccaagccc agagaggagc agtacaacag cacctacagg     900

gtggtgtccg tgctgaccgt gctgcaccag gactggctga acggcaaaga atacaagtgc     960

aaggtctcca acaaggccct gcctgccccc atcgaaaaga ccatcagcaa ggccaagggc    1020

cagccacggg agccccaggt gtacaccctg ccccccttctc gggaggagat gaccaagaac    1080

caggtgtccc tgacctgtct ggtgaagggc ttctacccca gcgacatcgc cgtggagtgg    1140

gagagcaacg gccagcccga gaacaactac aagaccaccc ccccagtgct ggacagcgac    1200

ggcagcttct tcctgtacag caagctgacc gtggacaaga gcaggtggca gcagggcaac    1260

gtgttcagct gcagcgtgat gcacgaggcc ctgcacaacc actacaccca gaagagcctg    1320

agcctgtcac ccggcaag                                                  1338
```

<210> 60

<211> 636

<212> ADN

<213> homo sapiens

<400> 60

```
agctacgagc tgacccagcc ccccagcgtg agcgtggccc caggccagac cgccaggatc     60
agctgcagcg gcgacaatat cggcaacagc tacgtgcact ggtatcagca gaagcccggc    120
caggcccccg tgctggtgat ctacaaggac aacgacaggc ccagcggcat ccccgagagg    180
ttcagcggca gcaactccgg caacaccgcc accctgacaa tcagcggcac ccaggccgag    240
gacgaggccg actactactg cgccacctgg ggctcagagg accaggtgtt cggcggaggg    300
accaagctga ccgtgctggg ccagcctaag gctgccccca gcgtgaccct gttccccccc    360
agcagcgagg agctgcaggc caacaaggcc accctggtgt gcctgatcag cgacttctac    420
ccaggcgccg tgaccgtggc ctggaaggcc gacagcagcc ccgtgaaggc cggcgtggag    480
accaccaccc ccagcaagca gagcaacaac aagtacgccg ccagcagcta cctgagcctg    540

accccccgagc agtggaagag ccacaggtcc tacagctgcc aggtgaccca cgagggcagc    600
accgtggaaa agaccgtggc cccaaccgag tgcagc                               636
```

<210> 61

<211> 5

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 61

```
Ser Tyr Tyr Ile Gly
1               5
```

<210> 62

<211> 17

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 62

```
Ile Ile Asp Pro Thr Asp Ser Gln Thr Ala Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
1               5                  10                  15

Gly
```

<210> 63

<211> 8

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 63

Tyr Met Met Arg Gly Phe Asp His
1 5

<210> 64

<211> 11

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 64

Ser Gly Asp Ser Leu Gly Asp Tyr Tyr Ala Tyr
1 5 10

<210> 65

<211> 7

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 65

Lys Asp Asn Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 66

<211> 10

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 66

Gln Thr Trp Asp Thr Gly Glu Ser Gly Val
1 5 10

<210> 67

<211> 117

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 67

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Tyr Met Met Arg Gly Phe Asp His Trp Gly Gln Gly Thr Leu
            100                 105                 110

Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 68

<211> 107

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 68

```
Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1               5                  10                  15

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

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

Lys Asp Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60

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

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Thr Trp Asp Thr Gly Glu Ser Gly
                85                  90                  95

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
            100                 105
```

<210> 69

<211> 447

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 69

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Tyr Met Met Arg Gly Phe Asp His Trp Gly Gln Gly Thr Leu
            100                 105                 110
```

```
Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
        115                 120                 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
    130                 135                 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145                 150                 155                 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
                165                 170                 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
            180                 185                 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
        195                 200                 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
    210                 215                 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val
225                 230                 235                 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                245                 250                 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
            260                 265                 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
        275                 280                 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
    290                 295                 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305                 310                 315                 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
                325                 330                 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
            340                 345                 350
```

```
Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
        355                 360                 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
    370                 375                 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385                 390                 395                 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
                405                 410                 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
            420                 425                 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        435                 440                 445
```

<210> 70

<211> 213

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 70

```
Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1               5                  10                  15

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

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

Lys Asp Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60

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

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Thr Trp Asp Thr Gly Glu Ser Gly
                85                  90                  95

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala
            100                 105                 110

Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala

        115                 120                 125

 Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala
    130                 135                 140

 Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val
145                 150                 155                 160

 Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser
                165                 170                 175

 Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr
            180                 185                 190

 Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala
        195                 200                 205

 Pro Thr Glu Cys Ser
    210
```

<210> 71

<211> 351

<212> ADN

<213> homo sapiens

<400> 71

gaggtgcaat tggttcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt 60

agctgcaaag gttccggata ttcctttact tcttattata ttggttgggt gcgccagatg 120

cctgggaagg gtctcgagtg gatgggcatt attgatccta ctgattctca gactgcttat 180

tctccttctt ttcagggtca ggtgaccatt agcgcggata aaagcattag caccgcgtat 240

cttcaatgga gcagcctgaa agcgagcgat acggccatgt attattgcgc gcgttatatg 300

atgcgtggtt ttgatcattg gggccaaggc accctggtga cggttagctc a 351

<210> 72

<211> 321

<212> ADN

<213> homo sapiens

<400> 72

agttacgaac tgacccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgtatc 60

tcgtgtagcg gcgattctct tggtgattat tatgcttatt ggtaccagca gaaacccggg 120

caggcgccag ttcttgtgat ttataaggat aataatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180

tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240

gacgaagcgg attattattg ccagacttgg gatactggtg agtctggtgt gtttggcggc 300

ggcacgaagt taaccgtcct a 321

<210> 73

<211> 1341

<212> ADN

<213> homo sapiens

<400> 73

gaggtgcaat tggttcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt 60

agctgcaaag gttccggata ttcctttact tcttattata ttggttgggt gcgccagatg 120

cctgggaagg gtctcgagtg gatgggcatt attgatccta ctgattctca gactgcttat 180

tctccttctt ttcagggtca ggtgaccatt agcgcggata aaagcattag caccgcgtat 240

cttcaatgga gcagcctgaa agcgagcgat acggccatgt attattgcgc gcgttatatg 300

atgcgtggtt ttgatcattg gggccaaggc accctggtga cggttagctc agcctccacc 360

aagggtccat cggtcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 420

gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 480

ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 540

tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc 600

aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagcc caaatcttgt 660

gacaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaag cagcgggggg accgtcagtc 720

ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 780

tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 840

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac 900

cgggtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 960

tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1020

gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgccccccat cccgggagga gatgaccaag 1080

aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1140

tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1200

gacggctcct tcttcctcta cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1260

aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320

ctctccctgt ctccgggtaa a 1341

<210> 74

<211> 639

<212> ADN

<213> homo sapiens

<400> 74

agttacgaac tgacccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgtatc 60

tcgtgtagcg gcgattctct tggtgattat tatgcttatt ggtaccagca gaaacccggg 120

caggcgccag ttcttgtgat ttataaggat aataatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180

tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240

gacgaagcgg attattattg ccagacttgg gatactggtg agtctggtgt gtttggcggc 300

ggcacgaagt taaccgtcct aggtcagccc aaggctgccc cctcggtcac tctgttcccg 360

ccctcctctg aggagcttca agccaacaag gccacactgg tgtgtctcat aagtgacttc 420

tacccgggag ccgtgacagt ggcctggaag gcagatagca gccccgtcaa ggcgggagtg 480

gagaccacca caccctccaa acaaagcaac aacaagtacg cggccagcag ctatctgagc 540

ctgacgcctg agcagtggaa gtcccacaga agctacagct gccaggtcac gcatgaaggg 600

agcaccgtgg agaagacagt ggcccctaca gaatgttca 639

<210> 75

<211> 1341

<212> ADN

<213> homo sapiens

<400> 75

```
gaggtgcagc tggtgcagag cggagccgag gtgaaaaagc ccggtgagag cctgaagatc     60
agctgcaagg gcagcggcta cagcttcacc agctactaca tcggctgggt gcggcagatg    120
cccggcaagg gcctggagtg gatgggcatc atcgacccca ccgacagcca gaccgcctac    180
agccccagct tccagggcca ggtgaccatc agcgccgaca agagcatcag caccgcctac    240
ctgcagtgga gcagcctgaa ggccagcgac accgccatgt actactgcgc ccggtacatg    300
atgaggggct tcgaccactg gggtcagggc accctggtga ccgtcagctc agctagcacc    360
aagggcccca gcgtgttccc cctggccccc agcagcaaga gcacctccgg cggcacagcc    420
gccctgggct gcctggtgaa ggactacttc cccgagcccg tgaccgtgtc ctggaacagc    480
ggagccctga ccagcggcgt gcacaccttc cccgccgtgc tgcagagcag cggcctgtac    540
agcctgtcca gcgtggtgac agtgcccagc agcagcctgg gcacccagac ctacatctgc    600
aacgtgaacc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagtggagcc caagagctgc    660
gacaagaccc acacctgccc ccctgccca gccccgaag ctgcaggcgg cccttccgtg     720
ttcctgttcc ccccaagcc caaggacacc ctgatgatca gcaggacccc cgaggtgacc    780
tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaggac ccagaggtga agttcaactg gtacgtggac    840
ggcgtggagg tgcacaacgc caagaccaag cccagagagg agcagtacaa cagcacctac    900

agggtggtgt ccgtgctgac cgtgctgcac caggactggc tgaacggcaa agaatacaag    960
tgcaaggtct ccaacaaggc cctgcctgcc cccatcgaaa agaccatcag caaggccaag   1020
ggccagccac gggagcccca ggtgtacacc ctgccccctt ctcgggagga gatgaccaag   1080
aaccaggtgt ccctgacctg tctggtgaag ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag   1140
tgggagagca acggccagcc cgagaacaac tacaagacca ccccccccagt gctggacagc   1200
gacggcagct tcttcctgta cagcaagctg accgtggaca agagcaggtg gcagcagggc   1260
aacgtgttca gctgcagcgt gatgcacgag gccctgcaca accactacac ccagaagagc   1320
ctgagcctgt cacccggcaa g                                             1341
```

<210> 76

<211> 639

<212> ADN

<213> homo sapiens

<400> 76

agctacgagc tgacccagcc ccccagcgtg agcgtggccc caggccagac cgccaggatc 60

agctgcagcg gcgacagcct gggcgactac tacgcctact ggtatcagca gaagcccggc 120

caggcccccg tgctggtgat ctacaaggac aacaacaggc ccagcggcat ccccgagagg 180

ttcagcggca gcaacagcgg caacaccgcc accctgacaa tcagcggcac ccaggccgag 240

gacgaggccg actactactg ccagacctgg gacaccggcg agtcaggcgt gttcggcgga 300

gggaccaagc tgaccgtgct gggtcagcct aaggctgccc ccagcgtgac cctgttcccc 360

cccagcagcg aggagctgca ggccaacaag gccaccctgg tgtgcctgat cagcgacttc 420

tacccaggcg ccgtgaccgt ggcctggaag gccgacagca gccccgtgaa ggccggcgtg 480

gagaccacca cccccagcaa gcagagcaac aacaagtacg ccgccagcag ctacctgagc 540

ctgacccccg agcagtggaa gagccacagg tcctacagct gccaggtgac ccacgagggc 600

agcaccgtgg aaaagaccgt ggccccaacc gagtgcagc 639

<210> 77

<211> 17

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 77

Ile Ile Asp Pro Ser Asp Ser His Thr Thr Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 78

<211> 11

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 78

Gln Thr Trp Asp Ile Leu Pro His Gly Leu Val
1 5 10

<210> 79

<211> 117

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 79

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Tyr Met Met Arg Gly Phe Asp His Trp Gly Gln Gly Thr Leu
            100                 105                 110

Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 80

<211> 108

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 80

```
Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1               5                  10                  15

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

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

Lys Asp Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60

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

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Thr Trp Asp Ile Leu Pro His Gly
                85                  90                  95

Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
            100                 105
```

<210> 81

<211> 447

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 81

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Tyr Met Met Arg Gly Phe Asp His Trp Gly Gln Gly Thr Leu
            100                 105                 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
        115                 120                 125
```

```
Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
    130                 135                 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145                 150                 155                 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
                165                 170                 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
            180                 185                 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
        195                 200                 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
    210                 215                 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val
225                 230                 235                 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                245                 250                 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
            260                 265                 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
        275                 280                 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
    290                 295                 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305                 310                 315                 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
                325                 330                 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
            340                 345                 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
        355                 360                 365
```

```
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
    370                 375                 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385                 390                 395                 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
                405                 410                 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
            420                 425                 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        435                 440                 445
```

<210> 82

<211> 214

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 82

```
Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1               5                  10                  15

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

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

Lys Asp Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60

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

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Thr Trp Asp Ile Leu Pro His Gly
                85                  90                  95

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

Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln
        115                 120                 125

Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly
```

```
    130                 135                 140

Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly
145                 150                 155                 160

Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
                165                 170                 175

Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser
            180                 185                 190

Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val
        195                 200                 205

Ala Pro Thr Glu Cys Ser
    210
```

<210> 83

<211> 351

<212> ADN

<213> homo sapiens

<400> 83

```
gaggtgcaat tggttcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt     60

agctgcaaag gttccggata ttcctttact tcttattata ttggttgggt gcgccagatg    120

cctgggaagg gtctcgagtg gatgggcatt atcgatccgt ctgatagcca taccacttat    180

tctccgagct tcagggcca ggtgaccatt agcgcggata aaagcattag caccgcgtat     240

cttcaatgga gcagcctgaa agcgagcgat acggccatgt attattgcgc gcgttatatg    300

atgcgtggtt ttgatcattg gggccaaggc accctggtga cggttagctc a              351
```

<210> 84

<211> 324

<212> ADN

<213> homo sapiens

<400> 84

agttacgaac tgacccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgtatc 60

tcgtgtagcg gcgattctct tggtgattat tatgcttatt ggtaccagca gaaacccggg 120

caggcgccag ttcttgtgat ttataaggat aataatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180

tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240

gacgaagcgg attattattg ccagacttgg gatattcttc ctcatggtct tgtgtttggc 300

ggcggcacga agttaaccgt ccta 324

<210> 85

<211> 1341

<212> ADN

<213> homo sapiens

<400> 85

gaggtgcaat tggttcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt 60

agctgcaaag gttccggata ttcctttact tcttattata ttggttgggt gcgccagatg 120

cctgggaagg gtctcgagtg gatgggcatt atcgatccgt ctgatagcca taccacttat 180

tctccgagct ttcagggcca ggtgaccatt agcgcggata aaagcattag caccgcgtat 240

cttcaatgga gcagcctgaa agcgagcgat acggccatgt attattgcgc gcgttatatg 300

atgcgtggtt ttgatcattg gggccaaggc accctggtga cggttagctc agcctccacc 360

aagggtccat cggtcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 420

gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 480

ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 540

tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc 600

aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagcc caaatcttgt 660

gacaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaag cagcgggggg accgtcagtc 720

ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 780

tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 840

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac 900

cgggtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 960

tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1020

gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgccccccat cccgggagga gatgaccaag 1080

aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1140

tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1200

gacggctcct tcttcctcta cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1260

aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320

ctctccctgt ctccgggtaa a 1341

<210> 86

<211> 642

<212> ADN

<213> homo sapiens

<400> 86

agttacgaac tgacccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgtatc 60

tcgtgtagcg gcgattctct tggtgattat tatgcttatt ggtaccagca gaaacccggg 120

caggcgccag ttcttgtgat ttataaggat aataatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180

tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240

gacgaagcgg attattattg ccagacttgg gatattcttc ctcatggtct tgtgtttggc 300

ggcggcacga agttaaccgt cctaggtcag cccaaggctg ccccctcggt cactctgttc 360

ccgccctcct ctgaggagct tcaagccaac aaggccacac tggtgtgtct cataagtgac 420

ttctacccgg gagccgtgac agtggcctgg aaggcagata gcagccccgt caaggcggga 480

gtggagacca ccacaccctc caaacaaagc aacaacaagt acgcggccag cagctatctg 540

agcctgacgc ctgagcagtg gaagtcccac agaagctaca gctgccaggt cacgcatgaa 600

gggagcaccg tggagaagac agtggccccc acagaatgtt ca 642

<210> 87

<211> 1341

<212> ADN

<213> homo sapiens

<400> 87

```
gaggtgcagc tggtgcagag cggagccgag gtgaaaaagc ccggtgagag cctgaagatc     60
agctgcaagg gcagcggcta cagcttcacc agctactaca tcggctgggt gcggcagatg    120
cccggcaagg gcctggagtg gatgggcatt atcgatccgt ctgatagcca taccacttat    180
tctccgagct ttcagggcca ggtgaccatc agcgccgaca agagcatcag caccgcctac    240
ctgcagtgga gcagcctgaa ggccagcgac accgccatgt actactgcgc ccggtacatg    300
atgaggggct tcgaccactg gggtcagggc accctggtga ccgtcagctc agctagcacc    360
aagggcccca gcgtgttccc cctggccccc agcagcaaga gcacctccgg cggcacagcc    420
gccctgggct gcctggtgaa ggactacttc cccgagcccg tgaccgtgtc ctggaacagc    480
ggagccctga ccagcggcgt gcacaccttc cccgccgtgc tgcagagcag cggcctgtac    540
agcctgtcca gcgtggtgac agtgcccagc agcagcctgg gcacccagac ctacatctgc    600
aacgtgaacc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagtggagcc caagagctgc    660
gacaagaccc acacctgccc cccctgccca gccccccgaag ctgcaggcgg cccttccgtg    720
ttcctgttcc cccccaagcc caaggacacc ctgatgatca gcaggacccc cgaggtgacc    780
tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaggac ccagaggtga agttcaactg gtacgtggac    840
ggcgtggagg tgcacaacgc caagaccaag cccagagagg agcagtacaa cagcacctac    900
agggtggtgt ccgtgctgac cgtgctgcac caggactggc tgaacggcaa agaatacaag    960
tgcaaggtct ccaacaaggc cctgcctgcc cccatcgaaa agaccatcag caaggccaag   1020
ggccagccac gggagcccca ggtgtacacc ctgccccctt ctcgggagga gatgaccaag   1080
aaccaggtgt ccctgacctg tctggtgaag ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag   1140
tgggagagca acggccagcc cgagaacaac tacaagacca cccccccagt gctggacagc   1200
gacggcagct tcttcctgta cagcaagctg accgtggaca agagcaggtg gcagcagggc   1260
aacgtgttca gctgcagcgt gatgcacgag gccctgcaca accactacac ccagaagagc   1320
ctgagcctgt cacccggcaa g                                             1341
```

<210> 88

<211> 642

<212> ADN

<213> homo sapiens

<400> 88

agctacgagc tgacccagcc ccccagcgtg agcgtggccc caggccagac cgccaggatc 60

agctgcagcg gcgacagcct gggcgactac tacgcctact ggtatcagca gaagcccggc 120

caggcccccg tgctggtgat ctacaaggac aacaacaggc ccagcggcat ccccgagagg 180

ttcagcggca gcaacagcgg caacaccgcc accctgacaa tcagcggcac ccaggccgag 240

gacgaggccg actactactg ccagacttgg gatattcttc ctcatggtct tgtgttcggc 300

ggagggacca agctgaccgt gctgggtcag cctaaggctg cccccagcgt gaccctgttc 360

ccccccagca gcgaggagct gcaggccaac aaggccaccc tggtgtgcct gatcagcgac 420

ttctacccag gcgccgtgac cgtggcctgg aaggccgaca gcagccccgt gaaggccggc 480

gtggagacca ccaccccag caagcagagc aacaacaagt acgccgccag cagctacctg 540

agcctgaccc ccgagcagtg gaagagccac aggtcctaca gctgccaggt gacccacgag 600

ggcagcaccg tggaaaagac cgtggcccca accgagtgca gc 642

<210> 89

<211> 11

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 89

Gln Ala Trp Thr Asp Ser Pro Thr Gly Leu Val
1 5 10

<210> 90

<211> 108

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 90

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln

```
1               5                   10                  15

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

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

Lys Asp Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60

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

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Thr Asp Ser Pro Thr Gly
                85                  90                  95

Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
            100                 105
```

<210> 91

<211> 214

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 91

```
Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1               5                  10                  15

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

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

Lys Asp Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60

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

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Thr Asp Ser Pro Thr Gly
                85                  90                  95

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

Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln
        115                 120                 125

Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly
    130                 135                 140

Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly
145                 150                 155                 160

Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
                165                 170                 175

Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser
            180                 185                 190

Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val
        195                 200                 205

Ala Pro Thr Glu Cys Ser
    210
```

<210> 92

<211> 324

<212> ADN

<213> homo sapiens

<400> 92

```
agttacgaac tgacccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgtatc     60
tcgtgtagcg gcgattctct tggtgattat tatgcttatt ggtaccagca gaaacccggg    120
caggcgccag ttcttgtgat ttataaggat aataatcgtc cctcaggcat cccggaacgc    180
tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa    240
gacgaagcgg attattattg ccaggcttgg actgattctc ctactggtct tgtgtttggc    300
ggcggcacga agttaaccgt ccta                                           324
```

<210> 93

<211> 642

<212> ADN

<213> homo sapiens

<400> 93

```
agttacgaac tgacccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgtatc     60
tcgtgtagcg gcgattctct tggtgattat tatgcttatt ggtaccagca gaaacccggg    120
caggcgccag ttcttgtgat ttataaggat aataatcgtc cctcaggcat cccggaacgc    180
tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa    240
gacgaagcgg attattattg ccaggcttgg actgattctc ctactggtct tgtgtttggc    300
ggcggcacga agttaaccgt cctaggtcag cccaaggctg cccctcggt cactctgttc     360
ccgccctcct ctgaggagct tcaagccaac aaggccacac tggtgtgtct cataagtgac    420
ttctacccgg gagccgtgac agtggcctgg aaggcagata gcagccccgt caaggcggga    480
gtggagacca ccacaccctc caaacaaagc aacaacaagt acgcggccag cagctatctg    540
agcctgacgc ctgagcagtg gaagtcccac agaagctaca gctgccaggt cacgcatgaa    600
gggagcaccg tggagaagac agtggccct acagaatgtt ca                        642
```

<210> 94

<211> 642

<212> ADN

<213> homo sapiens

<400> 94

```
agctacgagc tgacccagcc ccccagcgtg agcgtggccc caggccagac cgccaggatc     60
agctgcagcg gcgacagcct gggcgactac tacgcctact ggtatcagca gaagcccggc    120
caggcccccg tgctggtgat ctacaaggac aacaacaggc ccagcggcat ccccgagagg    180
ttcagcggca gcaacagcgg caacaccgcc accctgacaa tcagcggcac ccaggccgag    240
gacgaggccg actactactg ccaggcttgg actgattctc ctactggtct tgtgttcggc    300
ggagggacca agctgaccgt gctgggtcag cctaaggctg cccccagcgt gaccctgttc    360
ccccccagca gcgaggagct gcaggccaac aaggccaccc tggtgtgcct gatcagcgac    420
ttctacccag gcgccgtgac cgtggcctgg aaggccgaca gcagccccgt gaaggccggc    480
gtggagacca ccaccccag caagcagagc aacaacaagt acgccgccag cagctacctg    540
agcctgaccc ccgagcagtg gaagagccac aggtcctaca gctgccaggt gacccacgag    600
ggcagcaccg tggaaaagac cgtggcccca accgagtgca gc                       642
```

<210> 95

<211> 17

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 95

```
Ile Ile Asp Pro Thr Asp Ser Tyr Thr Val Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
1               5                  10                  15

Gly
```

<210> 96

<211> 117

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 96

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Tyr Met Met Arg Gly Phe Asp His Trp Gly Gln Gly Thr Leu
            100                 105                 110

Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 97

<211> 447

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 97

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

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

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

Gly Ile Ile Asp Pro Thr Asp Ser Tyr Thr Val Tyr Ser Pro Ser Phe
    50                  55                  60
```

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

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

Ala Arg Tyr Met Met Arg Gly Phe Asp His Trp Gly Gln Gly Thr Leu
            100                 105                 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
        115                 120                 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
    130                 135                 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145                 150                 155                 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
                165                 170                 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
            180                 185                 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
        195                 200                 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
    210                 215                 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val
225                 230                 235                 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                245                 250                 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
            260                 265                 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
        275                 280                 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
    290                 295                 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
```

```
305                 310                 315                 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
                325                 330                 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
            340                 345                 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
        355                 360                 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
    370                 375                 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385                 390                 395                 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
                405                 410                 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
            420                 425                 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        435                 440                 445
```

<210> 98

<211> 353

<212> ADN

<213> homo sapiens

<400> 98

```
gaggtgcaat tggttcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt     60
agctgcaaag gttccggata ttcctttact tcttattata ttggttgggt gcgccagatg    120
cctgggaagg gtctcgagtg gatgggcatt attgatccta ctgattctta tactgtttat    180
tctccttctt ttcagggtca ggtgaccatt agcgcggata aaagcattag caccgcgtat    240
cttcaatgga gcagcctgaa agcgagcgat acggccatgt attattgcgc gcgttatatg    300
atgcgtggtt ttgatcattg gggccaaggc accctggtga cggttagctc agc            353
```

<210> 99

<211> 1343

<212> ADN

<213> homo sapiens

<400> 99

gaggtgcaat tggttcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt 60

agctgcaaag gttccggata ttcctttact tcttattata ttggttgggt gcgccagatg 120

cctgggaagg gtctcgagtg gatgggcatt attgatccta ctgattctta tactgtttat 180

tctccttctt ttcagggtca ggtgaccatt agcgcggata aaagcattag caccgcgtat 240

cttcaatgga gcagcctgaa agcgagcgat acggccatgt attattgcgc gcgttatatg 300

atgcgtggtt ttgatcattg gggccaaggc accctggtga cggttagctc agcgcctcca 360

ccaagggtcc atcggtcttc cccctggcac cctcctccaa gagcacctct gggggcacag 420

cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact 480

caggcgccct gaccagcggc gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc tcaggactct 540

actccctcag cagcgtggtg accgtgccct ccagcagctt gggcacccag acctacatct 600

gcaacgtgaa tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gagagttgag cccaaatctt 660

gtgacaaaac tcacacatgc ccaccgtgcc cagcacctga agcagcgggg ggaccgtcag 720

tcttcctctt cccccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc cctgaggtca 780

catgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtacgtgg 840

acggcgtgga ggtgcataat gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac aacagcacgt 900

accgggtggt cagcgtcctc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca 960

agtgcaaggt ctccaacaaa gccctcccag cccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca 1020

aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctgccccc atcccgggag gagatgacca 1080

agaaccaggt cagcctgacc tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac atcgccgtgg 1140

agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cacgcctccc gtgctggact 1200

ccgacggctc cttcttcctc tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg 1260

ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggctctgca caaccactac acgcagaaga 1320

gcctctccct gtctccgggt aaa 1343

<210> 100

<211> 1341

<212> ADN

<213> homo sapiens

<400> 100

gaggtgcagc tggtgcagag cggagccgag gtgaaaaagc ccggtgagag cctgaagatc 60

agctgcaagg gcagcggcta cagcttcacc agctactaca tcggctgggt gcggcagatg 120

cccggcaagg gcctggagtg gatgggcatt attgatccta ctgattctta tactgtttat 180

tctccttctt ttcagggtca ggtgaccatc agcgccgaca agagcatcag caccgcctac 240

ctgcagtgga gcagcctgaa ggccagcgac accgccatgt actactgcgc ccggtacatg 300

atgaggggct tcgaccactg gggtcagggc accctggtga ccgtcagctc agctagcacc 360

aagggcccca gcgtgttccc cctggccccc agcagcaaga gcacctccgg cggcacagcc 420

gccctgggct gcctggtgaa ggactacttc cccgagcccg tgaccgtgtc ctggaacagc 480

ggagccctga ccagcggcgt gcacaccttc cccgccgtgc tgcagagcag cggcctgtac 540

agcctgtcca gcgtggtgac agtgcccagc agcagcctgg gcacccagac ctacatctgc 600

aacgtgaacc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagtggagcc caagagctgc 660

gacaagaccc acacctgccc cccctgccca gcccccgaag ctgcaggcgg cccttccgtg 720

ttcctgttcc ccccaagcc caaggacacc ctgatgatca gcaggacccc cgaggtgacc 780

tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaggac ccagaggtga agttcaactg gtacgtggac 840

ggcgtggagg tgcacaacgc caagaccaag cccagagagg agcagtacaa cagcacctac 900

agggtggtgt ccgtgctgac cgtgctgcac caggactggc tgaacggcaa agaatacaag 960

tgcaaggtct ccaacaaggc cctgcctgcc cccatcgaaa agaccatcag caaggccaag 1020

ggccagccac gggagcccca ggtgtacacc ctgccccctt ctcgggagga gatgaccaag 1080

aaccaggtgt ccctgacctg tctggtgaag ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag 1140

tgggagagca acggccagcc cgagaacaac tacaagacca cccccccagt gctggacagc 1200

gacggcagct tcttcctgta cagcaagctg accgtggaca agagcaggtg gcagcagggc 1260

aacgtgttca gctgcagcgt gatgcacgag gccctgcaca accactacac ccagaagagc 1320

ctgagcctgt cacccggcaa g 1341

<210> 101

<211> 10

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 101

```
Ser Thr Trp Asp Ile Glu Pro Thr Tyr Val
1               5                  10
```

<210> 102

<211> 107

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 102

```
Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1               5                  10                  15

Thr Ala Arg Ile Ser Cys Ser Gly Asp Asn Ile Gly Asn Ser Tyr Val

            20                  25                  30

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

Lys Asp Asn Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60

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

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

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
            100                 105
```

<210> 103

<211> 213

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 103

```
Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1               5                  10                  15

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

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

Lys Asp Asn Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60

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

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

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala
            100                 105                 110

Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala
        115                 120                 125

Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala
    130                 135                 140

Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val
145                 150                 155                 160

Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser
                165                 170                 175

Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr
            180                 185                 190

Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala
        195                 200                 205

Pro Thr Glu Cys Ser
    210
```

<210> 104

<211> 321

<212> ADN

<213> homo sapiens

<400> 104

agttacgaac tgacccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgtatc 60

tcgtgtagcg gcgataatat tggtaattct tatgttcatt ggtaccagca gaaacccggg 120

caggcgccag ttcttgtgat ttataaggat aatgatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180

tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240

gacgaagcgg attattattg ctctacttgg gatattgagc ctacttatgt gtttggcggc 300

ggcacgaagt taaccgtcct a 321

<210> 105

<211> 639

<212> ADN

<213> homo sapiens

<400> 105

agttacgaac tgacccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgtatc 60

tcgtgtagcg gcgataatat tggtaattct tatgttcatt ggtaccagca gaaacccggg 120

caggcgccag ttcttgtgat ttataaggat aatgatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180

tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240

gacgaagcgg attattattg ctctacttgg gatattgagc ctacttatgt gtttggcggc 300

ggcacgaagt taaccgtcct aggtcagccc aaggctgccc cctcggtcac tctgttcccg 360

ccctcctctg aggagcttca agccaacaag gccacactgg tgtgtctcat aagtgacttc 420

tacccgggag ccgtgacagt ggcctggaag gcagatagca gccccgtcaa ggcgggagtg 480

gagaccacca caccctccaa acaaagcaac aacaagtacg cggccagcag ctatctgagc 540

ctgacgcctg agcagtggaa gtcccacaga agctacagct gccaggtcac gcatgaaggg 600

agcaccgtgg agaagacagt ggcccctaca gaatgttca 639

<210> 106

<211> 639

<212> ADN

<213> homo sapiens

<400> 106

agctacgagc tgacccagcc ccccagcgtg agcgtggccc caggccagac cgccaggatc 60

agctgcagcg gcgacaatat cggcaacagc tacgtgcact ggtatcagca gaagcccggc 120

caggcccccg tgctggtgat ctacaaggac aacgacaggc ccagcggcat ccccgagagg 180

ttcagcggca gcaactccgg caacaccgcc accctgacaa tcagcggcac ccaggccgag 240

gacgaggccg actactactg ctctacttgg gatattgagc ctacttatgt gttcggcgga 300

gggaccaagc tgaccgtgct gggccagcct aaggctgccc ccagcgtgac cctgttcccc 360

cccagcagcg aggagctgca ggccaacaag gccaccctgg tgtgcctgat cagcgacttc 420

tacccaggcg ccgtgaccgt ggcctggaag gccgacagca gccccgtgaa ggccggcgtg 480

gagaccacca cccccagcaa gcagagcaac aacaagtacg ccgccagcag ctacctgagc 540

ctgacccccg agcagtggaa gagccacagg tcctacagct gccaggtgac ccacgagggc 600

agcaccgtgg aaaagaccgt ggccccaacc gagtgcagc 639

<210> 107

<211> 17

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 107

Ile Ile Asp Pro Gln Asp Ser Tyr Thr Glu Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 108

<211> 116

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 108

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

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

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

Ile Ile Asp Pro Gln Asp Ser Tyr Thr Glu Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
    50                  55                  60

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

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

Arg Tyr Glu Tyr Gly Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
            100                 105                 110

Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 109

<211> 446

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 109

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

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

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

Ile Ile Asp Pro Gln Asp Ser Tyr Thr Glu Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
    50                  55                  60

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

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

Arg Tyr Glu Tyr Gly Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
            100                 105                 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
    130                 135                 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145                 150                 155                 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
                165                 170                 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
            180                 185                 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
        195                 200                 205

Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe
225                 230                 235                 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
                245                 250                 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
            260                 265                 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
        275                 280                 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
    290                 295                 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305                 310                 315                 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
```

```
                325                 330                 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
            340                 345                 350

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
        355                 360                 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
    370                 375                 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385                 390                 395                 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
                405                 410                 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
            420                 425                 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        435                 440                 445
```

<210> 110

<211> 348

<212> ADN

<213> homo sapiens

<400> 110

```
gaggtgcaat tggttcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt     60
agctgcaaag gttccggata ttcctttact aattatattt cttgggtgcg ccagatgcct    120
gggaagggtc tcgagtggat gggcattatt gatcctcagg attcttatac tgagtattct    180
ccttcttttc agggtcaggt caccattagc gcggataaaa gcattagcac cgcgtatctt    240
caatggagca gcctgaaagc gagcgatacg gccatgtatt attgcgcgcg ttatgagtat    300
ggtggttttg atatttgggg ccaaggcacc ctggtgacgg ttagctca                348
```

<210> 111

<211> 1338

<212> ADN

<213> homo sapiens

<400> 111

gaggtgcaat tggttcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt 60

agctgcaaag gttccggata ttcctttact aattatattt cttgggtgcg ccagatgcct 120

gggaagggtc tcgagtggat gggcattatt gatcctcagg attcttatac tgagtattct 180

ccttcttttc agggtcaggt caccattagc gcggataaaa gcattagcac cgcgtatctt 240

caatggagca gcctgaaagc gagcgatacg gccatgtatt attgcgcgcg ttatgagtat 300

ggtggttttg atatttgggg ccaaggcacc ctggtgacgg ttagctcagc ctccaccaag 360

ggtccatcgg tcttcccccc ggcaccctcc tccaagagca cctctggggg cacagcggcc 420

ctgggctgcc tggtcaagga ctacttcccc gaaccggtga cggtgtcgtg gaactcaggc 480

gccctgacca gcggcgtgca caccttcccg gctgtcctac agtcctcagg actctactcc 540

ctcagcagcg tggtgaccgt gccctccagc agcttgggca cccagaccta catctgcaac 600

gtgaatcaca agcccagcaa caccaaggtg gacaagagag ttgagcccaa atcttgtgac 660

aaaactcaca catgcccacc gtgcccagca cctgaagcag cgggggggacc gtcagtcttc 720

ctcttccccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggacccctga ggtcacatgc 780

gtggtggtgg acgtgagcca cgaagaccct gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc 840

gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagccg cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgg 900

gtggtcagcg tcctcaccgt cctgcaccag gactggctga atggcaagga gtacaagtgc 960

aaggtctcca acaaagccct cccagccccc atcgagaaaa ccatctccaa agccaaaggg 1020

cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg cccccatccc gggaggagat gaccaagaac 1080

caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctatccca gcgacatcgc cgtggagtgg 1140

gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacgc ctcccgtgct ggactccgac 1200

ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac 1260

gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 1320

tccctgtctc cgggtaaa 1338

<210> 112

<211> 1338

<212> ADN

<213> homo sapiens

<400> 112

gaggtgcagc tggtgcagag cggagccgag gtgaaaaagc ccggtgagag cctgaagatc 60

agctgcaagg gcagcggcta cagcttcacc aactacatca gctgggtgcg gcagatgccc 120

ggcaagggcc tggagtggat gggcatcatc gaccccccagg acagctacac cgagtacagc 180

cccagcttcc agggccaggt gaccatcagc gccgacaaga gcatcagcac cgcctacctg 240

cagtggagca gcctgaaggc cagcgacacc gccatgtact actgcgccag atacgagtac 300

ggcggcttcg acatctgggg ccagggcacc ctggtgaccg tcagctcagc tagcaccaag 360

ggccccagcg tgttccccct ggcccccagc agcaagagca cctccggcgg cacagccgcc 420

ctgggctgcc tggtgaagga ctacttcccc gagcccgtga ccgtgtcctg gaacagcgga 480

gccctgacca gcggcgtgca caccttcccc gccgtgctgc agagcagcgg cctgtacagc 540

ctgtccagcg tggtgacagt gcccagcagc agcctgggca cccagaccta catctgcaac 600

gtgaaccaca agcccagcaa caccaaggtg gacaagagag tggagcccaa gagctgcgac 660

aagacccaca cctgcccccc ctgcccagcc cccgaagctg caggcggccc ttccgtgttc 720

ctgttccccc ccaagcccaa ggacaccctg atgatcagca ggacccccga ggtgacctgc 780

gtggtggtgg acgtgagcca cgaggaccca gaggtgaagt tcaactggta cgtggacggc 840

gtggaggtgc acaacgccaa gaccaagccc agagaggagc agtacaacag cacctacagg 900

gtggtgtccg tgctgaccgt gctgcaccag gactggctga acggcaaaga atacaagtgc 960

aaggtctcca acaaggccct gcctgccccc atcgaaaaga ccatcagcaa ggccaagggc 1020

cagccacggg agccccaggt gtacaccctg ccccctctc gggaggagat gaccaagaac 1080

caggtgtccc tgacctgtct ggtgaagggc ttctacccca gcgacatcgc cgtggagtgg 1140

gagagcaacg gccagcccga gaacaactac aagaccaccc ccccagtgct ggacagcgac 1200

ggcagcttct tcctgtacag caagctgacc gtggacaaga gcaggtggca gcagggcaac 1260

gtgttcagct gcagcgtgat gcacgaggcc ctgcacaacc actacaccca gaagagcctg 1320

agcctgtcac ccggcaag 1338

<210> 113

<211> 17

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 113

```
Ile Ile Asp Pro Glu Asp Ser His Thr Glu Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
1               5                  10                  15

Gly
```

<210> 114

<211> 116

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 114

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr

            20                  25                  30

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

Ile Ile Asp Pro Glu Asp Ser His Thr Glu Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
    50                  55                  60

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

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

Arg Tyr Glu Tyr Gly Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
            100                 105                 110

Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 115

<211> 446

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 115

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

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

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

Ile Ile Asp Pro Glu Asp Ser His Thr Glu Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
    50                  55                  60

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

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

Arg Tyr Glu Tyr Gly Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
            100                 105                 110
```

```
Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
    130                 135                 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145                 150                 155                 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
                165                 170                 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
            180                 185                 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
        195                 200                 205

Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe
225                 230                 235                 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
                245                 250                 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
            260                 265                 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
        275                 280                 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
    290                 295                 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305                 310                 315                 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
                325                 330                 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
            340                 345                 350
```

```
Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
        355                 360                 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
    370                 375                 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385                 390                 395                 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
                405                 410                 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
            420                 425                 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        435                 440                 445
```

<210> 116

<211> 348

<212> ADN

<213> homo sapiens

<400> 116

```
gaggtgcaat tggttcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt     60

agctgcaaag gttccggata ttcctttact aattatattt cttgggtgcg ccagatgcct    120

gggaagggtc tcgagtggat gggcattatt gatcctgagg attctcatac tgagtattct    180

ccttcttttc agggtcaggt gaccattagc gcggataaaa gcattagcac cgcgtatctt    240

caatggagca gcctgaaagc gagcgatacg gccatgtatt attgcgcgcg ttatgagtat    300

ggtggttttg atatttgggg ccaaggcacc ctggtgacgg ttagctca                 348
```

<210> 117

<211> 1338

<212> ADN

<213> homo sapiens

<400> 117

```
gaggtgcaat tggttcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt     60
agctgcaaag gttccggata ttcctttact aattatattt cttgggtgcg ccagatgcct    120
gggaagggtc tcgagtggat gggcattatt gatcctgagg attctcatac tgagtattct    180
ccttcttttc agggtcaggt gaccattagc gcggataaaa gcattagcac cgcgtatctt    240
caatggagca gcctgaaagc gagcgatacg gccatgtatt attgcgcgcg ttatgagtat    300
ggtggttttg atatttgggg ccaaggcacc ctggtgacgg ttagctcagc ctccaccaag    360
ggtccatcgg tcttcccccc ggcaccctcc tccaagagca cctctggggg cacagcggcc    420
ctgggctgcc tggtcaagga ctacttcccc gaaccggtga cggtgtcgtg gaactcaggc    480
gccctgacca gcggcgtgca caccttcccg gctgtcctac agtcctcagg actctactcc    540
ctcagcagcg tggtgaccgt gccctccagc agcttgggca cccagaccta catctgcaac    600
gtgaatcaca agcccagcaa caccaaggtg gacaagagag ttgagcccaa atcttgtgac    660
aaaactcaca catgcccacc gtgcccagca cctgaagcag cgggggggacc gtcagtcttc    720
ctcttccccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggaccccctga ggtcacatgc    780
gtggtggtgg acgtgagcca cgaagaccct gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc    840
gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagccg cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgg    900
gtggtcagcg tcctcaccgt cctgcaccag gactggctga atggcaagga gtacaagtgc    960
aaggtctcca acaaagccct cccagccccc atcgagaaaa ccatctccaa agccaaaggg   1020
cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg cccccatccc gggaggagat gaccaagaac   1080
caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctatccca gcgacatcgc cgtggagtgg   1140
gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacgc ctcccgtgct ggactccgac   1200
ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac   1260
gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc   1320
tccctgtctc cgggtaaa                                                1338
```

<210> 118

<211> 1338

<212> ADN

<213> homo sapiens

<400> 118

```
gaggtgcagc tggtgcagag cggagccgag gtgaaaaagc ccggtgagag cctgaagatc      60
agctgcaagg gcagcggcta cagcttcacc aactacatca gctgggtgcg gcagatgccc     120
ggcaagggcc tggagtggat gggcatcatc gaccccgagg acagccatac cgagtacagc     180
cccagcttcc agggccaggt gaccatcagc gccgacaaga gcatcagcac cgcctacctg     240
cagtggagca gcctgaaggc cagcgacacc gccatgtact actgcgccag atacgagtac     300
ggcggcttcg acatctgggg ccagggcacc ctggtgaccg tcagctcagc tagcaccaag     360
ggccccagcg tgttcccccc ggccccccagc agcaagagca cctccggcgg cacagccgcc     420
ctgggctgcc tggtgaagga ctacttcccc gagcccgtga ccgtgtcctg gaacagcgga     480
gccctgacca gcggcgtgca caccttcccc gccgtgctgc agagcagcgg cctgtacagc     540
ctgtccagcg tggtgacagt gcccagcagc agcctgggca cccagaccta catctgcaac     600

gtgaaccaca agcccagcaa caccaaggtg gacaagagag tggagcccaa gagctgcgac     660
aagacccaca cctgcccccc ctgcccagcc cccgaagctg caggcggccc ttccgtgttc     720
ctgttccccc ccaagcccaa ggacaccctg atgatcagca ggacccccga ggtgacctgc     780
gtggtggtgg acgtgagcca cgaggaccca gaggtgaagt tcaactggta cgtggacggc     840
gtggaggtgc acaacgccaa gaccaagccc agagaggagc agtacaacag cacctacagg     900
gtggtgtccg tgctgaccgt gctgcaccag gactggctga acggcaaaga atacaagtgc     960
aaggtctcca acaaggccct gcctgccccc atcgaaaaga ccatcagcaa ggccaagggc    1020
cagccacggg agccccaggt gtacaccctg ccccctctc gggaggagat gaccaagaac    1080
caggtgtccc tgacctgtct ggtgaagggc ttctacccca gcgacatcgc cgtggagtgg    1140
gagagcaacg gccagcccga gaacaactac aagaccaccc ccccagtgct ggacagcgac    1200
ggcagcttct tcctgtacag caagctgacc gtggacaaga gcaggtggca gcagggcaac    1260
gtgttcagct gcagcgtgat gcacgaggcc ctgcacaacc actacaccca gaagagcctg    1320
agcctgtcac ccggcaag                                                  1338
```

<210> 119

<211> 17

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 119

```
Asn Ile Gly Pro Phe Phe Gly Ile Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1               5                  10                  15

Gly
```

<210> 120

<211> 11

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 120

```
Gln Thr Tyr Asp Asp Gly Ser Thr Ala Glu Val
1               5                   10
```

<210> 121

<211> 116

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 121

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

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

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

Gly Asn Ile Gly Pro Phe Phe Gly Ile Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

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

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

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

Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 122

<211> 108

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 122

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

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

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

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60

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

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Thr Tyr Asp Asp Gly Ser Thr Ala
                85                  90                  95

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

<210> 123

<211> 442

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 123

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

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

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

Gly Asn Ile Gly Pro Phe Phe Gly Ile Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

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

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

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

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
        115                 120                 125

Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
    130                 135                 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145                 150                 155                 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
                165                 170                 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe
            180                 185                 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr
```

```
        195                 200                 205

Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro
    210                 215                 220

Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
225                 230                 235                 240

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
                245                 250                 255

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp
            260                 265                 270

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
        275                 280                 285

Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val
    290                 295                 300

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
305                 310                 315                 320

Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly
                325                 330                 335

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
            340                 345                 350

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
        355                 360                 365

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
    370                 375                 380

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
385                 390                 395                 400

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
                405                 410                 415

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
            420                 425                 430

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        435                 440
```

<210> 124

<211> 214

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 124

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

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

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

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60

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

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Thr Tyr Asp Asp Gly Ser Thr Ala
                85                  90                  95

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

Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln
        115                 120                 125

Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly
    130                 135                 140

Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly
145                 150                 155                 160

Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
                165                 170                 175

Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser
            180                 185                 190

Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val
        195                 200                 205

Ala Pro Thr Glu Cys Ser
    210
```

<210> 125

<211> 348

<212> ADN

<213> homo sapiens

<400> 125

caggtgcaat tggttcagtc tggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcagcag cgtgaaagtg 60

agctgcaaag cctccggagg cacttttttct tcttatgcca tttcttgggt gcgccaagcc 120

cctgggcagg gtctcgagtg gatgggcaat atcggtccgt tttttggcat tgcgaattac 180

gcgcagaagt ttcagggccg ggtgaccatt accgcggatg aaagcaccag caccgcgtat 240

atggaactga gcagcctgcg tagcgaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtgatact 300

ccttattttg attattgggg ccaaggcacc ctggtgacgg ttagctca 348

<210> 126

<211> 324

<212> ADN

<213> homo sapiens

<400> 126

gatatcgaac tgacccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgtatc 60

tcgtgtagcg gcgattctat tcctaattat tatgtttatt ggtaccagca gaaacccggg 120

caggcgccag ttcttgtgat ttatgatgat tctaatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180

tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240

gacgaagcgg attattattg ccagacttat gatgatggtt ctactgctga ggtgtttggc 300

ggcggcacga agttaaccgt tctt 324

<210> 127

<211> 1326

<212> ADN

<213> homo sapiens

<400> 127

caggtgcaat tggttcagtc tggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcagcag cgtgaaagtg 60

agctgcaaag cctccggagg cacttttct tcttatgcca tttcttgggt gcgccaagcc 120

cctgggcagg gtctcgagtg gatgggcaat atcggtccgt tttttggcat tgcgaattac 180

gcgcagaagt ttcagggccg ggtgaccatt accgcggatg aaagcaccag caccgcgtat 240

atggaactga gcagcctgcg tagcgaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtgatact 300

ccttattttg attattgggg ccaaggcacc ctggtgacgg ttagctcagc ttccaccaag 360

ggccccagcg tgttcccccc ggcccccctgc agcagaagca ccagcgagag cacagccgcc 420

ctgggctgcc tggtgaagga ctacttcccc gagcccgtga ccgtgagctg gaacagcgga 480

gccctgacca gcggcgtgca caccttcccc gccgtgctgc agagcagcgg cctgtacagc 540

ctgagcagcg tggtgaccgt gcccagcagc aacttcggca cccagaccta cacctgcaac 600

gtggaccaca agcccagcaa caccaaggtg gacaagaccg tggagcggaa gtgctgcgtg 660

gagtgccccc cctgccctgc ccctcctgtg gccggaccct ccgtgttcct gttccccccc 720

aagcccaagg acaccctgat gatcagccgg acccccgagg tgacctgcgt ggtggtggac 780

gtgagccacg aggaccccga ggtgcagttc aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcac 840

aacgccaaga ccaagccccg ggaggaacag ttcaacagca ccttccgggt ggtgtccgtg 900

ctgaccgtgg tgcaccagga ctggctgaac ggcaaagaat acaagtgcaa ggtgtccaac 960

aagggcctgc ctgccccat cgagaaaacc atcagcaaga caaagggcca gcccagggaa 1020

ccccaggtgt acaccctgcc ccccagccgg gaggaaatga ccaagaacca ggtgtccctg 1080

acctgtctgg tgaagggctt ctaccccagc gacatcgccg tggagtggga gagcaacggc 1140

cagcccgaga acaactacaa gaccaccccc cccatgctgg acagcgacgg cagcttcttc 1200

ctgtacagca agctgacagt ggacaagagc cggtggcagc agggcaacgt gttcagctgc 1260

agcgtgatgc acgaggccct gcacaaccac tacacccaga agagcctgag cctgtccccc 1320

ggcaaa 1326

<210> 128

<211> 642

<212> ADN

<213> homo sapiens

<400> 128

gatatcgaac tgacccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgtatc 60

tcgtgtagcg gcgattctat tcctaattat tatgtttatt ggtaccagca gaaacccggg 120

caggcgccag ttcttgtgat ttatgatgat tctaatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180

tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240

gacgaagcgg attattattg ccagacttat gatgatggtt ctactgctga ggtgtttggc 300

ggcggcacga agttaaccgt tcttggtcag cccaaggctg cccctcggt cactctgttc 360

ccgccctcct ctgaggagct tcaagccaac aaggccacac tggtgtgtct cataagtgac 420

ttctacccgg gagccgtgac agtggcctgg aaggcagata gcagccccgt caaggcggga 480

gtggagacca ccacaccctc caaacaaagc aacaacaagt acgcggccag cagctatctg 540

agcctgacgc ctgagcagtg gaagtcccac agaagctaca gctgccaggt cacgcatgaa 600

gggagcaccg tggagaagac agtggccccct acagaatgtt ca 642

<210> 129

<211> 1326

<212> ADN

<213> homo sapiens

<400> 129

caggtgcagc tggtgcagtc cggcgccgag gtgaagaagc ccggctcctc cgtgaaggtg 60

tcctgcaagg cctccggcgg caccttctcc tcctacgcca tctcctgggt gcggcaggcc 120

cccggccagg gcctggagtg gatgggcaac atcggccccc tcttcggcat cgccaactac 180

gcccagaagt tccagggccg ggtgaccatc accgccgacg agtccacctc caccgcctac 240

atggagctgt cctccctgcg gtccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgggacacc 300

ccctacttcg actactgggg ccagggcacc ctggtgaccg tgtcctccgc ctccaccaag 360

ggcccctccg tgttcccccc ggcccccctgc tcccggtcca cctccgagtc caccgccgcc 420

ctgggctgcc tggtgaagga ctacttcccc gagcccgtga ccgtgtcctg gaactccggc 480

gccctgacct ccggcgtgca caccttcccc gccgtgctgc agtcctccgg cctgtactcc 540

ctgtcctccg tggtgaccgt gccctcctcc aacttcggca cccagaccta cacctgcaac 600

gtggaccaca agccctccaa caccaaggtg gacaagaccg tggagcggaa gtgctgcgtg 660

gagtgccccc cctgccccgc ccccccgtg gccggccct ccgtgttcct gttcccccc 720

aagcccaagg acaccctgat gatctcccgg acccccgagg tgacctgcgt ggtggtggac 780

gtgtcccacg aggaccccga ggtgcagttc aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcac 840

aacgccaaga ccaagccccg ggaggagcag ttcaactcca ccttccgggt ggtgtccgtg 900

ctgaccgtgg tgcaccagga ctggctgaac ggcaaggagt acaagtgcaa ggtgtccaac 960

aagggcctgc ccgccccat cgagaagacc atctccaaga ccaagggcca gccccgggag 1020

ccccaggtgt acaccctgcc ccctcccgg gaggagatga ccaagaacca ggtgtccctg 1080

acctgcctgg tgaagggctt ctacccctcc gacatcgccg tggagtggga gtccaacggc 1140

cagcccgaga acaactacaa gaccacccc cccatgctgg actccgacgg ctccttcttc 1200

ctgtactcca agctgaccgt ggacaagtcc cggtggcagc agggcaacgt gttctcctgc 1260

tccgtgatgc acgaggccct gcacaaccac tacacccaga agtccctgtc cctgtccccc 1320

ggcaag 1326

<210> 130

<211> 642

<212> ADN

<213> homo sapiens

<400> 130

```
gacatcgagc tgacccagcc cccctccgtg tccgtggccc ccggccagac cgcccggatc     60
tcctgctccg gcgactccat ccccaactac tacgtgtact ggtaccagca gaagcccggc    120
caggcccccg tgctggtgat ctacgacgac tccaaccggc cctccggcat ccccgagcgg    180
ttctccggct ccaactccgg caacaccgcc accctgacca tctccggcac ccaggccgag    240
gacgaggccg actactactg ccagacctac gacgacggct ccaccgccga ggtgttcggc    300
ggcggcacca agctgaccgt gctgggccag cctaaggctg cccccagcgt gaccctgttc    360
ccccccagca gcgaggagct gcaggccaac aaggccaccc tggtgtgcct gatcagcgac    420
ttctacccag gcgccgtgac cgtggcctgg aaggccgaca gcagccccgt gaaggccggc    480
gtggagacca ccaccccccag caagcagagc aacaacaagt acgccgccag cagctacctg    540
agcctgaccc ccgagcagtg gaagagccac aggtcctaca gctgccaggt gacccacgag    600
ggcagcaccg tggaaaagac cgtggcccca accgagtgca gc                       642
```

<210> 131

<211> 5

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 131

```
Ser Tyr Trp Ile Ser
1               5
```

<210> 132

<211> 17

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 132

```
Ile Ile Asp Pro Asp Asp Ser Lys Thr Asn Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
1               5                  10                  15

Gly
```

<210> 133

<211> 8

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 133

Arg Ser Tyr Tyr Pro Met Asp Tyr
1 5

<210> 134

<211> 15

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 134

Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Val Gly Val Tyr Asn Phe Val Ser
1 5 10 15

<210> 135

<211> 7

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 135

Tyr Val Asp Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 136

<211> 11

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 136

Gln Ser Phe Asp Gly Phe Gly Ile Asp Met Val
1 5 10

<210> 137

<211> 117

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 137

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

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

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

Gly Ile Ile Asp Pro Asp Asp Ser Lys Thr Asn Tyr Ser Pro Ser Phe
    50                  55                  60

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

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

Ala Arg Arg Ser Tyr Tyr Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
            100                 105                 110

Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 138

<211> 112

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 138

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

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

Tyr Asn Phe Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys
        35                  40                  45

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

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

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

Phe Gly Ile Asp Met Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
            100                 105                 110
```

<210> 139

<211> 220

<212> PRT

<213> homo sapiens

<220>

<221> CARACTERÍSTICA NUEVA

<222> (220)..(220)

<223> X puede ser C, EF, o CEF

<400> 139

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

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

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

Gly Ile Ile Asp Pro Asp Asp Ser Lys Thr Asn Tyr Ser Pro Ser Phe
    50                  55                  60

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

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

Ala Arg Arg Ser Tyr Tyr Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
            100                 105                 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
        115                 120                 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
    130                 135                 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145                 150                 155                 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
                165                 170                 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
            180                 185                 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
        195                 200                 205

Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Xaa
    210                 215                 220
```

<210> 140

<211> 217

<212> PRT

<213> homo sapiens

<220>

<221> CARACTERÍSTICA NUEVA

<222> (217)..(217)

<223> X puede ser C5 o A

<400> 140

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

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

Tyr Asn Phe Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys
        35                  40                  45

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

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

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

Phe Gly Ile Asp Met Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
            100                 105                 110

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
        115                 120                 125

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
    130                 135                 140

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
145                 150                 155                 160

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
                165                 170                 175

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
            180                 185                 190

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
        195                 200                 205

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Xaa
    210                 215
```

<210> 141

<211> 351

<212> ADN

<213> homo sapiens

<400> 141

caggtgcaat tggttcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt 60

agctgcaaag gttccggata ttcctttact tcttattgga tttcttgggt gcgccagatg 120

cctgggaagg gtctcgagtg gatgggcatt atcgatccgg atgatagcaa gaccaattat 180

tctccgagct ttcagggcca ggtgaccatt agcgcggata aaagcattag caccgcgtat 240

cttcaatgga gcagcctgaa agcgagcgat acggccatgt attattgcgc gcgtcgttct 300

tattatccta tggattattg gggccaaggc accctggtga cggttagctc a 351

<210> 142

<211> 336

<212> ADN

<213> homo sapiens

<400> 142

gatatcgcac tgacccagcc agcttcagtg agcggctcac caggtcagag cattaccatc 60

tcgtgtacgg gtactagcag cgatgttgtt ggtgtttata attttgtgtc ttggtaccag 120

cagcatcccg ggaaggcgcc gaaacttatg atttattatg ttgataatcg tccctcaggc 180

gtgagcaacc gttttagcgg atccaaaagc ggcaacaccg cgagcctgac cattagcggc 240

ctgcaagcgg aagacgaagc ggattattat tgccagtctt ttgatggttt tggtattgat 300

atggtgtttg gcggcggcac gaagttaacc gttctt 336

<210> 143

<211> 658

<212> ADN

<213> homo sapiens

<220>

<221> característica nueva

<222> (658)..(658)

<223> n puede ser TGC, GAATTC, o TGCGAATTC

<400> 143

caggtgcaat tggttcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt 60

agctgcaaag gttccggata ttcctttact tcttattgga tttcttgggt gcgccagatg 120

cctgggaagg gtctcgagtg gatgggcatt atcgatccgg atgatagcaa gaccaattat 180

tctccgagct ttcagggcca ggtgaccatt agcgcggata aaagcattag caccgcgtat 240

cttcaatgga gcagcctgaa agcgagcgat acggccatgt attattgcgc gcgtcgttct 300

tattatccta tggattattg gggccaaggc accctggtga cggttagctc agcgtcgacc 360

aaaggtccaa gcgtgtttcc gctggctccg agcagcaaaa gcaccagcgg cggcacggct 420

gccctgggct gcctggttaa agattatttc ccggaaccag tcaccgtgag ctggaacagc 480

ggggcgctga ccagcggcgt gcataccttt ccggcggtgc tgcaaagcag cggcctgtat 540

agcctgagca gcgttgtgac cgtgccgagc agcagcttag gcactcagac ctatatttgc 600

aacgtgaacc ataaaccgag caacaccaaa gtggataaaa aagtggaacc gaaaagcn 658

<210> 144

<211> 649

<212> ADN

<213> homo sapiens

<220>

<221> característica nueva

<222> (649)..(649)

<223> n puede ser TGCAGC o GCC

<400> 144

```
gatatcgcac tgacccagcc agcttcagtg agcggctcac caggtcagag cattaccatc     60
tcgtgtacgg gtactagcag cgatgttgtt ggtgtttata attttgtgtc ttggtaccag    120
cagcatcccg ggaaggcgcc gaaacttatg atttattatg ttgataatcg tccctcaggc    180
gtgagcaacc gttttagcgg atccaaaagc ggcaacaccg cgagcctgac cattagcggc    240
ctgcaagcgg aagacgaagc ggattattat tgccagtctt ttgatggttt tggtattgat    300
atggtgtttg gcggcggcac gaagttaacc gttcttggcc agccgaaagc cgcaccgagt    360
gtgacgctgt ttccgccgag cagcgaagaa ttgcaggcga acaaagcgac cctggtgtgc    420
ctgattagcg acttttatcc gggagccgtg acagtggcct ggaaggcaga tagcagcccc    480
gtcaaggcgg gagtggagac caccacaccc tccaaacaaa gcaacaacaa gtacgcggcc    540
agcagctatc tgagcctgac gcctgagcag tggaagtccc acagaagcta cagctgccag    600
gtcacgcatg aggggagcac cgtggaaaaa accgttgcgc cgactgagn                649
```

<210> 145

<211> 5

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 145

```
Ser Tyr Trp Ile Ala
1               5
```

<210> 146

<211> 17

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 146

```
Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Asn Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
1               5                   10                  15

Gly
```

<210> 147

<211> 8

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 147

Ser Lys Tyr Gly Ser Phe Asp Tyr
1 5

<210> 148

<211> 14

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 148

Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser
1 5 10

<210> 149

<211> 7

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 149

Asn Val Asn Ser Arg Pro Ser
1 5

<210> 150

<211> 11

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 150

Gln Ser Tyr Asp Asp Gly Gln Asp Asn Glu Val
1 5 10

<210> 151

<211> 117

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 151

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Ser Lys Tyr Gly Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
            100                 105                 110

Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 152

<211> 111

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 152

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

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

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

Met Ile Tyr Asn Val Asn Ser Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65                  70                  75                  80

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

Gln Asp Asn Glu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
            100                 105                 110
```

<210> 153

<211> 220

<212> PRT

<213> homo sapiens

<220>

<221> CARACTERÍSTICA NUEVA

<222> (220)..(220)

<223> X puede ser C, EF, o CEF

<400> 153

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Ser Lys Tyr Gly Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
            100                 105                 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
        115                 120                 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
    130                 135                 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145                 150                 155                 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
                165                 170                 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
            180                 185                 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
        195                 200                 205

Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Xaa
    210                 215                 220
```

<210> 154

<211> 216

<212> PRT

<213> homo sapiens

<220>

<221> CARACTERÍSTICA NUEVA

<222> (216)..(216)

<223> X puede ser C5 o A

<400> 154

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

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

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

Met Ile Tyr Asn Val Asn Ser Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65                  70                  75                  80

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

Gln Asp Asn Glu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
            100                 105                 110

Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu
        115                 120                 125
```

```
Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
    130                 135                 140

Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val
145                 150                 155                 160

Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys
                165                 170                 175

Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser
            180                 185                 190

His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu
        195                 200                 205

Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Xaa
    210                 215
```

<210> 155

<211> 351

<212> ADN

<213> homo sapiens

<400> 155

```
caggtgcaat tggttcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt     60
agctgcaaag gttccggata ttcctttact tcttattgga ttgcttgggt gcgccagatg    120
cctgggaagg gtctcgagtg gatgggcatt atctatccgg gtgatagcga taccaattat    180
tctccgagct tcagggccca ggtgaccatt agcgcggata aaagcattag caccgcgtat    240
cttcaatgga gcagcctgaa agcgagcgat acggccatgt attattgcgc gcgttctaag    300
tatggttctt ttgattattg gggccaaggc accctggtga cggttagctc a             351
```

<210> 156

<211> 333

<212> ADN

<213> homo sapiens

<400> 156

gatatcgcac tgacccagcc agcttcagtg agcggctcac caggtcagag cattaccatc 60

tcgtgtacgg gtactagcag cgatgttggt ggttataatt atgtgtcttg gtaccagcag 120

catcccggga aggcgccgaa acttatgatt tataatgtta attctcgtcc ctcaggcgtg 180

agcaaccgtt ttagcggatc caaaagcggc aacaccgcga gcctgaccat tagcggcctg 240

caagcggaag acgaagcgga ttattattgc cagtcttatg atgatggtca ggataatgag 300

gtgtttggcg gcggcacgaa gttaaccgtt ctt 333

<210> 157

<211> 658

<212> ADN

<213> homo sapiens

<220>

<221> característica nueva

<222> (658)..(658)

<223> n puede ser TGC, GAATTC, o TGCGAATTC

<400> 157

caggtgcaat tggttcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt 60

agctgcaaag gttccggata ttcctttact tcttattgga ttgcttgggt gcgccagatg 120

cctgggaagg gtctcgagtg gatgggcatt atctatccgg gtgatagcga taccaattat 180

tctccgagct ttcagggcca ggtgaccatt agcgcggata aaagcattag caccgcgtat 240

cttcaatgga gcagcctgaa agcgagcgat acggccatgt attattgcgc gcgttctaag 300

tatggttctt ttgattattg gggccaaggc accctggtga cggttagctc agcgtcgacc 360

aaaggtccaa gcgtgtttcc gctggctccg agcagcaaaa gcaccagcgg cggcacggct 420

gccctgggct gcctggttaa agattatttc ccggaaccag tcaccgtgag ctggaacagc 480

ggggcgctga ccagcggcgt gcataccttt ccggcggtgc tgcaaagcag cggcctgtat 540

agcctgagca gcgttgtgac cgtgccgagc agcagcttag gcactcagac ctatatttgc 600

aacgtgaacc ataaaccgag caacaccaaa gtggataaaa aagtggaacc gaaaagcn 658

<210> 158

<211> 646

<212> ADN

<213> homo sapiens

<220>

<221> característica nueva

<222> (646)..(646)

<223> n puede ser TGCAGC o GCC

<400> 158

```
gatatcgcac tgacccagcc agcttcagtg agcggctcac caggtcagag cattaccatc     60
tcgtgtacgg gtactagcag cgatgttggt ggttataatt atgtgtcttg gtaccagcag    120
catcccggga aggcgccgaa acttatgatt tataatgtta attctcgtcc ctcaggcgtg    180
agcaaccgtt ttagcggatc caaaagcggc aacaccgcga gcctgaccat tagcggcctg    240
caagcggaag acgaagcgga ttattattgc cagtcttatg atgatggtca ggataatgag    300
gtgtttggcg gcggcacgaa gttaaccgtt cttggccagc cgaaagccgc accgagtgtg    360
acgctgtttc cgccgagcag cgaagaattg caggcgaaca aagcgaccct ggtgtgcctg    420

attagcgact tttatccggg agccgtgaca gtggcctgga aggcagatag cagccccgtc    480
aaggcgggag tggagaccac cacaccctcc aaacaaagca acaacaagta cgcggccagc    540
agctatctga gcctgacgcc tgagcagtgg aagtcccaca gaagctacag ctgccaggtc    600
acgcatgagg ggagcaccgt ggaaaaaacc gttgcgccga ctgagn                   646
```

<210> 159

<211> 5

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 159

```
Ser Tyr Ala Met His
1               5
```

<210> 160

<211> 17

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 160

```
Ala Ile Ser Ser Ser Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1               5                   10                  15

Gly
```

<210> 161

<211> 7

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 161

```
Glu Ser Trp Phe Leu Asp Leu
1               5
```

<210> 162

<211> 11

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 162

```
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Trp Leu Ala
1               5                   10
```

<210> 163

<211> 7

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 163

```
Leu Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1               5
```

<210> 164

<211> 9

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 164

Gln Gln Tyr Tyr Asp Phe Ser Asp Thr
1 5

<210> 165

<211> 116

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 165

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Glu Ser Trp Phe Leu Asp Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 166

<211> 107

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 166

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

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

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

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

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

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

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

<210> 167

<211> 219

<212> PRT

<213> homo sapiens

<220>

<221> CARACTERÍSTICA NUEVA

<222> (219)..(219)

<223> X puede ser C, EF, o CEF

<400> 167

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Glu Ser Trp Phe Leu Asp Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
            100                 105                 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
    130                 135                 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145                 150                 155                 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
                165                 170                 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
            180                 185                 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
        195                 200                 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Xaa
    210                 215
```

<210> 168

<211> 214

<212> PRT

<213> homo sapiens

<220>

<221> CARACTERÍSTICA NUEVA

<222> (214)..(214)

<223> X puede ser C o A

<400> 168

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

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
            100                 105                 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
        115                 120                 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
    130                 135                 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145                 150                 155                 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
                165                 170                 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
            180                 185                 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
        195                 200                 205

Phe Asn Arg Gly Glu Xaa
    210
```

<210> 169

<211> 348

<212> ADN

<213> homo sapiens

<400> 169

caggtgcaat tggtggaaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg 60

agctgcgcgg cctccggatt tacctttact tcttatgcta tgcattgggt gcgccaagcc 120

cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagcgct atctcttctt ctggtagctc tacctattat 180

gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtgagtct 300

tggtttcttg atctttgggg ccaaggcacc ctggtgacgg ttagctca 348

<210> 170

<211> 321

<212> ADN

<213> homo sapiens

<400> 170

gatatccaga tgacccagag cccgtctagc ctgagcgcga gcgtgggtga tcgtgtgacc 60

attacctgca gagcgagcca gtctatttct aattggctgg cttggtacca gcagaaacca 120

ggtaaagcac cgaaactatt aatttatctt gcttcttctt tgcaaagcgg ggtcccgtcc 180

cgttttagcg gctctggatc cggcactgat tttaccctga ccattagcag cctgcaacct 240

gaagactttg cggtttatta ttgccagcag tattatgatt tttctgatac ctttggccag 300

ggtacgaaag ttgaaattaa a 321

<210> 171

<211> 655

<212> ADN

<213> homo sapiens

<220>

<221> característica nueva

<222> (655)..(655)

<223> n puede ser TGC, TAATTC, o TGCGAATTC

<400> 171

caggtgcaat tggtggaaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg 60

agctgcgcgg cctccggatt tacctttact tcttatgcta tgcattgggt gcgccaagcc 120

cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagcgct atctcttctt ctggtagctc tacctattat 180

gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtgagtct 300

tggtttcttg atctttgggg ccaaggcacc ctggtgacgg ttagctcagc gtcgaccaaa 360

ggtccaagcg tgtttccgct ggctccgagc agcaaaagca ccagcggcgg cacggctgcc 420

ctgggctgcc tggttaaaga ttatttcccg gaaccagtca ccgtgagctg gaacagcggg 480

gcgctgacca gcggcgtgca tacctttccg gcggtgctgc aaagcagcgg cctgtatagc 540

ctgagcagcg ttgtgaccgt gccgagcagc agcttaggca ctcagaccta tatttgcaac 600

gtgaaccata aaccgagcaa caccaaagtg gataaaaaag tggaaccgaa aagcn 655

<210> 172

<211> 640

<212> ADN

<213> homo sapiens

<220>

<221> característica nueva

<222> (640)..(640)

<223> n puede ser TGC o GCC

<400> 172

gatatccaga tgacccagag cccgtctagc ctgagcgcga gcgtgggtga tcgtgtgacc 60

attacctgca gagcgagcca gtctatttct aattggctgg cttggtacca gcagaaacca 120

ggtaaagcac cgaaactatt aatttatctt gcttcttctt tgcaaagcgg ggtcccgtcc 180

cgttttagcg gctctggatc cggcactgat tttaccctga ccattagcag cctgcaacct 240

gaagactttg cggtttatta ttgccagcag tattatgatt tttctgatac ctttggccag 300

ggtacgaaag ttgaaattaa acgtacggtg gctgctccga gcgtgtttat ttttccgccg 360

agcgatgaac aactgaaaag cggcacggcg agcgtggtgt gcctgctgaa caacttttat 420

ccgcgtgaag cgaaagttca gtggaaagta gacaacgcgc tgcaaagcgg caacagccag 480

gaaagcgtga ccgaacagga tagcaaagat agcacctatt ctctgagcag caccctgacc 540

ctgagcaaag cggattatga aaaacataaa gtgtatgcgt gcgaagtgac ccatcaaggt 600

ctgagcagcc cggtgactaa atcttttaat cgtggcgagn 640

<210> 173

<211> 5

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 173

Asn Tyr Gly Met His
1 5

<210> 174

<211> 16

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 174

Val Ser Tyr Ala Gly Ser Phe Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
1 5 10 15

<210> 175

<211> 12

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 175

```
Ser Trp Leu Phe Gly Tyr Pro Asp Ile Phe Asp Tyr
1               5                   10
```

<210> 176

<211> 14

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 176

```
Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser
1               5                   10
```

<210> 177

<211> 7

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 177

```
Asp Val Asn Asn Arg Pro Ser
1               5
```

<210> 178

<211> 9

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 178

```
Ser Ser Tyr Asp Lys Phe Gln Thr Val
1               5
```

<210> 179

<211> 120

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 179

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

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

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

Ser Val Ser Tyr Ala Gly Ser Phe Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
    50                  55                  60

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

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

Arg Ser Trp Leu Phe Gly Tyr Pro Asp Ile Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 180

<211> 109

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 180

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

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

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

Met Ile Tyr Asp Val Asn Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65                  70                  75                  80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Asp Lys Phe
                85                  90                  95

Gln Thr Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
            100                 105
```

<210> 181

<211> 223

<212> PRT

<213> homo sapiens

<220>

<221> CARACTERÍSTICA NUEVA

<222> (223)..(223)

<223> X puede ser C, EF, o CEF

<400> 181

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

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

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

Ser Val Ser Tyr Ala Gly Ser Phe Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
    50                  55                  60

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

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

Arg Ser Trp Leu Phe Gly Tyr Pro Asp Ile Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
        115                 120                 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
    130                 135                 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145                 150                 155                 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
                165                 170                 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
            180                 185                 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
        195                 200                 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Xaa
    210                 215                 220
```

<210> 182

<211> 214

<212> PRT

<213> homo sapiens

<220>

<221> CARACTERÍSTICA NUEVA

<222> (214)..(214)

<223> X puede ser C5 o A

<400> 182

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

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

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

Met Ile Tyr Asp Val Asn Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65                  70                  75                  80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Asp Lys Phe
                85                  90                  95

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

Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu
        115                 120                 125

Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro
    130                 135                 140

Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala
145                 150                 155                 160

Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala
                165                 170                 175

Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg
            180                 185                 190

Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr
```

195 200 205

Val Ala Pro Thr Glu Xaa
210

<210> 183

<211> 360

<212> ADN

<213> homo sapiens

<400> 183

caggtgcaat tggtggaaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg 60

agctgcgcgg cctccggatt tacctttttct aattatggta tgcattgggt gcgccaagcc 120

cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagcgtt tcttatgctg gtagctttac caattatgcg 180

gatagcgtga aaggccgttt taccatttca cgtgataatt cgaaaaacac cctgtatctg 240

caaatgaaca gcctgcgtgc ggaagatacg gccgtgtatt attgcgcgcg ttcttggctt 300

tttggttatc ctgatatttt tgattattgg ggccaaggca ccctggtgac ggttagctca 360

<210> 184

<211> 327

<212> ADN

<213> homo sapiens

<400> 184

gatatcgcac tgacccagcc agcttcagtg agcggctcac caggtcagag cattaccatc 60

tcgtgtacgg gtactagcag cgatgttggt ggttataatt atgtgtcttg gtaccagcag 120

catcccggga aggcgccgaa acttatgatt tatgatgtta ataatcgtcc ctcaggcgtg 180

agcaaccgtt ttagcggatc caaaagcggc aacaccgcga gcctgaccat tagcggcctg 240

caagcggaag acgaagcgga ttattattgc tcttcttatg ataagtttca gactgtgttt 300

ggcggcggca cgaagttaac cgttctt 327

<210> 185

<211> 667

<212> ADN

<213> homo sapiens

<220>

<221> característica nueva

<222> (667)..(667)

<223> n puede ser TGC, TAATTC, o TGCGAATTC

<400> 185

caggtgcaat tggtggaaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg 60

agctgcgcgg cctccggatt tacctttttct aattatggta tgcattgggt gcgccaagcc 120

cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagcgtt tcttatgctg gtagctttac caattatgcg 180

gatagcgtga aaggccgttt taccatttca cgtgataatt cgaaaaacac cctgtatctg 240

caaatgaaca gcctgcgtgc ggaagatacg gccgtgtatt attgcgcgcg ttcttggctt 300

tttggttatc ctgatatttt tgattattgg ggccaaggca ccctggtgac ggttagctca 360

gcgtcgacca aaggtccaag cgtgtttccg ctggctccga gcagcaaaag caccagcggc 420

ggcacggctg ccctgggctg cctggttaaa gattatttcc cggaaccagt caccgtgagc 480

tggaacagcg gggcgctgac cagcggcgtg catacctttc cggcggtgct gcaaagcagc 540

ggcctgtata gcctgagcag cgttgtgacc gtgccgagca gcagcttagg cactcagacc 600

tatatttgca acgtgaacca taaaccgagc aacaccaaag tggataaaaa agtggaaccg 660

aaaagcn 667

<210> 186

<211> 640

<212> ADN

<213> homo sapiens

<220>

<221> característica nueva

<222> (640)..(640)

<223> n puede ser TGCAGC o GCC

<400> 186

gatatcgcac tgacccagcc agcttcagtg agcggctcac caggtcagag cattaccatc 60

tcgtgtacgg gtactagcag cgatgttggt ggttataatt atgtgtcttg gtaccagcag 120

catcccggga aggcgccgaa acttatgatt tatgatgtta ataatcgtcc ctcaggcgtg 180

agcaaccgtt ttagcggatc caaaagcggc aacaccgcga gcctgaccat tagcggcctg 240

caagcggaag acgaagcgga ttattattgc tcttcttatg ataagtttca gactgtgttt 300

ggcggcggca cgaagttaac cgttcttggc cagccgaaag ccgcaccgag tgtgacgctg 360

tttccgccga gcagcgaaga attgcaggcg aacaaagcga ccctggtgtg cctgattagc 420

gacttttatc cgggagccgt gacagtggcc tggaaggcag atagcagccc cgtcaaggcg 480

ggagtggaga ccaccacacc ctccaaacaa agcaacaaca agtacgcggc cagcagctat 540

ctgagcctga cgcctgagca gtggaagtcc cacagaagct acagctgcca ggtcacgcat 600

gaggggagca ccgtggaaaa aaccgttgcg ccgactgagn 640

<210> 187

<211> 116

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 187

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

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

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

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

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

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

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

Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 188

<211> 108

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 188

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

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

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

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60

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

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

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

<210> 189

<211> 219

<212> PRT

<213> homo sapiens

<220>

<221> CARACTERÍSTICA NUEVA

<222> (219)..(219)

<223> X puede ser C, EF, o CEF

<400> 189

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

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

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

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

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

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

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

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
    130                 135                 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145                 150                 155                 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
                165                 170                 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
            180                 185                 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
        195                 200                 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Xaa
    210                 215
```

<210> 190

<211> 213

<212> PRT

<213> homo sapiens

<220>

<221> CARACTERÍSTICA NUEVA

<222> (213)..(213)

<223> X puede ser C5 o A

<400> 190

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

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

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

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60

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

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

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

Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln
        115                 120                 125
```

```
Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly
    130                 135                 140

Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly
145                 150                 155                 160

Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
                165                 170                 175

Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser
            180                 185                 190

Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val
        195                 200                 205

Ala Pro Thr Glu Xaa
    210
```

<210> 191

<211> 348

<212> ADN

<213> homo sapiens

<400> 191

```
caggtgcaat tggttcagtc tggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcagcag cgtgaaagtg     60
agctgcaaag cctccggagg cacttttttct tcttatgcca tttcttgggt gcgccaagcc    120
cctgggcagg gtctcgagtg gatgggcggt atcggtccgt tttttggcac tgcgaattac    180
gcgcagaagt ttcagggccg ggtgaccatt accgcggatg aaagcaccag caccgcgtat    240
atggaactga gcagcctgcg tagcgaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtgatact    300
ccttattttg attattgggg ccaaggcacc ctggtgacgg ttagctca                 348
```

<210> 192

<211> 324

<212> ADN

<213> homo sapiens

<400> 192

gatatcgaac tgacccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgtatc 60

tcgtgtagcg gcgattctat tcctaattat tatgtttatt ggtaccagca gaaacccggg 120

caggcgccag ttcttgtgat ttatgatgat tctaatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180

tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240

gacgaagcgg attattattg ccagtctttt gattcttctc ttaatgctga ggtgtttggc 300

ggcggcacga agttaaccgt tctt 324

<210> 193

<211> 655

<212> ADN

<213> homo sapiens

<220>

<221> característica nueva

<222> (655)..(655)

<223> n puede ser TGC, GAATTC, o TGCGAATTC

<400> 193

caggtgcaat tggttcagtc tggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcagcag cgtgaaagtg 60

agctgcaaag cctccggagg cacttttttct tcttatgcca tttcttgggt gcgccaagcc 120

cctgggcagg gtctcgagtg gatgggcggt atcggtccgt tttttggcac tgcgaattac 180

gcgcagaagt ttcagggccg ggtgaccatt accgcggatg aaagcaccag caccgcgtat 240

atggaactga gcagcctgcg tagcgaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtgatact 300

ccttattttg attattgggg ccaaggcacc ctggtgacgg ttagctcagc gtcgaccaaa 360

ggtccaagcg tgtttccgct ggctccgagc agcaaaagca ccagcggcgg cacggctgcc 420

ctgggctgcc tggttaaaga ttatttcccg gaaccagtca ccgtgagctg gaacagcggg 480

gcgctgacca gcggcgtgca taccttttccg gcggtgctgc aaagcagcgg cctgtatagc 540

ctgagcagcg ttgtgaccgt gccgagcagc agcttaggca ctcagaccta tatttgcaac 600

gtgaaccata aaccgagcaa caccaaagtg gataaaaaag tggaaccgaa aagcn 655

<210> 194

<211> 637

<212> ADN

<213> homo sapiens

<220>

<221> característica nueva

<222> (637)..(637)

<223> n puede ser TGCAGC o GCC

<400> 194

```
gatatcgaac tgacccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgtatc     60
tcgtgtagcg gcgattctat tcctaattat tatgtttatt ggtaccagca gaaacccggg    120
caggcgccag ttcttgtgat ttatgatgat tctaatcgtc cctcaggcat cccggaacgc    180
tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa    240
gacgaagcgg attattattg ccagtctttt gattcttctc ttaatgctga ggtgtttggc    300
ggcggcacga agttaaccgt tcttggccag ccgaaagccg caccgagtgt gacgctgttt    360
ccgccgagca gcgaagaatt gcaggcgaac aaagcgaccc tggtgtgcct gattagcgac    420

ttttatccgg gagccgtgac agtggcctgg aaggcagata gcagccccgt caaggcggga    480
gtggagacca ccacaccctc caaacaaagc aacaacaagt acgcggccag cagctatctg    540
agcctgacgc ctgagcagtg gaagtcccac agaagctaca gctgccaggt cacgcatgag    600
gggagcaccg tggaaaaaac cgttgcgccg actgagn                              637
```

<210> 195

<211> 5

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 195

```
Ser Tyr Tyr Ile Ser
1               5
```

<210> 196

<211> 17

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 196

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 197

<211> 19

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 197

Gly Glu Ile Trp His Val His Gln Pro Tyr Lys Ser Gly Val Tyr Gly
1 5 10 15

Ala Ala Tyr

<210> 198

<211> 11

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 198

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Asn
1 5 10

<210> 199

<211> 7

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 199

Gly Thr Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 200

<211> 9

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 200

```
Gln Gln Leu Asp Ser Phe Pro Ala Thr
1               5
```

<210> 201

<211> 128

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 201

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Gly Glu Ile Trp His Val His Gln Pro Tyr Lys Ser Gly Val
            100                 105                 110

Tyr Gly Ala Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120                 125
```

<210> 202

<211> 107

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 202

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

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

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

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

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

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

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

<210> 203

<211> 231

<212> PRT

<213> homo sapiens

<220>

<221> CARACTERÍSTICA NUEVA

<222> (231)..(231)

<223> X puede ser C, EF, o CEF

<400> 203

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

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

Tyr Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45
```

```
Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

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

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

Ala Arg Gly Glu Ile Trp His Val His Gln Pro Tyr Lys Ser Gly Val
            100                 105                 110

Tyr Gly Ala Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120                 125

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
    130                 135                 140

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
                165                 170                 175

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
            180                 185                 190

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
        195                 200                 205

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
    210                 215                 220

Lys Val Glu Pro Lys Ser Xaa
225                 230
```

<210> 204

<211> 214

<212> PRT

<213> homo sapiens

<220>

<221> CARACTERÍSTICA NUEVA

<222> (214)..(214)

<223> X puede ser C o A

<400> 204

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

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
            100                 105                 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
        115                 120                 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
    130                 135                 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145                 150                 155                 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
                165                 170                 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
            180                 185                 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
        195                 200                 205

Phe Asn Arg Gly Glu Xaa
    210
```

<210> 205

<211> 384

<212> ADN

<213> homo sapiens

<400> 205

caggtgcaat tggttcagtc tggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcagcag cgtgaaagtg 60

agctgcaaag cctccggagg cacttttttct tcttattata tttcttgggt gcgccaagcc 120

cctgggcagg gtctcgagtg gatgggcggt atcattccga tttttggcac tgcgaattac 180

gcgcagaagt ttcagggccg ggtgaccatt accgcggatg aaagcaccag caccgcgtat 240

atggaactga gcagcctgcg tagcgaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtggtgag 300

atttggcatg ttcatcagcc ttataagtct ggtgtttatg gtgctgctta ttggggccaa 360

ggcaccctgg tgacggttag ctca 384

<210> 206

<211> 321

<212> ADN

<213> homo sapiens

<400> 206

gatatccaga tgacccagag cccgtctagc ctgagcgcga gcgtgggtga tcgtgtgacc 60

attacctgca gagcgagcca gggtatttct aattggctga attggtacca gcagaaacca 120

ggtaaagcac cgaaactatt aatttatggt acttcttctt tgcaaagcgg ggtcccgtcc 180

cgttttagcg gctctggatc cggcactgat tttaccctga ccattagcag cctgcaacct 240

gaagactttg cgacttatta ttgccagcag cttgattctt ttcctgctac ctttggccag 300

ggtacgaaag ttgaaattaa a 321

<210> 207

<211> 691

<212> ADN

<213> homo sapiens

<220>

<221> característica nueva

<222> (691)..(691)

<223> n puede ser TGC, GAATTC, o TGCGAATTC

<400> 207

caggtgcaat tggttcagtc tggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcagcag cgtgaaagtg 60

agctgcaaag cctccggagg cacttttttct tcttattata tttcttgggt gcgccaagcc 120

cctgggcagg gtctcgagtg gatgggcggt atcattccga tttttggcac tgcgaattac 180

gcgcagaagt ttcagggccg ggtgaccatt accgcggatg aaagcaccag caccgcgtat 240

atggaactga gcagcctgcg tagcgaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtggtgag 300

atttggcatg ttcatcagcc ttataagtct ggtgtttatg gtgctgctta ttggggccaa 360

ggcaccctgg tgacggttag ctcagcgtcg accaaaggtc caagcgtgtt tccgctggct 420

ccgagcagca aaagcaccag cggcggcacg gctgccctgg gctgcctggt taaagattat 480

ttcccggaac cagtcaccgt gagctggaac agcggggcgc tgaccagcgg cgtgcatacc 540

tttccggcgg tgctgcaaag cagcggcctg tatagcctga gcagcgttgt gaccgtgccg 600

agcagcagct taggcactca gacctatatt tgcaacgtga accataaacc gagcaacacc 660

aaagtggata aaaaagtgga accgaaaagc n 691

<210> 208

<211> 640

<212> ADN

<213> homo sapiens

<220>

<221> característica nueva

<222> (640)..(640)

<223> n puede ser TGC o GCC

<400> 208

```
gatatccaga tgacccagag cccgtctagc ctgagcgcga gcgtgggtga tcgtgtgacc     60
attacctgca gagcgagcca gggtatttct aattggctga attggtacca gcagaaacca    120
ggtaaagcac cgaaactatt aatttatggt acttcttctt tgcaaagcgg ggtcccgtcc    180
cgttttagcg gctctggatc cggcactgat tttaccctga ccattagcag cctgcaacct    240
gaagactttg cgacttatta ttgccagcag cttgattctt ttcctgctac ctttggccag    300
ggtacgaaag ttgaaattaa acgtacggtg gctgctccga gcgtgtttat ttttccgccg    360
agcgatgaac aactgaaaag cggcacggcg agcgtggtgt gcctgctgaa caacttttat    420
ccgcgtgaag cgaaagttca gtggaaagta gacaacgcgc tgcaaagcgg caacagccag    480
gaaagcgtga ccgaacagga tagcaaagat agcacctatt ctctgagcag caccctgacc    540
ctgagcaaag cggattatga aaaacataaa gtgtatgcgt gcgaagtgac ccatcaaggt    600
ctgagcagcc cggtgactaa atcttttaat cgtggcgagn                          640
```

<210> 209

<211> 11

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 209

```
Gln Ser Trp Thr Asp Ser Pro Asn Thr Leu Val
1               5                   10
```

<210> 210

<211> 117

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 210

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Tyr Met Met Arg Gly Phe Asp His Trp Gly Gln Gly Thr Leu
            100                 105                 110

Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 211

<211> 108

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 211

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

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

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

Lys Asp Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60

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

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

Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
            100                 105
```

<210> 212

<211> 220

<212> PRT

<213> homo sapiens

<220>

<221> CARACTERÍSTICA NUEVA

<222> (220)..(220)

<223> X puede ser C, EF, o CEF

<400> 212

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Tyr Met Met Arg Gly Phe Asp His Trp Gly Gln Gly Thr Leu
            100                 105                 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
        115                 120                 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
    130                 135                 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145                 150                 155                 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
                165                 170                 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
            180                 185                 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
        195                 200                 205

Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Xaa
    210                 215                 220
```

<210> 213

<211> 213

<212> PRT

<213> homo sapiens

<220>

<221> CARACTERÍSTICA NUEVA

<222> (213)..(213)

<223> X puede ser C5 o A

<400> 213

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

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

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

Lys Asp Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60

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

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

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

Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln
        115                 120                 125
```

```
Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly
    130                 135                 140

Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly
145                 150                 155                 160

Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
                165                 170                 175

Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser
            180                 185                 190

Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val
        195                 200                 205

Ala Pro Thr Glu Xaa
    210
```

<210> 214

<211> 351

<212> ADN

<213> homo sapiens

<400> 214

```
caggtgcaat tggttcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt     60
agctgcaaag gttccggata ttcctttact tcttattata ttggttgggt gcgccagatg    120
cctgggaagg gtctcgagtg gatgggcatt atcgatccgt ctgatagcca taccacttat    180
tctccgagct ttcagggcca ggtgaccatt agcgcggata aaagcattag caccgcgtat    240
cttcaatgga gcagcctgaa agcgagcgat acggccatgt attattgcgc gcgttatatg    300
atgcgtggtt ttgatcattg gggccaaggc accctggtga cggttagctc a              351
```

<210> 215

<211> 324

<212> ADN

<213> homo sapiens

<400> 215

gatatcgaac tgacccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgtatc 60

tcgtgtagcg gcgattctct tggtgattat tatgcttatt ggtaccagca gaaacccggg 120

caggcgccag ttcttgtgat ttataaggat aataatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180

tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240

gacgaagcgg attattattg ccagtcttgg actgattctc ctaatactct tgtgtttggc 300

ggcggcacga agttaaccgt tctt 324

<210> 216

<211> 658

<212> ADN

<213> homo sapiens

<220>

<221> característica nueva

<222> (658)..(658)

<223> n puede ser TGC, GAATTC, o TGCGAATTC

<400> 216

caggtgcaat tggttcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt 60

agctgcaaag gttccggata ttcctttact tcttattata ttggttgggt gcgccagatg 120

cctgggaagg gtctcgagtg gatgggcatt atcgatccgt ctgatagcca taccacttat 180

tctccgagct ttcagggcca ggtgaccatt agcgcggata aaagcattag caccgcgtat 240

cttcaatgga gcagcctgaa agcgagcgat acggccatgt attattgcgc gcgttatatg 300

atgcgtggtt ttgatcattg gggccaaggc accctggtga cggttagctc agcgtcgacc 360

aaaggtccaa gcgtgtttcc gctggctccg agcagcaaaa gcaccagcgg cggcacggct 420

gccctgggct gcctggttaa agattatttc ccggaaccag tcaccgtgag ctggaacagc 480

ggggcgctga ccagcggcgt gcataccttt ccggcggtgc tgcaaagcag cggcctgtat 540

agcctgagca gcgttgtgac cgtgccgagc agcagcttag gcactcagac ctatatttgc 600

aacgtgaacc ataaaccgag caacaccaaa gtggataaaa aagtggaacc gaaaagcn 658

<210> 217

<211> 637

<212> ADN

<213> homo sapiens

<220>

<221> característica nueva

<222> (637)..(637)

<223> n puede ser TGCAGC o GCC

<400> 217

gatatcgaac tgacccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgtatc 60

tcgtgtagcg gcgattctct tggtgattat tatgcttatt ggtaccagca gaaacccggg 120

caggcgccag ttcttgtgat ttataaggat aataatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180

tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240

gacgaagcgg attattattg ccagtcttgg actgattctc ctaatactct tgtgtttggc 300

ggcggcacga agttaaccgt tcttggccag ccgaaagccg caccgagtgt gacgctgttt 360

ccgccgagca gcgaagaatt gcaggcgaac aaagcgaccc tggtgtgcct gattagcgac 420

ttttatccgg gagccgtgac agtggcctgg aaggcagata gcagccccgt caaggcggga 480

gtggagacca ccacaccctc caaacaaagc aacaacaagt acgcggccag cagctatctg 540

agcctgacgc ctgagcagtg gaagtcccac agaagctaca gctgccaggt cacgcatgag 600

gggagcaccg tggaaaaaac cgttgcgccg actgagn 637

<210> 218

<211> 116

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 218

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

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

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

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

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

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

Arg Tyr Glu Tyr Gly Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
            100                 105                 110

Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 219

<211> 106

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 219

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

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

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

Lys Asp Asn Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60

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

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Tyr Asp Ile Glu Ser Tyr Val
                85                  90                  95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
            100                 105
```

<210> 220

<211> 219

<212> PRT

<213> homo sapiens

<220>

<221> CARACTERÍSTICA NUEVA

<222> (219)..(219)

<223> X puede ser C, EF, o CEF

<400> 220

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

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

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

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

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

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

Arg Tyr Glu Tyr Gly Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
            100                 105                 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
    130                 135                 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145                 150                 155                 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
                165                 170                 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
            180                 185                 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
        195                 200                 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Xaa
    210                 215
```

<210> 221

<211> 211

<212> PRT

<213> homo sapiens

<220>

<221> CARACTERÍSTICA NUEVA

<222> (211)..(211)

<223> X puede ser C5 o A

<400> 221

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

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

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

Lys Asp Asn Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60
```

```
Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Glu
65                  70                  75                  80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Tyr Asp Ile Glu Ser Tyr Val
                85                  90                  95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ala
            100                 105                 110

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
        115                 120                 125

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
    130                 135                 140

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
145                 150                 155                 160

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
                165                 170                 175

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
            180                 185                 190

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
        195                 200                 205

Thr Glu Xaa
    210
```

<210> 222

<211> 348

<212> ADN

<213> homo sapiens

<400> 222

caggtgcaat tggttcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt 60

agctgcaaag gttccggata ttcctttact aattatattt cttgggtgcg ccagatgcct 120

gggaagggtc tcgagtggat gggcattatc gatccggatg atagctatac ccgttattct 180

ccgagctttc agggacaggt gaccattagc gcggataaaa gcattagcac cgcgtatctt 240

caatggagca gcctgaaagc gagcgatacg gccatgtatt attgcgcgcg ttatgagtat 300

ggtggttttg atatttgggg ccaaggcacc ctggtgacgg ttagctca 348

<210> 223

<211> 318

<212> ADN

<213> homo sapiens

<400> 223

gatatcgaac tgacccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgtatc 60

tcgtgtagcg gcgataatat tggtaattct tatgttcatt ggtaccagca gaaacccggg 120

caggcgccag ttcttgtgat ttataaggat aatgatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180

tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240

gacgaagcgg attattattg cggtacttat gatattgagt cttatgtgtt tggcggcggc 300

acgaagttaa ccgttctt 318

<210> 224

<211> 655

<212> ADN

<213> homo sapiens

<220>

<221> característica nueva

<222> (655)..(655)

<223> n puede ser TGC, GAATTC, o TGCGAATTC

<400> 224

caggtgcaat tggttcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt 60

agctgcaaag gttccggata ttcctttact aattatattt cttgggtgcg ccagatgcct 120

gggaagggtc tcgagtggat gggcattatc gatccggatg atagctatac ccgttattct 180

ccgagctttc agggacaggt gaccattagc gcggataaaa gcattagcac cgcgtatctt 240

caatggagca gcctgaaagc gagcgatacg gccatgtatt attgcgcgcg ttatgagtat 300

ggtggttttg atatttgggg ccaaggcacc ctggtgacgg ttagctcagc gtcgaccaaa 360

ggtccaagcg tgtttccgct ggctccgagc agcaaaagca ccagcggcgg cacggctgcc 420

ctgggctgcc tggttaaaga ttatttcccg gaaccagtca ccgtgagctg gaacagcggg 480

gcgctgacca gcggcgtgca taccttccg gcggtgctgc aaagcagcgg cctgtatagc 540

ctgagcagcg ttgtgaccgt gccgagcagc agcttaggca ctcagaccta tatttgcaac 600

gtgaaccata aaccgagcaa caccaaagtg gataaaaaag tggaaccgaa aagcn 655

<210> 225

<211> 631

<212> ADN

<213> homo sapiens

<220>

<221> característica nueva

<222> (631)..(631)

<223> n puede ser TGCAGC o GCC

<400> 225

gatatcgaac tgacccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgtatc 60

tcgtgtagcg gcgataatat tggtaattct tatgttcatt ggtaccagca gaaacccggg 120

caggcgccag ttcttgtgat ttataaggat aatgatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180

tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240

gacgaagcgg attattattg cggtacttat gatattgagt cttatgtgtt tggcggcggc 300

acgaagttaa ccgttcttgg ccagccgaaa gccgcaccga gtgtgacgct gtttccgccg 360

agcagcgaag aattgcaggc gaacaaagcg accctggtgt gcctgattag cgacttttat 420

ccgggagccg tgacagtggc ctggaaggca gatagcagcc ccgtcaaggc gggagtggag 480

accaccacac cctccaaaca aagcaacaac aagtacgcgg ccagcagcta tctgagcctg 540

acgcctgagc agtggaagtc ccacagaagc tacagctgcc aggtcacgca tgaggggagc 600

accgtggaaa aaaccgttgc gccgactgag n 631

<210> 226

<211> 16

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 226

His Ile Phe Ser Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr Ser Thr Ser Leu Lys Thr
1 5 10 15

<210> 227

<211> 117

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 227

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

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

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

Trp Leu Ala His Ile Phe Ser Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr Ser Thr Ser
    50                  55                  60

Leu Lys Thr Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val

65                  70                  75                  80

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

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

Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 228

<211> 109

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 228

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

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Ile Gly Thr Tyr
            20                  25                  30

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

Met Ile Tyr Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65                  70                  75                  80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Gln
                85                  90                  95

Ser Ile Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
            100                 105
```

<210> 229

<211> 220

<212> PRT

<213> homo sapiens

<220>

<221> CARACTERÍSTICA NUEVA

<222> (220)..(220)

<223> X puede ser C, EF, o CEF

<400> 229

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

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

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

Trp Leu Ala His Ile Phe Ser Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr Ser Thr Ser
    50                  55                  60

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
        115                 120                 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
    130                 135                 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145                 150                 155                 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
                165                 170                 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
            180                 185                 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
        195                 200                 205

Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Xaa
    210                 215                 220
```

<210> 230

<211> 214

<212> PRT

<213> homo sapiens

<220>

<221> CARACTERÍSTICA NUEVA

<222> (214)..(214)

<223> X puede ser C5 o A

<400> 230

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

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Ile Gly Thr Tyr
            20                  25                  30

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

Met Ile Tyr Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65                  70                  75                  80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Gln
                85                  90                  95

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

Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu
        115                 120                 125

Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro
    130                 135                 140

Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala
145                 150                 155                 160

Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala
                165                 170                 175

Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg
            180                 185                 190

Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr
        195                 200                 205

            Val Ala Pro Thr Glu Xaa
                210
```

<210> 231

<211> 351

<212> ADN

<213> homo sapiens

<400> 231

caggtgcaat tgaaagaaag cggcccggcc ctggtgaaac cgacccaaac cctgaccctg 60

acctgtacct ttccggatt tagcctgtct acttctggtg gtggtgtgtc ttggattcgc 120

cagccgcctg ggaaagccct cgagtggctg gctcatatct tttctgatga tgataagtat 180

tatagcacca gcctgaaaac gcgtctgacc attagcaaag atacttcgaa aaatcaggtg 240

gtgctgacta tgaccaacat ggacccggtg gatacggcca cctattattg cgcgcgtggt 300

ccttatggtt ttgattcttg gggccaaggc accctggtga cggttagctc a 351

<210> 232

<211> 327

<212> ADN

<213> homo sapiens

<400> 232

gatatcgcac tgacccagcc agcttcagtg agcggctcac caggtcagag cattaccatc 60

tcgtgtacgg gtactagcag cgatattggt acttataatt atgtgtcttg gtaccagcag 120

catcccggga aggcgccgaa acttatgatt tatgatgatt ctaatcgtcc ctcaggcgtg 180

agcaaccgtt ttagcggatc caaaagcggc aacaccgcga gcctgaccat tagcggcctg 240

caagcggaag acgaagcgga ttattattgc cagtcttatg attctcagtc tattgtgttt 300

ggcggcggca cgaagttaac cgttctt 327

<210> 233

<211> 658

<212> ADN

<213> homo sapiens

<220>

<221> característica nueva

<222> (658)..(658)

<223> n puede ser TGC, GAATTC, o TGCGAATTC

<400> 233

caggtgcaat tgaaagaaag cggcccggcc ctggtgaaac cgacccaaac cctgaccctg 60

acctgtacct tttccggatt tagcctgtct acttctggtg gtggtgtgtc ttggattcgc 120

cagccgcctg ggaaagccct cgagtggctg gctcatatct tttctgatga tgataagtat 180

tatagcacca gcctgaaaac gcgtctgacc attagcaaag atacttcgaa aaatcaggtg 240

gtgctgacta tgaccaacat ggacccggtg gatacggcca cctattattg cgcgcgtggt 300

ccttatggtt ttgattcttg gggccaaggc accctggtga cggttagctc agcgtcgacc 360

aaaggtccaa gcgtgtttcc gctggctccg agcagcaaaa gcaccagcgg cggcacggct 420

gccctgggct gcctggttaa agattatttc ccggaaccag tcaccgtgag ctggaacagc 480

ggggcgctga ccagcggcgt gcataccttt ccggcggtgc tgcaaagcag cggcctgtat 540

agcctgagca gcgttgtgac cgtgccgagc agcagcttag gcactcagac ctatatttgc 600

aacgtgaacc ataaaccgag caacaccaaa gtggataaaa aagtggaacc gaaaagcn 658

<210> 234

<211> 640

<212> ADN

<213> homo sapiens

<220>

<221> característica nueva

<222> (640)..(640)

<223> n puede ser TGCAGC o GCC

<400> 234

gatatcgcac tgacccagcc agcttcagtg agcggctcac caggtcagag cattaccatc 60

tcgtgtacgg gtactagcag cgatattggt acttataatt atgtgtcttg gtaccagcag 120

catcccggga aggcgccgaa acttatgatt tatgatgatt ctaatcgtcc ctcaggcgtg 180

agcaaccgtt ttagcggatc caaaagcggc aacaccgcga gcctgaccat tagcggcctg 240

caagcggaag acgaagcgga ttattattgc cagtcttatg attctcagtc tattgtgttt 300

ggcggcggca cgaagttaac cgttcttggc cagccgaaag ccgcaccgag tgtgacgctg 360

tttccgccga gcagcgaaga attgcaggcg aacaaagcga ccctggtgtg cctgattagc 420

gacttttatc cgggagccgt gacagtggcc tggaaggcag atagcagccc cgtcaaggcg 480

ggagtggaga ccaccacacc ctccaaacaa agcaacaaca agtacgcggc cagcagctat 540

ctgagcctga cgcctgagca gtggaagtcc cacagaagct acagctgcca ggtcacgcat 600

gaggggagca ccgtggaaaa aaccgttgcg ccgactgagn 640

<210> 235

<211> 7

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 235

Thr Ser Gly Met Ser Val Gly
1 5

<210> 236

<211> 16

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 236

Leu Ile Asp Trp Asp Glu Asp Lys Ser Tyr Ser Thr Ser Leu Lys Thr
1 5 10 15

<210> 237

<211> 11

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 237

Tyr Asn Trp Tyr Asn Pro Pro Gly Phe Asp Asn
1 5 10

<210> 238

<211> 13

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 238

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val Ser
1 5 10

<210> 239

<211> 7

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 239

Arg Asn Asp Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 240

<211> 9

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 240

Gln Ser Ala Asp Ser Ser Ser Met Val
1 5

<210> 241

<211> 121

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 241

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

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

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

Trp Leu Ala Leu Ile Asp Trp Asp Glu Asp Lys Ser Tyr Ser Thr Ser
    50                  55                  60

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

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

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

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

<210> 242

<211> 108

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 242

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
            20                  25                  30

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

Ile Tyr Arg Asn Asp Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
    50                  55                  60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Ala Asp Ser Ser Ser
                85                  90                  95

Met Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
            100                 105
```

<210> 243

<211> 224

<212> PRT

<213> homo sapiens

<220>

<221> CARACTERÍSTICA NUEVA

<222> (224)..(224)

<223> X puede ser C, EF, o CEF

<400> 243

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

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

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

Trp Leu Ala Leu Ile Asp Trp Asp Glu Asp Lys Ser Tyr Ser Thr Ser
    50                  55                  60

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

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

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

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Xaa
    210                 215                 220
```

<210> 244

<211> 213

<212> PRT

<213> homo sapiens

<220>

<221> CARACTERÍSTICA NUEVA

<222> (213)..(213)

<223> X puede ser C5 o A

<400> 244

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
            20                  25                  30

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

Ile Tyr Arg Asn Asp Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
    50                  55                  60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Ala Asp Ser Ser Ser
                85                  90                  95

Met Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys
            100                 105                 110

Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln
        115                 120                 125
```

```
Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly
    130                 135                 140

Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly
145                 150                 155                 160

Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
                165                 170                 175

Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser
            180                 185                 190

Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val
        195                 200                 205

Ala Pro Thr Glu Xaa
    210
```

<210> 245

<211> 363

<212> ADN

<213> homo sapiens

<400> 245

```
caggtgcaat tgaaagaaag cggcccggcc ctggtgaaac cgacccaaac cctgaccctg     60
acctgtacct tttccggatt tagcctgtct acttctggta tgtctgtggg ttggattcgc    120
cagccgcctg ggaaagccct cgagtggctg gctcttatcg attgggatga ggataagtct    180
tatagcacca gcctgaaaac gcgtctgacc attagcaaag atacttcgaa aaatcaggtg    240
gtgctgacta tgaccaacat ggacccggtg gatacggcca cctattattg cgcgcgttat    300
aattggtata atcctcctgg ttttgataat tggggccaag gcaccctggt gacggttagc    360
tca                                                                  363
```

<210> 246

<211> 324

<212> ADN

<213> homo sapiens

<400> 246

gatatcgtgc tgacccagcc gccttcagtg agtggcgcac caggtcagcg tgtgaccatc 60

tcgtgtagcg gcagcagcag caacattggt tctaattatg tgtcttggta ccagcagttg 120

cccgggacgg cgccgaaact tctgatttat cgtaatgata agcgtccctc aggcgtgccg 180

gatcgtttta gcggatccaa aagcggcacc agcgcgagcc ttgcgattac gggcctgcaa 240

agcgaagacg aagcggatta ttattgccag tctgctgatt cttcttctat ggtgtttggc 300

ggcggcacga agttaaccgt tctt 324

<210> 247

<211> 670

<212> ADN

<213> homo sapiens

<220>

<221> característica nueva

<222> (670)..(670)

<223> n puede ser TGC, GAATTC, o TGCGAATTC

<400> 247

caggtgcaat tgaaagaaag cggcccggcc ctggtgaaac cgacccaaac cctgaccctg 60

acctgtacct tttccggatt tagcctgtct acttctggta tgtctgtggg ttggattcgc 120

cagccgcctg ggaaagccct cgagtggctg gctcttatcg attgggatga ggataagtct 180

tatagcacca gcctgaaaac gcgtctgacc attagcaaag atacttcgaa aaatcaggtg 240

gtgctgacta tgaccaacat ggacccggtg gatacggcca cctattattg cgcgcgttat 300

aattggtata atcctcctgg ttttgataat tggggccaag gcaccctggt gacggttagc 360

tcagcgtcga ccaaaggtcc aagcgtgttt ccgctggctc cgagcagcaa aagcaccagc 420

ggcggcacgg ctgccctggg ctgcctggtt aaagattatt tcccggaacc agtcaccgtg 480

agctggaaca gcggggcgct gaccagcggc gtgcatacct ttccggcggt gctgcaaagc 540

agcggcctgt atagcctgag cagcgttgtg accgtgccga gcagcagctt aggcactcag 600

acctatattt gcaacgtgaa ccataaaccg agcaacacca aagtggataa aaaagtggaa 660

ccgaaaagcn 670

<210> 248

<211> 637

<212> ADN

<213> homo sapiens

<220>

<221> característica nueva

<222> (637)..(637)

<223> n puede ser TGCAGC o GCC

<400> 248

```
gatatcgtgc tgacccagcc gccttcagtg agtggcgcac caggtcagcg tgtgaccatc     60
tcgtgtagcg gcagcagcag caacattggt tctaattatg tgtcttggta ccagcagttg    120
cccgggacgg cgccgaaact tctgatttat cgtaatgata agcgtccctc aggcgtgccg    180
gatcgtttta gcggatccaa aagcggcacc agcgcgagcc ttgcgattac gggcctgcaa    240

agcgaagacg aagcggatta ttattgccag tctgctgatt cttcttctat ggtgtttggc    300
ggcggcacga agttaaccgt tcttggccag ccgaaagccg caccgagtgt gacgctgttt    360
ccgccgagca gcgaagaatt gcaggcgaac aaagcgaccc tggtgtgcct gattagcgac    420
ttttatccgg gagccgtgac agtggcctgg aaggcagata gcagccccgt caaggcggga    480
gtggagacca ccacaccctc caaacaaagc aacaacaagt acgcggccag cagctatctg    540
agcctgacgc ctgagcagtg gaagtcccac agaagctaca gctgccaggt cacgcatgag    600
gggagcaccg tggaaaaaac cgttgcgccg actgagn                              637
```

<210> 249

<211> 219

<212> PRT

<213> homo sapiens

<220>

<221> CARACTERÍSTICA NUEVA

<222> (219)..(219)

<223> X puede ser C, EF, o CEF

<400> 249

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

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

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

Gly Asn Ile Gly Pro Phe Phe Gly Ile Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

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

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

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

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu

    130                 135                 140

 Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
 145                 150                 155                 160

 Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
                165                 170                 175

 Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
            180                 185                 190

 Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
        195                 200                 205

 Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Xaa
    210                 215
```

<210> 250

<211> 655

<212> ADN

<213> homo sapiens

<220>

<221> característica nueva

<222> (655)..(655)

<223> n puede ser TGC, GAATTC, o TGCGAATTC

<400> 250

caggtgcaat tggttcagtc tggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcagcag cgtgaaagtg 60

agctgcaaag cctccggagg cacttttttct tcttatgcca tttcttgggt gcgccaagcc 120

cctgggcagg gtctcgagtg gatgggcaat atcggtccgt tttttggcat tgcgaattac 180

gcgcagaagt ttcagggccg ggtgaccatt accgcggatg aaagcaccag caccgcgtat 240

atggaactga gcagcctgcg tagcgaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtgatact 300

ccttatttttg attattgggg ccaaggcacc ctggtgacgg ttagctcagc gtcgaccaaa 360

ggtccaagcg tgtttccgct ggctccgagc agcaaaagca ccagcggcgg cacggctgcc 420

ctgggctgcc tggttaaaga ttatttcccg gaaccagtca ccgtgagctg gaacagcggg 480

gcgctgacca gcggcgtgca taccttttccg gcggtgctgc aaagcagcgg cctgtatagc 540

ctgagcagcg ttgtgaccgt gccgagcagc agcttaggca ctcagaccta tatttgcaac 600

gtgaaccata aaccgagcaa caccaaagtg gataaaaaag tggaaccgaa aagcn 655

<210> 251

<211> 213

<212> PRT

<213> homo sapiens

<220>

<221> CARACTERÍSTICA NUEVA

<222> (213)..(213)

<223> X puede ser C5 o A

<400> 251

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

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

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

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60

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

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Thr Tyr Asp Asp Gly Ser Thr Ala
                85                  90                  95

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

Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln
        115                 120                 125

Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly
    130                 135                 140

Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly
145                 150                 155                 160

Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
                165                 170                 175

Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser
            180                 185                 190

Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val
        195                 200                 205

Ala Pro Thr Glu Xaa
    210
```

<210> 252

<211> 637

<212> ADN

<213> homo sapiens

<220>

<221> característica nueva

<222> (637)..(637)

<223> n puede ser TGCAGC o GCC

<400> 252

```
gatatcgaac tgacccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgtatc     60
tcgtgtagcg gcgattctat tcctaattat tatgtttatt ggtaccagca gaaacccggg    120
caggcgccag ttcttgtgat ttatgatgat tctaatcgtc cctcaggcat cccggaacgc    180
tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa    240
gacgaagcgg attattattg ccagacttat gatgatggtt ctactgctga ggtgtttggc    300
ggcggcacga agttaaccgt tcttggccag ccgaaagccg caccgagtgt gacgctgttt    360
ccgccgagca gcgaagaatt gcaggcgaac aaagcgaccc tggtgtgcct gattagcgac    420
ttttatccgg gagccgtgac agtggcctgg aaggcagata gcagccccgt caaggcggga    480
gtggagacca ccacaccctc caaacaaagc aacaacaagt acgcggccag cagctatctg    540
agcctgacgc ctgagcagtg gaagtcccac agaagctaca gctgccaggt cacgcatgag    600
gggagcaccg tggaaaaaac cgttgcgccg actgagn                              637
```

<210> 253

<211> 117

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 253

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

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

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

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

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

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

 Ala Arg Tyr Met Met Arg Gly Phe Asp His Trp Gly Gln Gly Thr Leu
             100                 105                 110

 Val Thr Val Ser Ser
         115
```

<210> 254

<211> 220

<212> PRT

<213> homo sapiens

<220>

<221> CARACTERÍSTICA NUEVA

<222> (220)..(220)

<223> X puede ser C, EF, o CEF

<400> 254

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Tyr Met Met Arg Gly Phe Asp His Trp Gly Gln Gly Thr Leu
            100                 105                 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
        115                 120                 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
    130                 135                 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145                 150                 155                 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
                165                 170                 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
            180                 185                 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
        195                 200                 205

Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Xaa
    210                 215                 220
```

<210> 255

<211> 351

<212> ADN

<213> homo sapiens

<400> 255

caggtgcaat tggttcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt 60

agctgcaaag gttccggata ttcctttact tcttattata ttggttgggt gcgccagatg 120

cctgggaagg gtctcgagtg gatgggcatt attgatccta ctgattctca gactgcttat 180

tctccttctt ttcagggtca ggtgaccatt agcgcggata aaagcattag caccgcgtat 240

cttcaatgga gcagcctgaa agcgagcgat acggccatgt attattgcgc gcgttatatg 300

atgcgtggtt ttgatcattg gggccaaggc accctggtga cggttagctc a 351

<210> 256

<211> 658

<212> ADN

<213> homo sapiens

<220>

<221> característica nueva

<222> (658)..(658)

<223> n puede ser TGC, GAATTC, o TGCGAATTC

<400> 256

caggtgcaat tggttcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt 60

agctgcaaag gttccggata ttcctttact tcttattata ttggttgggt gcgccagatg 120

cctgggaagg gtctcgagtg gatgggcatt attgatccta ctgattctca gactgcttat 180

tctccttctt ttcagggtca ggtgaccatt agcgcggata aaagcattag caccgcgtat 240

cttcaatgga gcagcctgaa agcgagcgat acggccatgt attattgcgc gcgttatatg 300

atgcgtggtt ttgatcattg gggccaaggc accctggtga cggttagctc agcgtcgacc 360

aaaggtccaa gcgtgtttcc gctggctccg agcagcaaaa gcaccagcgg cggcacggct 420

gccctgggct gcctggttaa agattatttc ccggaaccag tcaccgtgag ctggaacagc 480

ggggcgctga ccagcggcgt gcataccttt ccggcggtgc tgcaaagcag cggcctgtat 540

agcctgagca gcgttgtgac cgtgccgagc agcagcttag gcactcagac ctatatttgc 600

aacgtgaacc ataaaccgag caacaccaaa gtggataaaa aagtggaacc gaaaagcn 658

<210> 257

<211> 117

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 257

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Tyr Met Met Arg Gly Phe Asp His Trp Gly Gln Gly Thr Leu
            100                 105                 110

Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 258

<211> 220

<212> PRT

<213> homo sapiens

<220>

<221> CARACTERÍSTICA NUEVA

<222> (220)..(220)

<223> X puede ser C, EF, o CEF

<400> 258

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Tyr Met Met Arg Gly Phe Asp His Trp Gly Gln Gly Thr Leu
            100                 105                 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
        115                 120                 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
    130                 135                 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145                 150                 155                 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
                165                 170                 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
            180                 185                 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
        195                 200                 205

        Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Xaa
            210                 215                 220
```

<210> 259

<211> 351

<212> ADN

<213> homo sapiens

<400> 259

caggtgcaat tggttcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt 60

agctgcaaag gttccggata ttcctttact tcttattata ttggttgggt gcgccagatg 120

cctgggaagg gtctcgagtg gatgggcatt attgatccta ctgattctta tactgtttat 180

tctccttctt ttcagggtca ggtgaccatt agcgcggata aaagcattag caccgcgtat 240

cttcaatgga gcagcctgaa agcgagcgat acggccatgt attattgcgc gcgttatatg 300

atgcgtggtt ttgatcattg gggccaaggc accctggtga cggttagctc a 351

<210> 260

<211> 658

<212> ADN

<213> homo sapiens

<220>

<221> característica nueva

<222> (658)..(658)

<223> n puede ser TGC, GAATTC, o TGCGAATTC

<400> 260

caggtgcaat tggttcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt 60

agctgcaaag gttccggata ttcctttact tcttattata ttggttgggt gcgccagatg 120

cctgggaagg gtctcgagtg gatgggcatt attgatccta ctgattctta tactgtttat 180

tctccttctt ttcagggtca ggtgaccatt agcgcggata aaagcattag caccgcgtat 240

cttcaatgga gcagcctgaa agcgagcgat acggccatgt attattgcgc gcgttatatg 300

atgcgtggtt ttgatcattg gggccaaggc accctggtga cggttagctc agcgtcgacc 360

aaaggtccaa gcgtgtttcc gctggctccg agcagcaaaa gcaccagcgg cggcacggct 420

gccctgggct gcctggttaa agattatttc ccggaaccag tcaccgtgag ctggaacagc 480

ggggcgctga ccagcggcgt gcataccttt ccggcggtgc tgcaaagcag cggcctgtat 540

agcctgagca gcgttgtgac cgtgccgagc agcagcttag gcactcagac ctatatttgc 600

aacgtgaacc ataaaccgag caacaccaaa gtggataaaa aagtggaacc gaaaagcn 658

<210> 261

<211> 107

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 261

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

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

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

Lys Asp Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60

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

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Thr Trp Asp Thr Gly Glu Ser Gly
                85                  90                  95

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
            100                 105
```

<210> 262

<211> 212

<212> PRT

<213> homo sapiens

<220>

<221> CARACTERÍSTICA NUEVA

<222> (212)..(212)

<223> X puede ser C5 o A

<400> 262

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

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

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

Lys Asp Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60

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

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Thr Trp Asp Thr Gly Glu Ser Gly
                85                  90                  95

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala
            100                 105                 110

Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala
        115                 120                 125

Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala
    130                 135                 140

Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val
145                 150                 155                 160

Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser
                165                 170                 175

Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr
            180                 185                 190

Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala
        195                 200                 205

Pro Thr Glu Xaa
    210
```

<210> 263

<211> 321

<212> ADN

<213> homo sapiens

<400> 263

gatatcgaac tgacccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgtatc 60

tcgtgtagcg gcgattctct tggtgattat tatgcttatt ggtaccagca gaaacccggg 120

caggcgccag ttcttgtgat ttataaggat aataatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180

tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240

gacgaagcgg attattattg ccagacttgg gatactggtg agtctggtgt gtttggcggc 300

ggcacgaagt taaccgttct t 321

<210> 264

<211> 634

<212> ADN

<213> homo sapiens

<220>

<221> característica nueva

<222> (634)..(634)

<223> n puede ser TGCAGC o GCC

<400> 264

```
gatatcgaac tgacccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgtatc     60

tcgtgtagcg gcgattctct tggtgattat tatgcttatt ggtaccagca gaaacccggg    120

caggcgccag ttcttgtgat ttataaggat aataatcgtc cctcaggcat cccggaacgc    180

tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa    240

gacgaagcgg attattattg ccagacttgg gatactggtg agtctggtgt gtttggcggc    300

ggcacgaagt taaccgttct tggccagccg aaagccgcac cgagtgtgac gctgtttccg    360

ccgagcagcg aagaattgca ggcgaacaaa gcgaccctgg tgtgcctgat tagcgacttt    420

tatccgggag ccgtgacagt ggcctggaag gcagatagca gccccgtcaa ggcgggagtg    480

gagaccacca caccctccaa acaaagcaac aacaagtacg cggccagcag ctatctgagc    540

ctgacgcctg agcagtggaa gtcccacaga agctacagct gccaggtcac gcatgagggg    600

agcaccgtgg aaaaaaccgt tgcgccgact gagn                                634
```

<210> 265

<211> 108

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 265

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

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

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

Lys Asp Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60

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

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Thr Trp Asp Ile Leu Pro His Gly
                85                  90                  95

Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
            100                 105
```

<210> 266

<211> 213

<212> PRT

<213> homo sapiens

<220>

<221> CARACTERÍSTICA NUEVA

<222> (213)..(213)

<223> X puede ser C5 o A

<400> 266

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

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

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

Lys Asp Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60

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

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Thr Trp Asp Ile Leu Pro His Gly
                85                  90                  95

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

Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln
        115                 120                 125

Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly
    130                 135                 140

Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly
145                 150                 155                 160

Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
                165                 170                 175

Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser
            180                 185                 190

Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val
        195                 200                 205

Ala Pro Thr Glu Xaa
    210
```

<210> 267

<211> 324

<212> ADN

<213> homo sapiens

<400> 267

gatatcgaac tgacccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgtatc 60

tcgtgtagcg gcgattctct tggtgattat tatgcttatt ggtaccagca gaaacccggg 120

caggcgccag ttcttgtgat ttataaggat aataatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180

tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240

gacgaagcgg attattattg ccagacttgg gatattcttc ctcatggtct tgtgtttggc 300

ggcggcacga agttaaccgt tctt 324

<210> 268

<211> 637

<212> ADN

<213> homo sapiens

<220>

<221> característica nueva

<222> (637)..(637)

<223> n puede ser TGCAGC o GCC

<400> 268

```
gatatcgaac tgacccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgtatc     60
tcgtgtagcg gcgattctct tggtgattat tatgcttatt ggtaccagca gaaacccggg    120
caggcgccag ttcttgtgat ttataaggat aataatcgtc cctcaggcat cccggaacgc    180
tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa    240
gacgaagcgg attattattg ccagacttgg gatattcttc ctcatggtct tgtgtttggc    300
ggcggcacga agttaaccgt tcttggccag ccgaaagccg caccgagtgt gacgctgttt    360
ccgccgagca gcgaagaatt gcaggcgaac aaagcgaccc tggtgtgcct gattagcgac    420
ttttatccgg gagccgtgac agtggcctgg aaggcagata gcagccccgt caaggcggga    480
gtggagacca ccacaccctc caaacaaagc aacaacaagt acgcggccag cagctatctg    540
agcctgacgc ctgagcagtg gaagtcccac agaagctaca gctgccaggt cacgcatgag    600
gggagcaccg tggaaaaaac cgttgcgccg actgagn                              637
```

<210> 269

<211> 108

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 269

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

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

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

Lys Asp Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60

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

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Thr Asp Ser Pro Thr Gly
                85                  90                  95

Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
            100                 105
```

<210> 270

<211> 213

<212> PRT

<213> homo sapiens

<220>

<221> CARACTERÍSTICA NUEVA

<222> (213)..(213)

<223> X puede ser C5 o A

<400> 270

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

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

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

Lys Asp Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60

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

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Thr Asp Ser Pro Thr Gly
                85                  90                  95

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

Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln
        115                 120                 125

Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly
    130                 135                 140

Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly
145                 150                 155                 160

Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
                165                 170                 175

Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser
            180                 185                 190

Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val
        195                 200                 205

Ala Pro Thr Glu Xaa
    210
```

<210> 271

<211> 324

<212> ADN

<213> homo sapiens

<400> 271

gatatcgaac tgacccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgtatc 60

tcgtgtagcg gcgattctct tggtgattat tatgcttatt ggtaccagca gaaacccggg 120

caggcgccag ttcttgtgat ttataaggat aataatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180

tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240

gacgaagcgg attattattg ccaggcttgg actgattctc ctactggtct tgtgtttggc 300

ggcggcacga agttaaccgt tctt 324

<210> 272

<211> 637

<212> ADN

<213> homo sapiens

<220>

<221> característica nueva

<222> (637)..(637)

<223> n puede ser TGCAGC o GCC

<400> 272

gatatcgaac tgacccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgtatc 60

tcgtgtagcg gcgattctct tggtgattat tatgcttatt ggtaccagca gaaacccggg 120

caggcgccag ttcttgtgat ttataaggat aataatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180

tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240

gacgaagcgg attattattg ccaggcttgg actgattctc ctactggtct tgtgtttggc 300

ggcggcacga agttaaccgt tcttggccag ccgaaagccg caccgagtgt gacgctgttt 360

ccgccgagca gcgaagaatt gcaggcgaac aaagcgaccc tggtgtgcct gattagcgac 420

ttttatccgg gagccgtgac agtggcctgg aaggcagata gcagccccgt caaggcggga 480

gtggagacca ccacaccctc caaacaaagc aacaacaagt acgcggccag cagctatctg 540

agcctgacgc ctgagcagtg gaagtcccac agaagctaca gctgccaggt cacgcatgag 600

gggagcaccg tggaaaaaac cgttgcgccg actgagn 637

<210> 273

<211> 116

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 273

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

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

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

Ile Ile Asp Pro Asp Asp Ser Tyr Thr Glu Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
    50                  55                  60

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

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

Arg Tyr Glu Tyr Gly Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
            100                 105                 110

Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 274

<211> 219

<212> PRT

<213> homo sapiens

<220>

<221> CARACTERÍSTICA NUEVA

<222> (219)..(219)

<223> X puede ser C, EF, o CEF

<400> 274

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

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

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

Ile Ile Asp Pro Asp Asp Ser Tyr Thr Glu Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
    50                  55                  60

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

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

Arg Tyr Glu Tyr Gly Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

            100                 105                 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
    130                 135                 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145                 150                 155                 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
                165                 170                 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
            180                 185                 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
        195                 200                 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Xaa
    210                 215
```

<210> 275

<211> 348

<212> ADN

<213> homo sapiens

<400> 275

caggtgcaat tggttcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt 60

agctgcaaag gttccggata ttcctttact aattatattt cttgggtgcg ccagatgcct 120

gggaagggtc tcgagtggat gggcattatt gatcctgatg attcttatac tgagtattct 180

ccttcttttc agggtcaggt caccattagc gcggataaaa gcattagcac cgcgtatctt 240

caatggagca gcctgaaagc gagcgatacg gccatgtatt attgcgcgcg ttatgagtat 300

ggtggttttg atatttgggg ccaaggcacc ctggtgacgg ttagctca 348

<210> 276

<211> 655

<212> ADN

<213> homo sapiens

<220>

<221> característica nueva

<222> (655)..(655)

<223> n puede ser TGC, GAATTC, o TGCGAATTC

<400> 276

caggtgcaat tggttcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt 60

agctgcaaag gttccggata ttcctttact aattatattt cttgggtgcg ccagatgcct 120

gggaagggtc tcgagtggat gggcattatt gatcctgatg attcttatac tgagtattct 180

ccttcttttc agggtcaggt caccattagc gcggataaaa gcattagcac cgcgtatctt 240

caatggagca gcctgaaagc gagcgatacg gccatgtatt attgcgcgcg ttatgagtat 300

ggtggttttg atatttgggg ccaaggcacc ctggtgacgg ttagctcagc gtcgaccaaa 360

ggtccaagcg tgtttccgct ggctccgagc agcaaaagca ccagcggcgg cacggctgcc 420

ctgggctgcc tggttaaaga ttatttcccg gaaccagtca ccgtgagctg gaacagcggg 480

gcgctgacca gcggcgtgca taccttttccg gcggtgctgc aaagcagcgg cctgtatagc 540

ctgagcagcg ttgtgaccgt gccgagcagc agcttaggca ctcagaccta tatttgcaac 600

gtgaaccata aaccgagcaa caccaaagtg gataaaaaag tggaaccgaa aagcn 655

<210> 277

<211> 116

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 277

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

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

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

Ile Ile Asp Pro Gln Asp Ser Tyr Thr Glu Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
    50                  55                  60

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

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

Arg Tyr Glu Tyr Gly Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
            100                 105                 110

Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 278

<211> 219

<212> PRT

<213> homo sapiens

<220>

<221> CARACTERÍSTICA NUEVA

<222> (219) .. (219)

<223> X puede ser C, EF, o CEF

<400> 278

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

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

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

Ile Ile Asp Pro Gln Asp Ser Tyr Thr Glu Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
    50                  55                  60

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

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

Arg Tyr Glu Tyr Gly Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
            100                 105                 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
    130                 135                 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145                 150                 155                 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
                165                 170                 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
            180                 185                 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
        195                 200                 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Xaa
    210                 215
```

<210> 279

<211> 348

<212> ADN

<213> homo sapiens

<400> 279

caggtgcaat tggttcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt 60

agctgcaaag gttccggata ttcctttact aattatattt cttgggtgcg ccagatgcct 120

gggaagggtc tcgagtggat gggcattatt gatcctcagg attcttatac tgagtattct 180

ccttcttttc agggtcaggt caccattagc gcggataaaa gcattagcac cgcgtatctt 240

caatggagca gcctgaaagc gagcgatacg gccatgtatt attgcgcgcg ttatgagtat 300

ggtggttttg atatttgggg ccaaggcacc ctggtgacgg ttagctca 348

<210> 280

<211> 655

<212> ADN

<213> homo sapiens

<220>

<221> característica nueva

<222> (655)..(655)

<223> n puede ser TGC, GAATTC, TGCGAATTC

<400> 280

caggtgcaat tggttcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt 60

agctgcaaag gttccggata ttcctttact aattatattt cttgggtgcg ccagatgcct 120

gggaagggtc tcgagtggat gggcattatt gatcctcagg attcttatac tgagtattct 180

ccttcttttc agggtcaggt caccattagc gcggataaaa gcattagcac cgcgtatctt 240

caatggagca gcctgaaagc gagcgatacg gccatgtatt attgcgcgcg ttatgagtat 300

ggtggttttg atatttgggg ccaaggcacc ctggtgacgg ttagctcagc gtcgaccaaa 360

ggtccaagcg tgtttccgct ggctccgagc agcaaaagca ccagcggcgg cacggctgcc 420

ctgggctgcc tggttaaaga ttatttcccg gaaccagtca ccgtgagctg gaacagcggg 480

gcgctgacca gcggcgtgca taccttccg gcggtgctgc aaagcagcgg cctgtatagc 540

ctgagcagcg ttgtgaccgt gccgagcagc agcttaggca ctcagaccta tatttgcaac 600

gtgaaccata aaccgagcaa caccaaagtg gataaaaaag tggaaccgaa aagcn 655

<210> 281

<211> 116

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 281

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

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

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

Ile Ile Asp Pro Glu Asp Ser His Thr Glu Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
    50                  55                  60

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

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

Arg Tyr Glu Tyr Gly Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
            100                 105                 110

Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 282

<211> 219

<212> PRT

<213> homo sapiens

<220>

<221> CARACTERÍSTICA NUEVA

<222> (219) .. (219)

<223> X puede ser C, EF, o CEF

<400> 282

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

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

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

Ile Ile Asp Pro Glu Asp Ser His Thr Glu Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
    50                  55                  60

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

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

Arg Tyr Glu Tyr Gly Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
            100                 105                 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
    130                 135                 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145                 150                 155                 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
                165                 170                 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
            180                 185                 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
        195                 200                 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Xaa
    210                 215
```

<210> 283

<211> 348

<212> ADN

<213> homo sapiens

<400> 283

caggtgcaat tggttcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt 60

agctgcaaag gttccggata ttcctttact aattatattt cttgggtgcg ccagatgcct 120

gggaagggtc tcgagtggat gggcattatt gatcctgagg attctcatac tgagtattct 180

ccttcttttc agggtcaggt gaccattagc gcggataaaa gcattagcac cgcgtatctt 240

caatggagca gcctgaaagc gagcgatacg gccatgtatt attgcgcgcg ttatgagtat 300

ggtggttttg atatttgggg ccaaggcacc ctggtgacgg ttagctca 348

<210> 284

<211> 655

<212> ADN

<213> homo sapiens

<220>

<221> característica nueva

<222> (655)..(655)

<223> n puede ser TGC, GAATTC, o TGCGAATTC

<400> 284

caggtgcaat tggttcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt 60

agctgcaaag gttccggata ttcctttact aattatattt cttgggtgcg ccagatgcct 120

gggaagggtc tcgagtggat gggcattatt gatcctgagg attctcatac tgagtattct 180

ccttcttttc agggtcaggt gaccattagc gcggataaaa gcattagcac cgcgtatctt 240

caatggagca gcctgaaagc gagcgatacg gccatgtatt attgcgcgcg ttatgagtat 300

ggtggttttg atatttgggg ccaaggcacc ctggtgacgg ttagctcagc gtcgaccaaa 360

ggtccaagcg tgtttccgct ggctccgagc agcaaaagca ccagcggcgg cacggctgcc 420

ctgggctgcc tggttaaaga ttatttcccg gaaccagtca ccgtgagctg gaacagcggg 480

gcgctgacca gcggcgtgca taccttccg gcggtgctgc aaagcagcgg cctgtatagc 540

ctgagcagcg ttgtgaccgt gccgagcagc agcttaggca ctcagaccta tatttgcaac 600

gtgaaccata aaccgagcaa caccaaagtg gataaaaaag tggaaccgaa aagcn 655

<210> 285

<211> 106

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 285

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

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

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

Lys Asp Asn Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60

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

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

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
            100                 105
```

<210> 286

<211> 211

<212> PRT

<213> homo sapiens

<220>

<221> CARACTERÍSTICA NUEVA

<222> (211)..(211)

<223> X puede ser C5 o A

<400> 286

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

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

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

Lys Asp Asn Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60

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

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

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ala
            100                 105                 110

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
        115                 120                 125

 Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
     130                 135                 140

 Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
 145                 150                 155                 160

 Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
                 165                 170                 175

 Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
             180                 185                 190

 Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
         195                 200                 205

 Thr Glu Xaa
     210
```

<210> 287

<211> 318

<212> ADN

<213> homo sapiens

<400> 287

gatatcgaac tgacccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgtatc 60

tcgtgtagcg gcgataatat tggtaattct tatgttcatt ggtaccagca gaaacccggg 120

caggcgccag ttcttgtgat ttataaggat aatgatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180

tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240

gacgaagcgg attattattg cgctacttgg ggttctgagg atcaggtgtt tggcggcggc 300

acgaagttaa ccgttctt 318

<210> 288

<211> 631

<212> ADN

<213> homo sapiens

<220>

<221> característica nueva

<222> (631)..(631)

<223> n puede ser TGCAGC o GCC

<400> 288

gatatcgaac tgacccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgtatc 60

tcgtgtagcg gcgataatat tggtaattct tatgttcatt ggtaccagca gaaacccggg 120

caggcgccag ttcttgtgat ttataaggat aatgatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180

tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240

gacgaagcgg attattattg cgctacttgg ggttctgagg atcaggtgtt tggcggcggc 300

acgaagttaa ccgttcttgg ccagccgaaa gccgcaccga gtgtgacgct gtttccgccg 360

agcagcgaag aattgcaggc gaacaaagcg accctggtgt gcctgattag cgacttttat 420

ccgggagccg tgacagtggc ctggaaggca gatagcagcc ccgtcaaggc gggagtggag 480

accaccacac cctccaaaca aagcaacaac aagtacgcgg ccagcagcta tctgagcctg 540

acgcctgagc agtggaagtc ccacagaagc tacagctgcc aggtcacgca tgaggggagc 600

accgtggaaa aaaccgttgc gccgactgag n 631

<210> 289

<211> 107

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 289

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

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

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

Lys Asp Asn Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60

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

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

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
            100                 105
```

<210> 290

<211> 212

<212> PRT

<213> homo sapiens

<220>

<221> CARACTERÍSTICA NUEVA

<222> (212)..(212)

<223> X puede ser C5 o A

<400> 290

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

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

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

Lys Asp Asn Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60

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

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

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala
            100                 105                 110

Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala
        115                 120                 125

Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala
    130                 135                 140

Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val
145                 150                 155                 160

Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser
                165                 170                 175

Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr
            180                 185                 190

Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala
        195                 200                 205

Pro Thr Glu Xaa
    210
```

<210> 291

<211> 321

<212> ADN

<213> homo sapiens

<400> 291

```
gatatcgaac tgacccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgtatc    60
tcgtgtagcg gcgataatat tggtaattct tatgttcatt ggtaccagca gaaacccggg   120
caggcgccag ttcttgtgat ttataaggat aatgatcgtc cctcaggcat cccggaacgc   180
tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa   240
gacgaagcgg attattattg ctctacttgg gatattgagc ctacttatgt gtttggcggc   300
ggcacgaagt taaccgttct t                                             321
```

<210> 292

<211> 634

<212> ADN

<213> homo sapiens

<220>

<221> característica nueva

<222> (634)..(634)

<223> n puede ser TGCAGC o GCC

<400> 292

gatatcgaac tgacccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgtatc 60

tcgtgtagcg gcgataatat tggtaattct tatgttcatt ggtaccagca gaaacccggg 120

caggcgccag ttcttgtgat ttataaggat aatgatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180

tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240

gacgaagcgg attattattg ctctacttgg gatattgagc ctacttatgt gtttggcggc 300

ggcacgaagt taaccgttct tggccagccg aaagccgcac cgagtgtgac gctgtttccg 360

ccgagcagcg aagaattgca ggcgaacaaa gcgaccctgg tgtgcctgat tagcgacttt 420

tatccgggag ccgtgacagt ggcctggaag gcagatagca gccccgtcaa ggcgggagtg 480

gagaccacca caccctccaa acaaagcaac aacaagtacg cggccagcag ctatctgagc 540

ctgacgcctg agcagtggaa gtcccacaga agctacagct gccaggtcac gcatgagggg 600

agcaccgtgg aaaaaaccgt tgcgccgact gagn 634

<210> 293

<211> 228

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 293

```
Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala
1               5                  10                  15

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
            20                  25                  30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
        35                  40                  45

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
    50                  55                  60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
                85                  90                  95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
            100                 105                 110

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
        115                 120                 125

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
    130                 135                 140

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
145                 150                 155                 160

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
                165                 170                 175

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
            180                 185                 190

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
        195                 200                 205

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
    210                 215                 220

Ser Pro Gly Lys
225
```

<210> 294

<211> 103

<212> PRT

<213> homo sapiens

<220>

<221> característica nueva

<222> (103)..(103)

<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 294

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                  10                  15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

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

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

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Xaa
            100
```

<210> 295

<211> 326

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 295

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1               5                  10                  15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

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

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

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
            100                 105                 110

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
        115                 120                 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
    130                 135                 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145                 150                 155                 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
                165                 170                 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
            180                 185                 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
        195                 200                 205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
    210                 215                 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225                 230                 235                 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
                245                 250                 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
            260                 265                 270

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
        275                 280                 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
    290                 295                 300
```

```
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305                 310                 315                 320

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
            325
```

<210> 296

<211> 1676

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 296

```
Met Gly Leu Leu Gly Ile Leu Cys Phe Leu Ile Phe Leu Gly Lys Thr
1               5                  10                  15

Trp Gly Gln Glu Gln Thr Tyr Val Ile Ser Ala Pro Lys Ile Phe Arg
            20                  25                  30

Val Gly Ala Ser Glu Asn Ile Val Ile Gln Val Tyr Gly Tyr Thr Glu
        35                  40                  45

Ala Phe Asp Ala Thr Ile Ser Ile Lys Ser Tyr Pro Asp Lys Lys Phe
    50                  55                  60

Ser Tyr Ser Ser Gly His Val His Leu Ser Ser Glu Asn Lys Phe Gln
65                  70                  75                  80

Asn Ser Ala Ile Leu Thr Ile Gln Pro Lys Gln Leu Pro Gly Gly Gln
                85                  90                  95

Asn Pro Val Ser Tyr Val Tyr Leu Glu Val Val Ser Lys His Phe Ser
            100                 105                 110

Lys Ser Lys Arg Met Pro Ile Thr Tyr Asp Asn Gly Phe Leu Phe Ile
        115                 120                 125

His Thr Asp Lys Pro Val Tyr Thr Pro Asp Gln Ser Val Lys Val Arg
    130                 135                 140

Val Tyr Ser Leu Asn Asp Asp Leu Lys Pro Ala Lys Arg Glu Thr Val
145                 150                 155                 160

Leu Thr Phe Ile Asp Pro Glu Gly Ser Glu Val Asp Met Val Glu Glu
                165                 170                 175

Ile Asp His Ile Gly Ile Ile Ser Phe Pro Asp Phe Lys Ile Pro Ser
```

```
            180                 185                 190

Asn Pro Arg Tyr Gly Met Trp Thr Ile Lys Ala Lys Tyr Lys Glu Asp
        195                 200                 205

Phe Ser Thr Thr Gly Thr Ala Tyr Phe Glu Val Lys Glu Tyr Val Leu
    210                 215                 220

Pro His Phe Ser Val Ser Ile Glu Pro Glu Tyr Asn Phe Ile Gly Tyr
225                 230                 235                 240

Lys Asn Phe Lys Asn Phe Glu Ile Thr Ile Lys Ala Arg Tyr Phe Tyr
                245                 250                 255

Asn Lys Val Val Thr Glu Ala Asp Val Tyr Ile Thr Phe Gly Ile Arg
            260                 265                 270

Glu Asp Leu Lys Asp Asp Gln Lys Glu Met Met Gln Thr Ala Met Gln
        275                 280                 285

Asn Thr Met Leu Ile Asn Gly Ile Ala Gln Val Thr Phe Asp Ser Glu
    290                 295                 300

Thr Ala Val Lys Glu Leu Ser Tyr Tyr Ser Leu Glu Asp Leu Asn Asn
305                 310                 315                 320

Lys Tyr Leu Tyr Ile Ala Val Thr Val Ile Glu Ser Thr Gly Gly Phe
                325                 330                 335

Ser Glu Glu Ala Glu Ile Pro Gly Ile Lys Tyr Val Leu Ser Pro Tyr
            340                 345                 350

Lys Leu Asn Leu Val Ala Thr Pro Leu Phe Leu Lys Pro Gly Ile Pro
        355                 360                 365

Tyr Pro Ile Lys Val Gln Val Lys Asp Ser Leu Asp Gln Leu Val Gly
    370                 375                 380

Gly Val Pro Val Thr Leu Asn Ala Gln Thr Ile Asp Val Asn Gln Glu
385                 390                 395                 400

Thr Ser Asp Leu Asp Pro Ser Lys Ser Val Thr Arg Val Asp Asp Gly
                405                 410                 415

Val Ala Ser Phe Val Leu Asn Leu Pro Ser Gly Val Thr Val Leu Glu
            420                 425                 430
```

```
Phe Asn Val Lys Thr Asp Ala Pro Asp Leu Pro Glu Glu Asn Gln Ala
        435                 440                 445

Arg Glu Gly Tyr Arg Ala Ile Ala Tyr Ser Ser Leu Ser Gln Ser Tyr
    450                 455                 460

Leu Tyr Ile Asp Trp Thr Asp Asn His Lys Ala Leu Leu Val Gly Glu
465                 470                 475                 480

His Leu Asn Ile Ile Val Thr Pro Lys Ser Pro Tyr Ile Asp Lys Ile
                485                 490                 495

Thr His Tyr Asn Tyr Leu Ile Leu Ser Lys Gly Lys Ile Ile His Phe
            500                 505                 510

Gly Thr Arg Glu Lys Phe Ser Asp Ala Ser Tyr Gln Ser Ile Asn Ile
        515                 520                 525

Pro Val Thr Gln Asn Met Val Pro Ser Ser Arg Leu Leu Val Tyr Tyr
    530                 535                 540

Ile Val Thr Gly Glu Gln Thr Ala Glu Leu Val Ser Asp Ser Val Trp
545                 550                 555                 560

Leu Asn Ile Glu Glu Lys Cys Gly Asn Gln Leu Gln Val His Leu Ser
                565                 570                 575

Pro Asp Ala Asp Ala Tyr Ser Pro Gly Gln Thr Val Ser Leu Asn Met
            580                 585                 590

Ala Thr Gly Met Asp Ser Trp Val Ala Leu Ala Ala Val Asp Ser Ala
        595                 600                 605

Val Tyr Gly Val Gln Arg Gly Ala Lys Lys Pro Leu Glu Arg Val Phe
    610                 615                 620

Gln Phe Leu Glu Lys Ser Asp Leu Gly Cys Gly Ala Gly Gly Gly Leu
625                 630                 635                 640

Asn Asn Ala Asn Val Phe His Leu Ala Gly Leu Thr Phe Leu Thr Asn
                645                 650                 655

Ala Asn Ala Asp Asp Ser Gln Glu Asn Asp Glu Pro Cys Lys Glu Ile
            660                 665                 670
```

```
Leu Arg Pro Arg Arg Thr Leu Gln Lys Lys Ile Glu Glu Ile Ala Ala
        675                 680                 685

Lys Tyr Lys His Ser Val Val Lys Lys Cys Cys Tyr Asp Gly Ala Cys
    690                 695                 700

Val Asn Asn Asp Glu Thr Cys Glu Gln Arg Ala Ala Arg Ile Ser Leu
705                 710                 715                 720

Gly Pro Arg Cys Ile Lys Ala Phe Thr Glu Cys Cys Val Val Ala Ser
                725                 730                 735

Gln Leu Arg Ala Asn Ile Ser His Lys Asp Met Gln Leu Gly Arg Leu
            740                 745                 750

His Met Lys Thr Leu Leu Pro Val Ser Lys Pro Glu Ile Arg Ser Tyr
        755                 760                 765

Phe Pro Glu Ser Trp Leu Trp Glu Val His Leu Val Pro Arg Arg Lys
    770                 775                 780

Gln Leu Gln Phe Ala Leu Pro Asp Ser Leu Thr Thr Trp Glu Ile Gln
785                 790                 795                 800

Gly Val Gly Ile Ser Asn Thr Gly Ile Cys Val Ala Asp Thr Val Lys
                805                 810                 815

Ala Lys Val Phe Lys Asp Val Phe Leu Glu Met Asn Ile Pro Tyr Ser
            820                 825                 830

Val Val Arg Gly Glu Gln Ile Gln Leu Lys Gly Thr Val Tyr Asn Tyr
        835                 840                 845

Arg Thr Ser Gly Met Gln Phe Cys Val Lys Met Ser Ala Val Glu Gly
    850                 855                 860

Ile Cys Thr Ser Glu Ser Pro Val Ile Asp His Gln Gly Thr Lys Ser
865                 870                 875                 880

Ser Lys Cys Val Arg Gln Lys Val Glu Gly Ser Ser Ser His Leu Val
                885                 890                 895

Thr Phe Thr Val Leu Pro Leu Glu Ile Gly Leu His Asn Ile Asn Phe
            900                 905                 910
```

```
Ser Leu Glu Thr Trp Phe Gly Lys Glu Ile Leu Val Lys Thr Leu Arg
        915                 920                 925

Val Val Pro Glu Gly Val Lys Arg Glu Ser Tyr Ser Gly Val Thr Leu
    930                 935                 940

Asp Pro Arg Gly Ile Tyr Gly Thr Ile Ser Arg Arg Lys Glu Phe Pro
945                 950                 955                 960

Tyr Arg Ile Pro Leu Asp Leu Val Pro Lys Thr Glu Ile Lys Arg Ile
                965                 970                 975

Leu Ser Val Lys Gly Leu Leu Val Gly Glu Ile Leu Ser Ala Val Leu
            980                 985                 990

Ser Gln Glu Gly Ile Asn Ile Leu  Thr His Leu Pro Lys  Gly Ser Ala
        995                 1000                1005

Glu Ala  Glu Leu Met Ser Val  Val Pro Val Phe Tyr  Val Phe His
    1010                1015                1020

Tyr Leu  Glu Thr Gly Asn His  Trp Asn Ile Phe His  Ser Asp Pro
    1025                1030                1035

Leu Ile  Glu Lys Gln Lys Leu  Lys Lys Lys Leu Lys  Glu Gly Met
    1040                1045                1050

Leu Ser  Ile Met Ser Tyr Arg  Asn Ala Asp Tyr Ser  Tyr Ser Val
    1055                1060                1065

Trp Lys  Gly Gly Ser Ala Ser  Thr Trp Leu Thr Ala  Phe Ala Leu
    1070                1075                1080

Arg Val  Leu Gly Gln Val Asn  Lys Tyr Val Glu Gln  Asn Gln Asn
    1085                1090                1095

Ser Ile  Cys Asn Ser Leu Leu  Trp Leu Val Glu Asn  Tyr Gln Leu
    1100                1105                1110

Asp Asn  Gly Ser Phe Lys Glu  Asn Ser Gln Tyr Gln  Pro Ile Lys
    1115                1120                1125

Leu Gln  Gly Thr Leu Pro Val  Glu Ala Arg Glu Asn  Ser Leu Tyr
    1130                1135                1140

Leu Thr  Ala Phe Thr Val Ile  Gly Ile Arg Lys Ala  Phe Asp Ile
```

```
    1145                1150                1155

Cys Pro  Leu Val Lys Ile Asp  Thr Ala Leu Ile Lys  Ala Asp Asn
    1160                1165                1170

Phe Leu  Leu Glu Asn Thr Leu  Pro Ala Gln Ser Thr  Phe Thr Leu
    1175                1180                1185

Ala Ile  Ser Ala Tyr Ala Leu  Ser Leu Gly Asp Lys  Thr His Pro
    1190                1195                1200

Gln Phe  Arg Ser Ile Val Ser  Ala Leu Lys Arg Glu  Ala Leu Val
    1205                1210                1215

Lys Gly  Asn Pro Pro Ile Tyr  Arg Phe Trp Lys Asp  Asn Leu Gln
    1220                1225                1230

His Lys  Asp Ser Ser Val Pro  Asn Thr Gly Thr Ala  Arg Met Val
    1235                1240                1245

Glu Thr  Thr Ala Tyr Ala Leu  Leu Thr Ser Leu Asn  Leu Lys Asp
    1250                1255                1260

Ile Asn  Tyr Val Asn Pro Val  Ile Lys Trp Leu Ser  Glu Glu Gln
    1265                1270                1275

Arg Tyr  Gly Gly Gly Phe Tyr  Ser Thr Gln Asp Thr  Ile Asn Ala
    1280                1285                1290

Ile Glu  Gly Leu Thr Glu Tyr  Ser Leu Leu Val Lys  Gln Leu Arg
    1295                1300                1305

Leu Ser  Met Asp Ile Asp Val  Ser Tyr Lys His Lys  Gly Ala Leu
    1310                1315                1320

His Asn  Tyr Lys Met Thr Asp  Lys Asn Phe Leu Gly  Arg Pro Val
    1325                1330                1335

Glu Val  Leu Leu Asn Asp Asp  Leu Ile Val Ser Thr  Gly Phe Gly
    1340                1345                1350

Ser Gly  Leu Ala Thr Val His  Val Thr Thr Val Val  His Lys Thr
    1355                1360                1365

Ser Thr  Ser Glu Glu Val Cys  Ser Phe Tyr Leu Lys  Ile Asp Thr
    1370                1375                1380
```

```
Gln Asp  Ile Glu Ala Ser His  Tyr Arg Gly Tyr Gly  Asn Ser Asp
    1385                 1390                 1395

Tyr Lys  Arg Ile Val Ala Cys  Ala Ser Tyr Lys Pro  Ser Arg Glu
    1400                 1405                 1410

Glu Ser  Ser Ser Gly Ser Ser  His Ala Val Met Asp  Ile Ser Leu
    1415                 1420                 1425

Pro Thr  Gly Ile Ser Ala Asn  Glu Glu Asp Leu Lys  Ala Leu Val
    1430                 1435                 1440

Glu Gly  Val Asp Gln Leu Phe  Thr Asp Tyr Gln Ile  Lys Asp Gly
    1445                 1450                 1455

His Val  Ile Leu Gln Leu Asn  Ser Ile Pro Ser Ser  Asp Phe Leu
    1460                 1465                 1470

Cys Val  Arg Phe Arg Ile Phe  Glu Leu Phe Glu Val  Gly Phe Leu
    1475                 1480                 1485

Ser Pro  Ala Thr Phe Thr Val  Tyr Glu Tyr His Arg  Pro Asp Lys
    1490                 1495                 1500

Gln Cys  Thr Met Phe Tyr Ser  Thr Ser Asn Ile Lys  Ile Gln Lys
    1505                 1510                 1515

Val Cys  Glu Gly Ala Ala Cys  Lys Cys Val Glu Ala  Asp Cys Gly
    1520                 1525                 1530

Gln Met  Gln Glu Glu Leu Asp  Leu Thr Ile Ser Ala  Glu Thr Arg
    1535                 1540                 1545

Lys Gln  Thr Ala Cys Lys Pro  Glu Ile Ala Tyr Ala  Tyr Lys Val
    1550                 1555                 1560

Ser Ile  Thr Ser Ile Thr Val  Glu Asn Val Phe Val  Lys Tyr Lys
    1565                 1570                 1575

Ala Thr  Leu Leu Asp Ile Tyr  Lys Thr Gly Glu Ala  Val Ala Glu
    1580                 1585                 1590

Lys Asp  Ser Glu Ile Thr Phe  Ile Lys Lys Val Thr  Cys Thr Asn
    1595                 1600                 1605
```

```
Ala Glu  Leu Val Lys Gly Arg  Gln Tyr Leu Ile Met  Gly Lys Glu
    1610                 1615                 1620

Ala Leu  Gln Ile Lys Tyr Asn  Phe Ser Phe Arg Tyr  Ile Tyr Pro
    1625                 1630                 1635

Leu Asp  Ser Leu Thr Trp Ile  Glu Tyr Trp Pro Arg  Asp Thr Thr
    1640                 1645                 1650

Cys Ser  Ser Cys Gln Ala Phe  Leu Ala Asn Leu Asp  Glu Phe Ala
    1655                 1660                 1665

Glu Asp  Ile Phe Leu Asn Gly  Cys
    1670                 1675
```

<210> 297

<211> 1676

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 297

```
Met Gly Leu Leu Gly Ile Leu Cys Phe Leu Ile Phe Leu Gly Lys Thr
1               5                  10                  15

Trp Gly Gln Glu Gln Thr Tyr Val Ile Ser Ala Pro Lys Ile Phe Arg
            20                  25                  30

Val Gly Ala Ser Glu Asn Ile Val Ile Gln Val Tyr Gly Tyr Thr Glu
        35                  40                  45

Ala Phe Asp Ala Thr Ile Ser Ile Lys Ser Tyr Pro Asp Lys Lys Phe
    50                  55                  60

Ser Tyr Ser Ser Gly His Val His Leu Ser Ser Glu Asn Lys Phe Gln
65                  70                  75                  80

Asn Ser Ala Val Leu Thr Ile Gln Pro Lys Gln Leu Pro Gly Gly Gln
                85                  90                  95

Asn Gln Val Ser Tyr Val Tyr Leu Glu Val Val Ser Lys His Phe Ser
            100                 105                 110

Lys Ser Lys Lys Ile Pro Ile Thr Tyr Asp Asn Gly Phe Leu Phe Ile
        115                 120                 125

His Thr Asp Lys Pro Val Tyr Thr Pro Asp Gln Ser Val Lys Val Arg
```

```
    130                 135                 140

Val Tyr Ser Leu Asn Asp Asp Leu Lys Pro Ala Lys Arg Glu Thr Val
145                 150                 155                 160

Leu Thr Phe Ile Asp Pro Glu Gly Ser Glu Ile Asp Met Val Glu Glu
                165                 170                 175

Ile Asp His Ile Gly Ile Ile Ser Phe Pro Asp Phe Lys Ile Pro Ser
            180                 185                 190

Asn Pro Arg Tyr Gly Met Trp Thr Ile Gln Ala Lys Tyr Lys Glu Asp
        195                 200                 205

Phe Ser Thr Thr Gly Thr Ala Phe Phe Glu Val Lys Glu Tyr Val Leu
    210                 215                 220

Pro His Phe Ser Val Ser Val Glu Pro Glu Ser Asn Phe Ile Gly Tyr
225                 230                 235                 240

Lys Asn Phe Lys Asn Phe Glu Ile Thr Ile Lys Ala Arg Tyr Phe Tyr
                245                 250                 255

Asn Lys Val Val Thr Glu Ala Asp Val Tyr Ile Thr Phe Gly Ile Arg
            260                 265                 270

Glu Asp Leu Lys Asp Asp Gln Lys Glu Met Met Gln Thr Ala Met Gln
        275                 280                 285

Asn Thr Met Leu Ile Asn Gly Ile Ala Gln Val Thr Phe Asp Ser Glu
    290                 295                 300

Thr Ala Val Lys Glu Leu Ser Tyr Tyr Ser Leu Glu Asp Leu Asn Asn
305                 310                 315                 320

Lys Tyr Leu Tyr Ile Ala Val Thr Val Ile Glu Ser Thr Gly Gly Phe
                325                 330                 335

Ser Glu Glu Ala Glu Ile Pro Gly Ile Lys Tyr Val Leu Ser Pro Tyr
            340                 345                 350

Lys Leu Asn Leu Val Ala Thr Pro Leu Phe Leu Lys Pro Gly Ile Pro
        355                 360                 365

Tyr Ser Ile Lys Val Gln Val Lys Asp Ala Leu Asp Gln Leu Val Gly
    370                 375                 380
```

```
Gly Val Pro Val Thr Leu Asn Ala Gln Thr Ile Asp Val Asn Gln Glu
385                 390                 395                 400

Thr Ser Asp Leu Glu Pro Arg Lys Ser Val Thr Arg Val Asp Asp Gly
                405                 410                 415

Val Ala Ser Phe Val Val Asn Leu Pro Ser Gly Val Thr Val Leu Glu
            420                 425                 430

Phe Asn Val Lys Thr Asp Ala Pro Asp Leu Pro Asp Glu Asn Gln Ala
        435                 440                 445

Arg Glu Gly Tyr Arg Ala Ile Ala Tyr Ser Ser Leu Ser Gln Ser Tyr
    450                 455                 460

Leu Tyr Ile Asp Trp Thr Asp Asn His Lys Ala Leu Leu Val Gly Glu
465                 470                 475                 480

Tyr Leu Asn Ile Ile Val Thr Pro Lys Ser Pro Tyr Ile Asp Lys Ile
                485                 490                 495

Thr His Tyr Asn Tyr Leu Ile Leu Ser Lys Gly Lys Ile Ile His Phe
            500                 505                 510

Gly Thr Arg Glu Lys Leu Ser Asp Ala Ser Tyr Gln Ser Ile Asn Ile
        515                 520                 525

Pro Val Thr Gln Asn Met Val Pro Ser Ser Arg Leu Leu Val Tyr Tyr
    530                 535                 540

Ile Val Thr Gly Glu Gln Thr Ala Glu Leu Val Ser Asp Ser Val Trp
545                 550                 555                 560

Leu Asn Ile Glu Glu Lys Cys Gly Asn Gln Leu Gln Val His Leu Ser
                565                 570                 575

Pro Asp Ala Asp Thr Tyr Ser Pro Gly Gln Thr Val Ser Leu Asn Met
            580                 585                 590

Val Thr Gly Met Asp Ser Trp Val Ala Leu Thr Ala Val Asp Ser Ala
        595                 600                 605

Val Tyr Gly Val Gln Arg Arg Ala Lys Lys Pro Leu Glu Arg Val Phe
    610                 615                 620
```

```
Gln Phe Leu Glu Lys Ser Asp Leu Gly Cys Gly Ala Gly Gly Gly Leu
625                 630                 635                 640

Asn Asn Ala Asn Val Phe His Leu Ala Gly Leu Thr Phe Leu Thr Asn
                645                 650                 655

Ala Asn Ala Asp Asp Ser Gln Glu Asn Asp Glu Pro Cys Lys Glu Ile
            660                 665                 670

Ile Arg Pro Arg Arg Met Leu Gln Glu Lys Ile Glu Glu Ile Ala Ala
        675                 680                 685

Lys Tyr Lys His Leu Val Val Lys Lys Cys Cys Tyr Asp Gly Val Arg
    690                 695                 700

Ile Asn His Asp Glu Thr Cys Glu Gln Arg Ala Ala Arg Ile Ser Val
705                 710                 715                 720

Gly Pro Arg Cys Val Lys Ala Phe Thr Glu Cys Cys Val Val Ala Ser
                725                 730                 735

Gln Leu Arg Ala Asn Asn Ser His Lys Asp Leu Gln Leu Gly Arg Leu
            740                 745                 750

His Met Lys Thr Leu Leu Pro Val Ser Lys Pro Glu Ile Arg Ser Tyr
        755                 760                 765

Phe Pro Glu Ser Trp Leu Trp Glu Val His Leu Val Pro Arg Arg Lys
    770                 775                 780

Gln Leu Gln Phe Ala Leu Pro Asp Ser Val Thr Thr Trp Glu Ile Gln
785                 790                 795                 800

Gly Val Gly Ile Ser Asn Ser Gly Ile Cys Val Ala Asp Thr Ile Lys
                805                 810                 815

Ala Lys Val Phe Lys Asp Val Phe Leu Glu Met Asn Ile Pro Tyr Ser
            820                 825                 830

Val Val Arg Gly Glu Gln Val Gln Leu Lys Gly Thr Val Tyr Asn Tyr
        835                 840                 845

Arg Thr Ser Gly Met Gln Phe Cys Val Lys Met Ser Ala Val Glu Gly
    850                 855                 860
```

```
Ile Cys Thr Ser Glu Ser Pro Val Ile Asp His Gln Gly Thr Lys Ser
865                 870                 875                 880

Ser Lys Cys Val Arg Gln Lys Val Glu Gly Ser Ser Asn His Leu Val
                885                 890                 895

Thr Phe Thr Val Leu Pro Leu Glu Ile Gly Leu Gln Asn Ile Asn Phe
            900                 905                 910

Ser Leu Glu Thr Ser Phe Gly Lys Glu Ile Leu Val Lys Ser Leu Arg
        915                 920                 925

Val Val Pro Glu Gly Val Lys Arg Glu Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Leu
    930                 935                 940

Asp Pro Arg Gly Ile Tyr Gly Thr Ile Ser Arg Arg Lys Glu Phe Pro
945                 950                 955                 960

Tyr Arg Ile Pro Leu Asp Leu Val Pro Lys Thr Glu Ile Lys Arg Ile
                965                 970                 975

Leu Ser Val Lys Gly Leu Leu Val Gly Glu Ile Leu Ser Ala Val Leu
            980                 985                 990

Ser Arg Glu Gly Ile Asn Ile Leu  Thr His Leu Pro Lys  Gly Ser Ala
        995                 1000                1005

Glu Ala  Glu Leu Met Ser Val  Val Pro Val Phe Tyr  Val Phe His
    1010                1015                1020

Tyr Leu  Glu Thr Gly Asn His  Trp Asn Ile Phe His  Ser Asp Pro
    1025                1030                1035

Leu Ile  Glu Lys Arg Asn Leu  Glu Lys Lys Leu Lys  Glu Gly Met
    1040                1045                1050

Val Ser  Ile Met Ser Tyr Arg  Asn Ala Asp Tyr Ser  Tyr Ser Val
    1055                1060                1065

Trp Lys  Gly Gly Ser Ala Ser  Thr Trp Leu Thr Ala  Phe Ala Leu
    1070                1075                1080

Arg Val  Leu Gly Gln Val His  Lys Tyr Val Glu Gln  Asn Gln Asn
    1085                1090                1095

Ser Ile  Cys Asn Ser Leu Leu  Trp Leu Val Glu Asn  Tyr Gln Leu
```

```
    1100                1105                1110

Asp Asn  Gly Ser Phe Lys Glu  Asn Ser Gln Tyr Gln  Pro Ile Lys
    1115                1120                1125

Leu Gln  Gly Thr Leu Pro Val  Glu Ala Arg Glu Asn  Ser Leu Tyr
    1130                1135                1140

Leu Thr  Ala Phe Thr Val Ile  Gly Ile Arg Lys Ala  Phe Asp Ile
    1145                1150                1155

Cys Pro  Leu Val Lys Ile Asn  Thr Ala Leu Ile Lys  Ala Asp Thr
    1160                1165                1170

Phe Leu  Leu Glu Asn Thr Leu  Pro Ala Gln Ser Thr  Phe Thr Leu
    1175                1180                1185

Ala Ile  Ser Ala Tyr Ala Leu  Ser Leu Gly Asp Lys  Thr His Pro
    1190                1195                1200

Gln Phe  Arg Ser Ile Val Ser  Ala Leu Lys Arg Glu  Ala Leu Val
    1205                1210                1215

Lys Gly  Asn Pro Pro Ile Tyr  Arg Phe Trp Lys Asp  Ser Leu Gln
    1220                1225                1230

His Lys  Asp Ser Ser Val Pro  Asn Thr Gly Thr Ala  Arg Met Val
    1235                1240                1245

Glu Thr  Thr Ala Tyr Ala Leu  Leu Thr Ser Leu Asn  Leu Lys Asp
    1250                1255                1260

Ile Asn  Tyr Val Asn Pro Ile  Ile Lys Trp Leu Ser  Glu Glu Gln
    1265                1270                1275

Arg Tyr  Gly Gly Gly Phe Tyr  Ser Thr Gln Asp Thr  Ile Asn Ala
    1280                1285                1290

Ile Glu  Gly Leu Thr Glu Tyr  Ser Leu Leu Val Lys  Gln Leu Arg
    1295                1300                1305

Leu Asn  Met Asp Ile Asp Val  Ala Tyr Lys His Lys  Gly Pro Leu
    1310                1315                1320

His Asn  Tyr Lys Met Thr Asp  Lys Asn Phe Leu Gly  Arg Pro Val
    1325                1330                1335
```

```
Glu Val  Leu Leu Asn Asp Asp  Leu Val Val Ser Thr  Gly Phe Gly
    1340                 1345                 1350

Ser Gly  Leu Ala Thr Val His  Val Thr Thr Val Val  His Lys Thr
    1355                 1360                 1365

Ser Thr  Ser Glu Glu Val Cys  Ser Phe Tyr Leu Lys  Ile Asp Thr
    1370                 1375                 1380

Gln Asp  Ile Glu Ala Ser His  Tyr Arg Gly Tyr Gly  Asn Ser Asp
    1385                 1390                 1395

Tyr Lys  Arg Ile Val Ala Cys  Ala Ser Tyr Lys Pro  Ser Lys Glu
    1400                 1405                 1410

Glu Ser  Ser Ser Gly Ser Ser  His Ala Val Met Asp  Ile Ser Leu
    1415                 1420                 1425

Pro Thr  Gly Ile Asn Ala Asn  Glu Glu Asp Leu Lys  Ala Leu Val
    1430                 1435                 1440

Glu Gly  Val Asp Gln Leu Phe  Thr Asp Tyr Gln Ile  Lys Asp Gly
    1445                 1450                 1455

His Val  Ile Leu Gln Leu Asn  Ser Ile Pro Ser Ser  Asp Phe Leu
    1460                 1465                 1470

Cys Val  Arg Phe Arg Ile Phe  Glu Leu Phe Glu Val  Gly Phe Leu
    1475                 1480                 1485

Ser Pro  Ala Thr Phe Thr Val  Tyr Glu Tyr His Arg  Pro Asp Lys
    1490                 1495                 1500

Gln Cys  Thr Met Phe Tyr Ser  Thr Ser Asn Ile Lys  Ile Gln Lys
    1505                 1510                 1515

Val Cys  Glu Gly Ala Thr Cys  Lys Cys Ile Glu Ala  Asp Cys Gly
    1520                 1525                 1530

Gln Met  Gln Lys Glu Leu Asp  Leu Thr Ile Ser Ala  Glu Thr Arg
    1535                 1540                 1545

Lys Gln  Thr Ala Cys Asn Pro  Glu Ile Ala Tyr Ala  Tyr Lys Val
    1550                 1555                 1560
```

```
Ile Ile  Thr Ser Ile Thr Thr  Glu Asn Val Phe Val  Lys Tyr Lys
    1565                 1570                 1575

Ala Thr  Leu Leu Asp Ile Tyr  Lys Thr Gly Glu Ala  Val Ala Glu
    1580                 1585                 1590

Lys Asp  Ser Glu Ile Thr Phe  Ile Lys Lys Val Thr  Cys Thr Asn
    1595                 1600                 1605

Ala Glu  Leu Val Lys Gly Arg  Gln Tyr Leu Ile Met  Gly Lys Glu
    1610                 1615                 1620

Ala Leu  Gln Ile Lys Tyr Asn  Phe Thr Phe Arg Tyr  Ile Tyr Pro
    1625                 1630                 1635

Leu Asp  Ser Leu Thr Trp Ile  Glu Tyr Trp Pro Arg  Asp Thr Thr
    1640                 1645                 1650

Cys Ser  Ser Cys Gln Ala Phe  Leu Ala Asn Leu Asp  Glu Phe Ala
    1655                 1660                 1665

Glu Asp  Ile Phe Leu Asn Gly  Cys
    1670                 1675
```

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo monoclonal aislado dirigido contra la proteína C5 humana, o un fragmento del mismo que se enlaza al antígeno, que comprende

(i) una CDR1 de cadena pesada que tiene la secuencia de la SEQ ID NO: 1; una CDR2 de cadena pesada que tiene la secuencia de la SEQ ID NO: 2; y una CDR3 de cadena pesada que tiene la secuencia de la SEQ ID NO: 3; y

(ii) una CDR1 de cadena ligera que tiene la secuencia de la SEQ ID NO: 4; una CDR2 de cadena ligera que tiene la secuencia de la SEQ ID NO: 5; y una CDR3 de cadena ligera que tiene la secuencia de SEQ ID NO: 6, en donde dicho anticuerpo o fragmento del mismo que se enlaza al antígeno se enlaza a la proteína C5 humana con una K_D de 10^{-10} M o menos de acuerdo a lo medido por resonancia de plasmón superficial.

2. Un anticuerpo monoclonal aislado, o fragmento que se enlaza al antígeno como se reivindica en la reivindicación 1 que comprende una región variable de cadena pesada que tiene al menos 80%, 90%, 95%, 97%, 98% o 99% de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7; y una región variable de cadena ligera que tiene al menos 80%, 90%, 95%, 97%, 98% o 99% de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 8.

3. Un anticuerpo monoclonal aislado, o fragmento que se enlaza al antígeno como se reivindica en la reivindicación 1 o la reivindicación 2 que comprende una región variable de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7; y una región variable de cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 8.

4. Un anticuerpo monoclonal aislado, o fragmento que se enlaza al antígeno como se reivindica en cualquier reivindicación anterior que comprende una cadena pesada que tiene al menos 95%, 96%, 97%, 98% o 99% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 9; y una cadena ligera que tiene al menos 95%, 97%, 98% o 99% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 10.

5. Un anticuerpo monoclonal aislado, o fragmento que se enlaza al antígeno como se reivindica en la reivindicación 4 que comprende una cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 9; y una cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 10.

6. El anticuerpo como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 que inhibe la ruta alternativa del complemento con una IC_{50} de 20 - 200 pM como la medida por el ensayo hemolítico *in vitro* cuando se utiliza suero agotado en C5 humana que se reconstituye con C5 humana 100 pM.

7. El anticuerpo o un fragmento que se enlaza al antígeno como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde dicho anticuerpo es un anticuerpo quimérico o humano.

8. El anticuerpo como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde dicho anticuerpo es un isotipo de IgG.

9. Una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo o fragmento que se enlaza al antígeno tal como se reivindica en cualquier reivindicación anterior y un portador farmacéuticamente aceptable.

10. Un ácido nucleico aislado que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica el anticuerpo o fragmento que se enlaza al antígeno como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

11. El ácido nucleico como se reivindica en la reivindicación 10, que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido que comprende una región variable de cadena pesada que tiene al menos 95% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 7, o una región variable de cadena ligera que tiene al menos 95% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 8.

12. El ácido nucleico como se reivindica en la reivindicación 11 en donde la secuencia de nucleótidos que codifica al polipéptido que comprende una región variable de cadena pesada tiene la secuencia de la SEQ ID NO: 11, y la secuencia de nucleótidos que codifica al polipéptido que comprende una región variable de cadena ligera tiene la secuencia de la SEQ ID NO: 12.

13. Un vector que comprende el ácido nucleico como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12.

14. Una célula huésped aislada que comprende segmentos de ADN recombinantes que codifican una cadena pesada y una cadena ligera del anticuerpo como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8; en

donde dichos segmentos de ADN están operativamente enlazados a un promotor, y son capaces de ser expresados en dicha célula huésped.

15. El anticuerpo o fragmento que se enlaza al antígeno como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o la composición farmacéutica como se reivindica en la reivindicación 9, para uso como un medicamento.

16. El anticuerpo o fragmento que se enlaza al antígeno como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o la composición farmacéutica como se reivindica en la reivindicación 9, para uso en el tratamiento de la degeneración macular relacionada con la edad, asma, artritis, enfermedad coronaria autoinmune, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino, lesiones por isquemia-reperfusión, síndrome de Barraquer-Simons, lupus sistémico, lupus eritematoso, psoriasis, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, glomerulonefritis, hemoglobinuria nocturna paroxismal (PNH), o MPGN II.

17. El anticuerpo o fragmento que se enlaza al antígeno como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o la composición farmacéutica como se reivindica en la reivindicación 9 para uso en un método para reducir la disfunción de los sistemas inmunológico y hemostático asociada con circulación extracorpórea mediante la administración del anticuerpo o fragmento del mismo que se enlaza al antígeno o la composición farmacéutica a un sujeto que requiera del mismo.

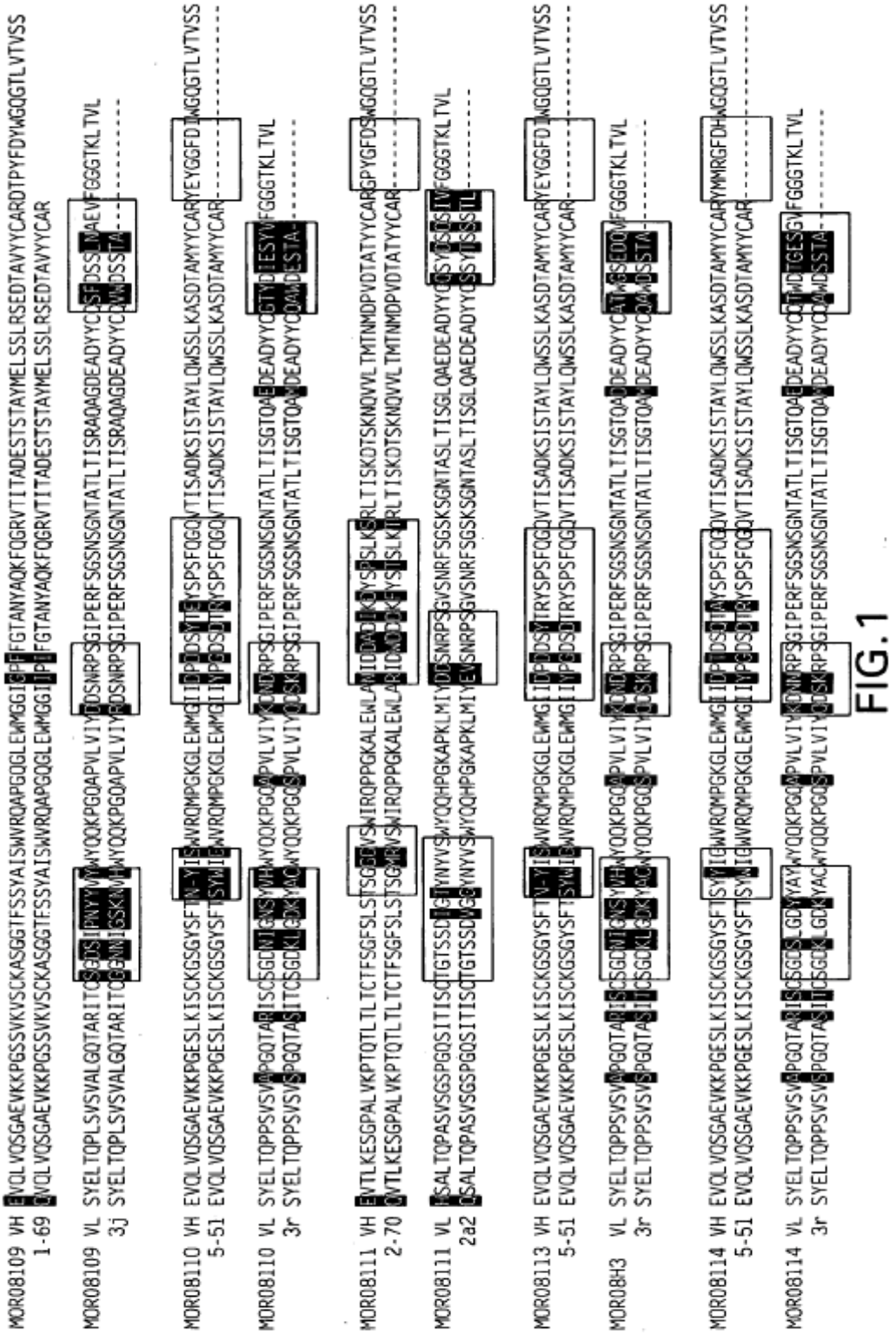


FIG. 1

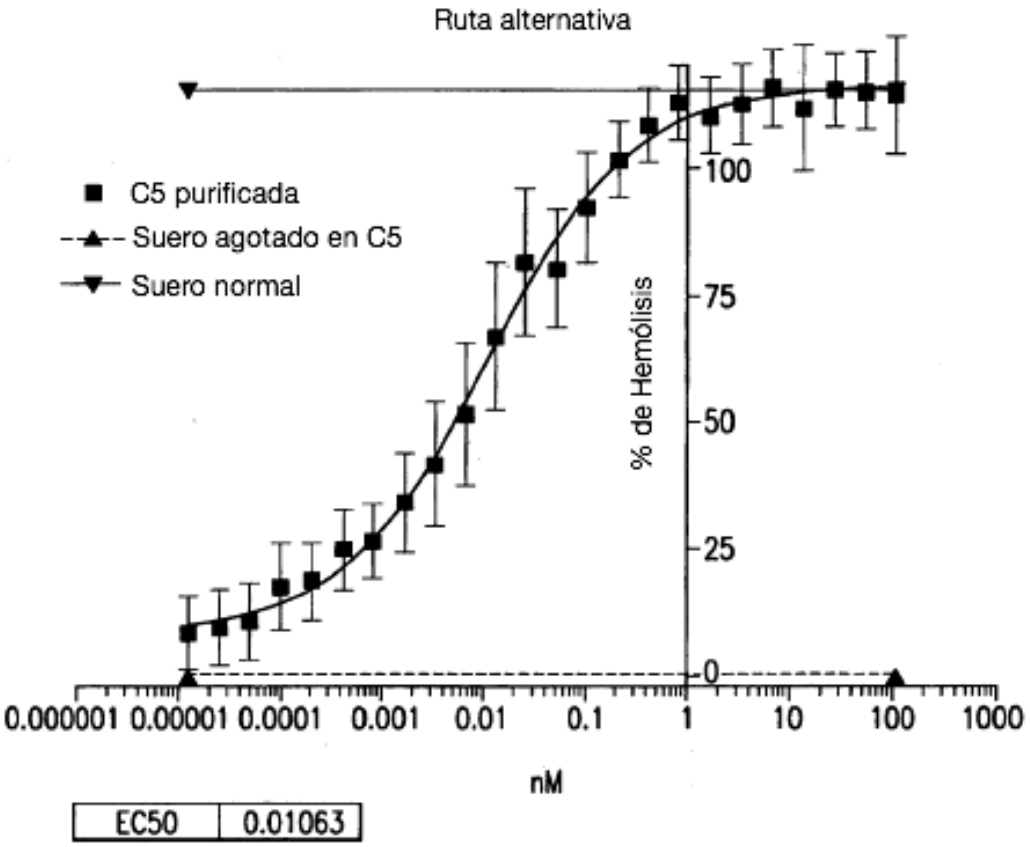

Ruta alternativa
C5 purificada
Suero agotado en C5
Suero normal
% de Hemólisis
100
75
50
25
0
0.000001 0.00001 0.0001 0.001 0.01 0.1 1 10 100 1000
nM
EC50 0.01063

FIG.2

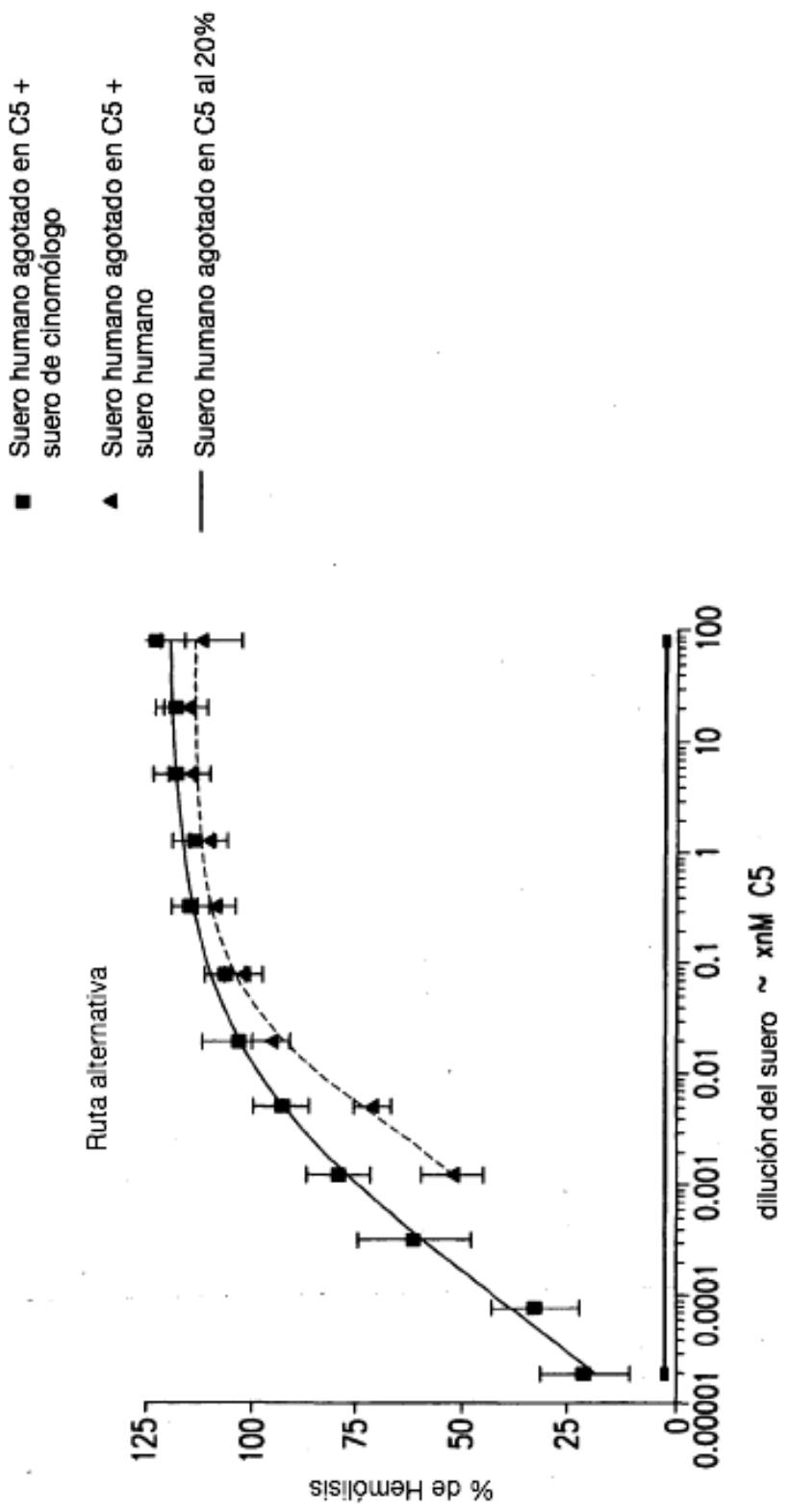

Suero humano agotado en C5 + suero de cinomólogo
Suero humano agotado en C5 + suero humano
Suero humano agotado en C5 al 20%
Ruta alternativa
% de Hemólisis
125
100
75
50
25
0
0.00001
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
100
dilución del suero ~ xnM C5

FIG.3

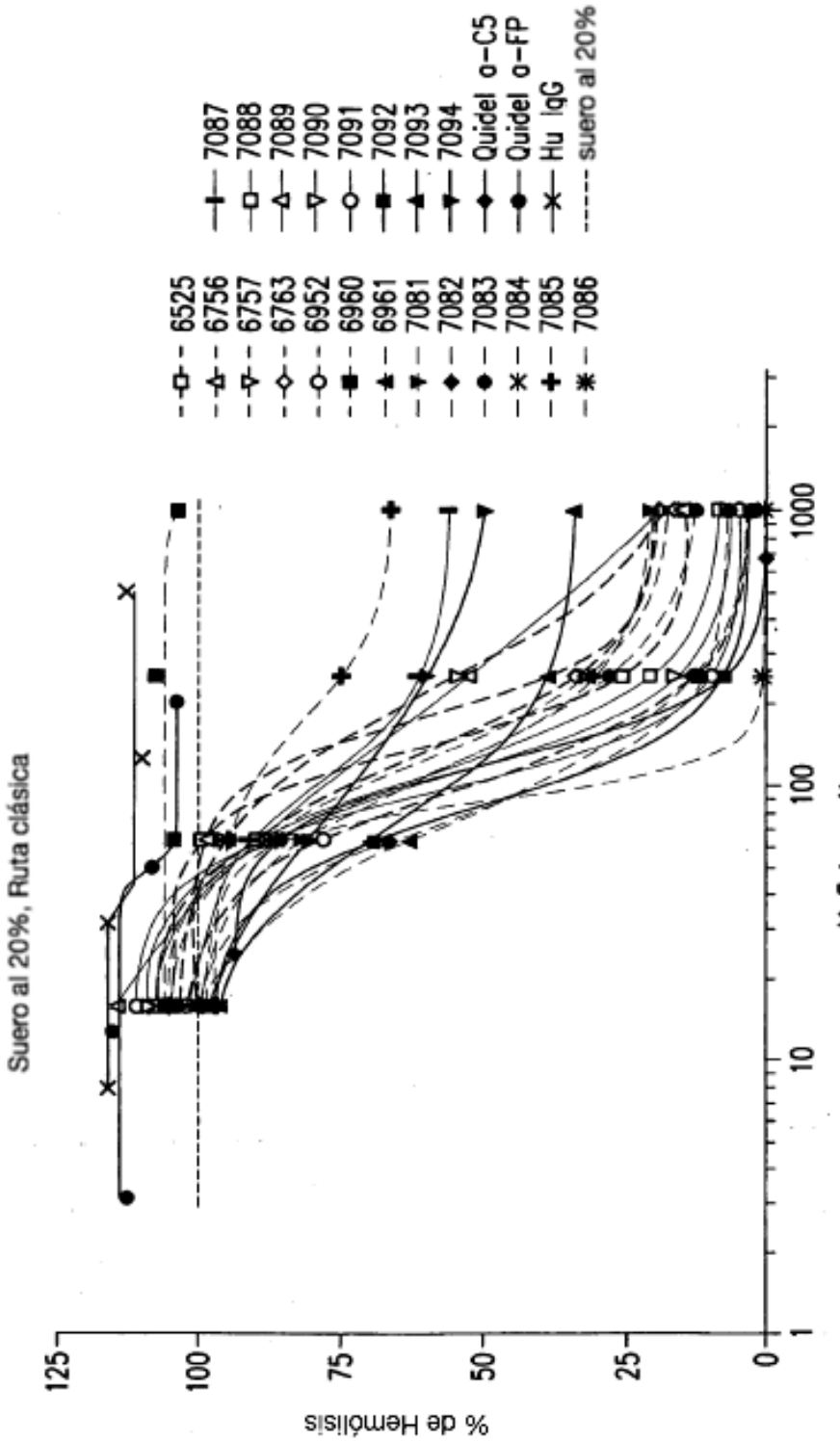

Suero al 20%, Ruta clásica
% de Hemólisis
nM Fab o Ab
125
100
75
50
25
0
1
10
100
1000
6525
6756
6757
6763
6952
6960
6961
7081
7082
7083
7084
7085
7086
7087
7088
7089
7090
7091
7092
7093
7094
Quidel o-C5
Quidel o-FP
Hu IgG
suero al 20%

FIG.4

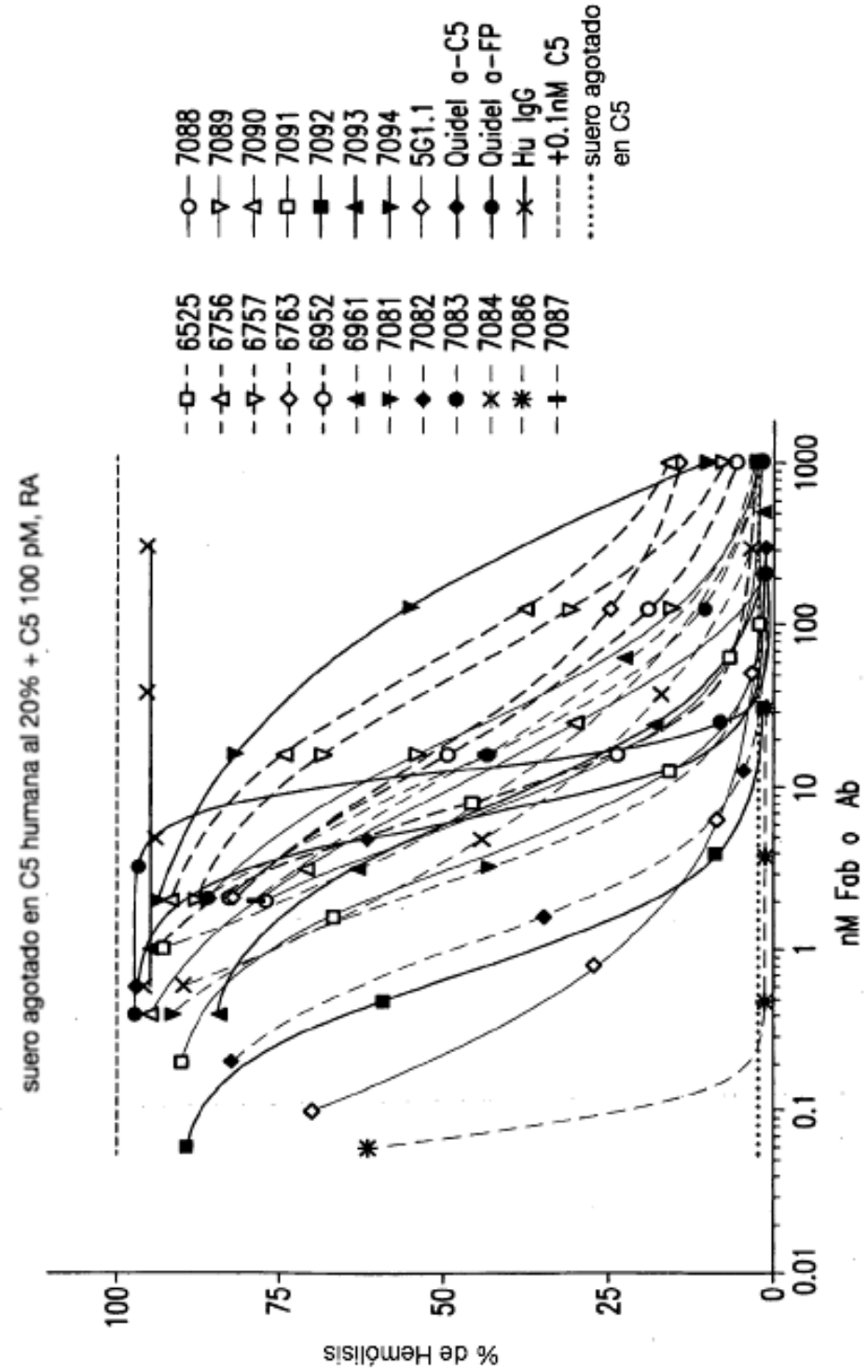

suero agotado en C5 humana al 20% + C5 100 pM, RA
% de Hemólisis
nM Fab o Ab
0
25
50
75
100
0.01
0.1
1
10
100
1000
6525
6756
6757
6763
6952
6961
7081
7082
7083
7084
7086
7087
7088
7089
7090
7091
7092
7093
7094
5G1.1
Quidel o-C5
Quidel o-FP
Hu IgG
+0.1nM C5
suero agotado en C5

FIG.5

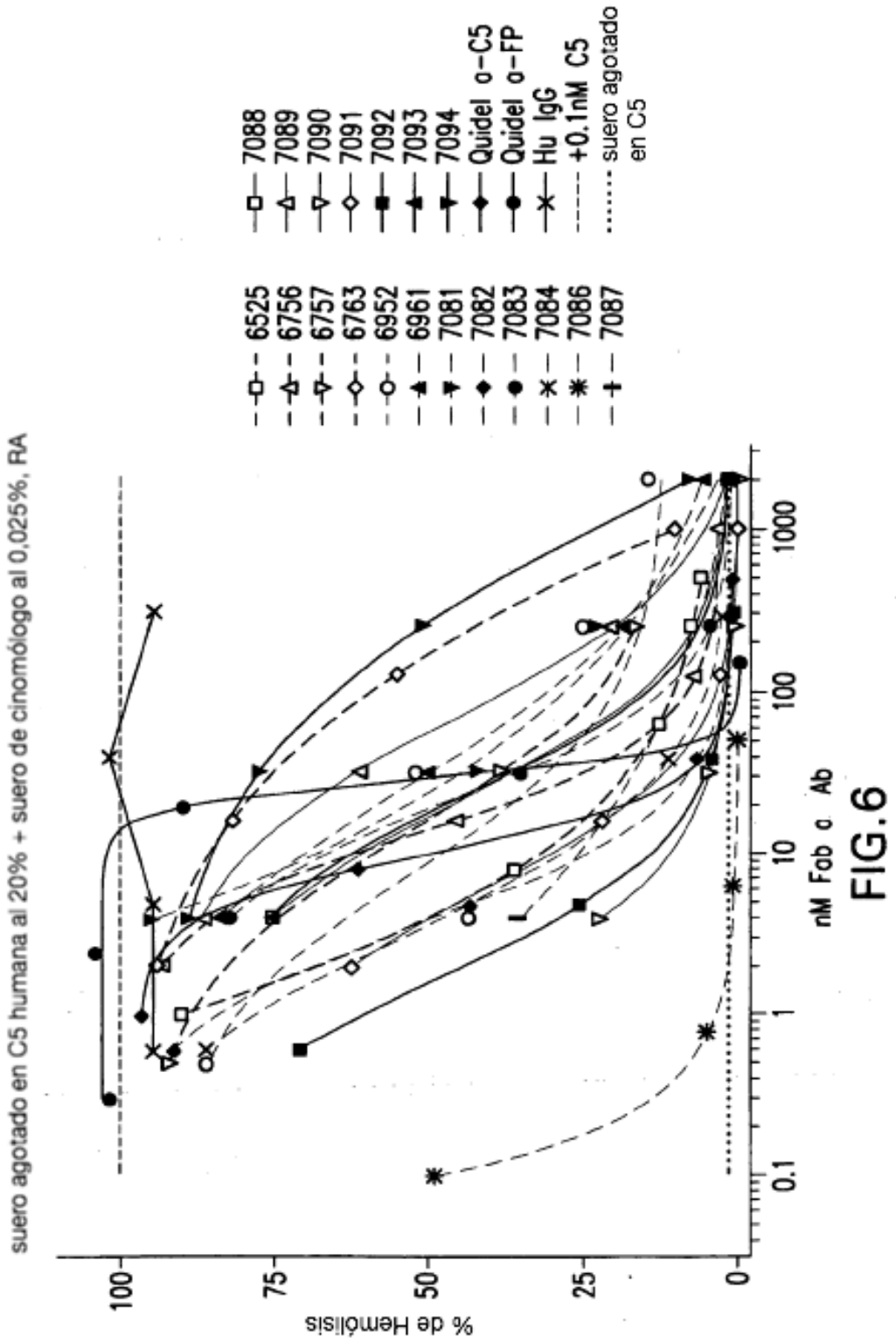
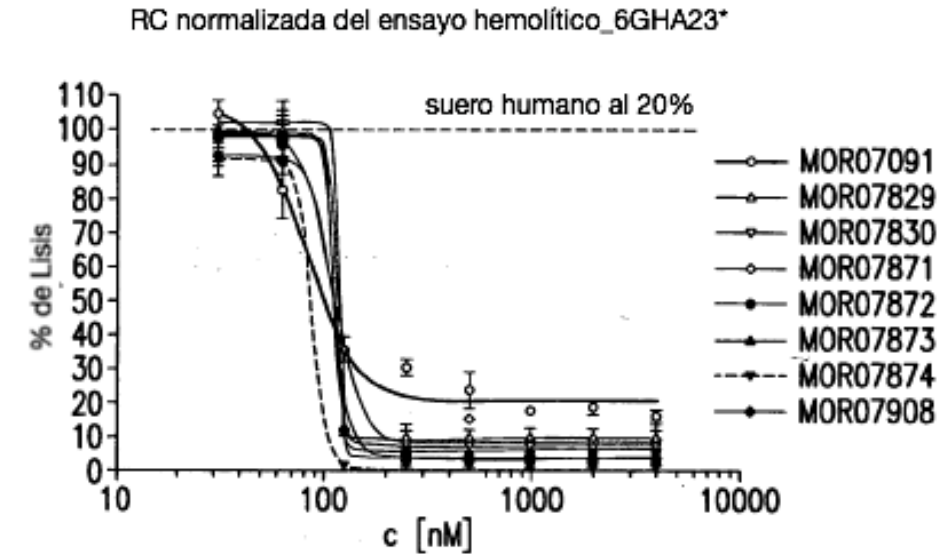

suero agotado en C5 humana al 20% + suero de cinomólogo al 0,025%, RA
% de Hemólisis
nM Fab o Ab
0
25
50
75
100
0.1
1
10
100
1000
6525
6756
6757
6763
6952
6961
7081
7082
7083
7084
7086
7087
7088
7089
7090
7091
7092
7093
7094
Quidel o-C5
Quidel o-FP
Hu IgG
+0.1nM C5
suero agotado en C5

FIG.6

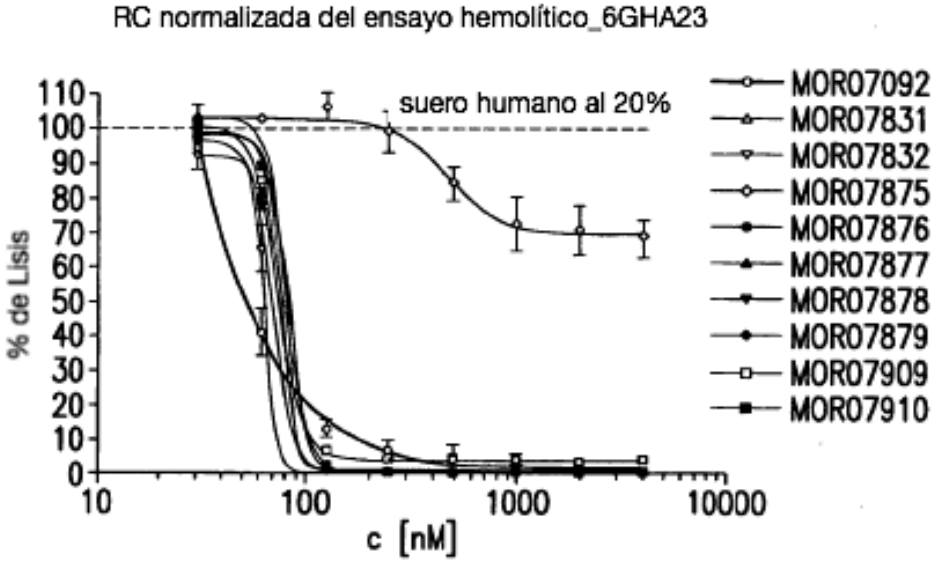


*100% de lisis = lisis en suero al 20%

Inhibición máx. (%):

MOR07091: 80
MOR07829: 95
MOR07830: 90
MOR07871: 90
MOR07872: 95
MOR07873: 97
MOR07874: 100
MOR07908: 97

FIG.7-1



100% de lisis = lisis de suero humano al 20%

Inhibición máxima (%):

MOR07092:	100
MOR07831:	100
MOR07832:	100
MOR07875:	30
MOR07876:	100
MOR07877:	100
MOR07878:	100
MOR07879:	95
MOR07909:	100
MOR07910:	100

FIG.7-2