

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 736 324**

51 Int. Cl.:

**C07K 16/40** (2006.01)

**A61P 37/00** (2006.01)

**A61K 39/395** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.07.2014 PCT/JP2014/070661**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.02.2015 WO15016386**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.07.2014 E 14761423 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.06.2019 EP 3027656**

54 Título: **Medicamento que comprende un anticuerpo anti-fosfolipasa D4**

30 Prioridad:

**30.07.2013 JP 2013158258**

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

**27.12.2019**

73 Titular/es:

**SBI BIOTECH CO., LTD. (100.0%)  
1-6-1, Roppongi, Minato-ku  
Tokyo 106-6015, JP**

72 Inventor/es:

**YAMAZAKI, TOMOHIDE;  
ENDO, MAYUKI y  
ISHIDA, KOJI**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 736 324 T3

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

**DESCRIPCIÓN**

Medicamento que comprende un anticuerpo anti-fosfolipasa D4

**Campo Técnico**

5 La presente invención se refiere al uso de un anticuerpo que se une a fosfolipasa D4. Más adelante en la presente memoria, "fosfolipasa D" se puede abreviar como PLD, y "fosfolipasa D4" y similares se pueden abreviar como PLD4 y similares.

**Técnica Antecedente**

10 PLD es una enzima que cataliza una reacción que produce ácido fosfatídico y colina hidrolizando fosfatidil colina, y provoca diversas señalizaciones intracelulares. Se ha creído que el ácido fosfatídico producido funciona como una molécula de señalización lipídica.

PLD1 y PLD2 se conocen como dos tipos de PLD de mamífero, que se conocían previamente, y contienen un dominio de homología Phox de unión a fosfatidil inosítido (dominio PX) y un dominio de homología de pleckstrina (dominio PH) de unión a fosfatidil inosítido en la región N-terminal de las mismas. Ambos dominios están implicados en la localización de PLD en las membranas.

15 PLD1 y PLD2 contienen además dos secuencias His-x-Lys-x-x-x-Asp (motivos HKD). Los motivos HKD son dominios esenciales para la actividad de PLD.

Se ha sugerido que el ácido fosfatídico producido por PLD1 y PLD2 está implicado en la reconstrucción del citoesqueleto, la exocitosis, fagocitosis, canceración, adhesión celular, quimiotaxia y similares, y actúa principalmente sobre el sistema nervioso, el sistema inmunitario y similares.

20 Hu-K4 humano y SAM9 de ratón, que ahora se denominan oficialmente PLD3, carecen de los dominios PX y PH, y no muestran actividad PLD a pesar de tener dos motivos HKD. Aunque hay otros tres miembros de la familia PLD, PLD4, PLD5 y PLD6, se sabe poco sobre estas PLDs distintas de las clásicas.

25 Como resultado de buscar un patrón de expresión génica en el desarrollo del cerebelo en ratones en la Base de Datos de Transcriptomas del Desarrollo del Cerebelo (CDT-DB), se identificó un producto de transcripción, PLD4, controlado durante el desarrollo (véase la bibliografía distinta de patentes 1). No se han informado las características básicas de PLD4. Es necesario determinar la actividad enzimática de PLD4 con o sin glicosilación.

30 PLD4 tiene una secuencia de 506 aminoácidos mostrada en SEQ ID N°: 1 y está codificada por una secuencia de bases de cADN de SEQ ID N°: 44 (bibliografía distinta de patentes 1 y 2). La proteína PLD4 tiene dos regiones PDE provisionales (motivos de fosfodiesterasa) constituidas por dos motivos HKD (secuencia de aminoácidos His-x-Lys-x-x-x-Asp, x representa otros aminoácidos) conservadas en la región C-terminal, y un supuesto sitio de fosforilación (Thr 472). La estructura de la proteína PLD4 se estima como una proteína transmembrana de tipo II. Además, PLD4 no tiene dominios PX y PH, los cuales están presentes en PLD1 y PLD2 en una familia de PLD clásica, en la región N-terminal.

35 Por otra parte, PLD4 pertenece a la familia PLD debido a tener dos motivos HKD, pero carece del dominio PX y del dominio PH, y tiene un supuesto dominio transmembrana en su lugar (bibliografía distinta de patentes 3).

40 Se ha hallado una expresión de mRNA de PLD4 a niveles bajos a medios en pequeños agrupamientos celulares preferentemente localizados alrededor de regiones de materia blanca, que incluyen la materia blanca del cuerpo calloso y del cerebelo de ratones de 1 semana de edad. Estas células que expresan mRNA de PLD4 se han identificado como microglía positiva para Iba1 (bibliografía distinta de patentes 3). Sin embargo, las células positivas para PLD4 en cerebelo de ratón están dispersas en ratones de 10 días de edad. Esto sugirió que la expresión de PLD4 se restringe temporalmente durante el desarrollo posnatal temprano en el cerebelo de ratón.

45 La formación de mielina en el ratón comienza en la materia blanca del cuerpo calloso y del cerebelo una semana después del nacimiento. En este momento, PLD4 se expresa a un nivel elevado en la microglía ameboide (un estado activado) que existe en la materia blanca, y por tanto también se ha creído que existe la posibilidad de que las células que expresan PLD4 en la materia blanca en este momento estén implicadas en la formación de mielina. En particular, también se ha revelado que PLD4 se acumula en las vacuolas digestivas, y se ha sugerido que existe la posibilidad de que PLD4 esté implicada en la fagocitosis. En la microglía ameboide que está en un estado activado, se secretan diversas citocinas y factores de crecimiento y se activa simultáneamente la fagocitosis. Se ha creído que en la materia blanca cerebral de ratón, en un periodo del desarrollo, los oligodendrocitos en exceso (células gliales del sistema nervioso central, que forman mielina enrollándose alrededor de los axones) experimentan apoptosis. Existe la posibilidad de que los oligodendrocitos se descompongan y se retiren en la microglía ameboide para secretar moléculas de señalización y ajustar de ese modo un medio de formación de mielina en la materia blanca. Se ha sugerido que PLD4 está implicada en estos procesos, que incluyen la formación de mielina.

La expresión del mRNA de PLD4 de ratón también se observa en tejidos no neuronales, y principalmente se distribuye

5 en el bazo. Se detecta una expresión intensa de la proteína PLD4 alrededor de la zona marginal de la pulpa roja esplénica, y la proteína PLD4 esplénica recogida de las fracciones de membranas subcelulares está muy N-glicosilada. Cuando se expresó PLD4 en un sistema de células heterólogas, PLD4 se localizó en el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi. La PLD4 expresada de manera heteróloga no mostró una actividad enzimática de PLD (bibliografía distinta de patentes 3).

A partir del patrón de expresión de PLD4, que está limitado de manera espaciotemporal, se ha sugerido que PLD4 puede desempeñar un papel en las funciones comunes de la microglía y las células de la zona marginal esplénica durante el desarrollo cerebral postnatal temprano.

10 Por otra parte, los presentes inventores han descubierto que PLD4 se expresa a nivel elevado específicamente en pDC (células dendríticas plasmacitoides) en un periodo de reposo (pDC en reposo) (bibliografía de patentes 1). Los presentes inventores han informado además que se puede utilizar un anticuerpo específico de PLD4 para la inhibición de la actividad de pDC.

15 Además, se ha informado que PLD4 es uno de los nuevos genes de susceptibilidad a esclerosis sistémica en japoneses (bibliografía distinta de patentes 4). Como resultado del mismo análisis en Europa, sin embargo, no se ha descubierto una correlación significativa con PLD4, y no se han obtenido resultados coherentes que muestren una relación entre PLD4 y las enfermedades autoinmunitarias, tales como la esclerosis sistémica.

20 Un mecanismo inmunitario se clasifica en líneas generales en dos grupos. Uno es la "inmunidad natural (inmunidad innata)" que detecta sustancias exógenas tales como patógenos y realiza un ataque inicial, y el otro es la "inmunidad adquirida" por medio del intercambio de información que es la presentación de péptidos antigénicos y similares derivados de sustancias exógenas. Los neutrófilos, macrófagos, células dendríticas (DC), células NK (citotóxicas naturales) y similares están implicadas principalmente en la "inmunidad natural", y las células T y las células B a las que se transmite la información de los péptidos antigénicos y similares presentados por las células dendríticas anteriores y similares están implicadas en la "inmunidad adquirida". Las células T activadas mediante la transmisión de información de los péptidos antigénicos son capaces de reconocer específicamente y atacar patógenos de manera directa como la inmunidad mediada por células, y las células B activadas de la misma manera que antes son capaces de reconocer específicamente y atacar a los patógenos de manera indirecta produciendo anticuerpos (inmunidad humoral).

30 En la "inmunidad natural", los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) que existen universalmente en los patógenos (LPS, ADN CpG, lipoproteínas, ARN, etc.) se reconocen por medio de receptores de tipo Toll (TLR), y se estimula la secreción de citocinas inflamatorias por medio de NF- $\kappa$ B, o se estimula la secreción de interferón (IFN) por medio de IRF (factor regulador de interferón). Los TLR se clasifican aproximadamente en dos grupos por los sitios de localización subcelular: un grupo expresado en las superficies de la célula y un grupo expresado en los endosomas y el retículo endoplásmico (RE). En pDC, IRF7 se activa por medio de TLR7 y TLR9 localizados en los endosomas y el retículo endoplásmico para inducir la producción de IFN- $\alpha$ . Se ha sugerido que la razón por la que estos TLRs no se expresan en las superficies de las células, sino dentro de las células, es disminuir el riesgo de inicio de enfermedades autoinmunitarias. TLR7 y TLR9 reconocen ARN monocatenario y ADN, respectivamente, como ligando. No solamente las bacterias patógenas exógenas, sino también los hospedadores, albergan estos ácidos nucleicos, y por tanto se ha sugerido que los receptores, que reconocen los ácidos nucleicos y activan las células inmunitarias, inducen siempre las enfermedades autoinmunitarias.

40 Por otra parte, las células B (linfocitos B) que muestran un papel importante en la "inmunidad adquirida" son linfocitos que expresan receptores de inmunoglobulina Ig en su superficie. Las células B se producen a partir de células madre hematopoyéticas de la médula ósea, y se diferencian en células pre-B y células B inmaduras, y después maduran hasta células B indiferenciadas (células B maduras, indiferenciadas). Las células B indiferenciadas se activan no solamente por la estimulación por medio de las células T anteriores, sino también con la estimulación directa con antígenos, y además se transforman en células productoras de anticuerpos mediante diferenciación y proliferación para producir y secretar anticuerpos tales como IgM, IgD, IgA, IgE, IgG (que incluyen subclases tales como IgG1, IgG2, IgG2b, IgG3 y similares). Se ha sabido que además de los receptores de células B (BCR) que reconocen antígenos exógenos específicos, los anteriores TLRs se expresan en las células B. Se ha sabido previamente, por ejemplo, que LPS, que se sabe que provoca la proliferación y producción de anticuerpos de las células B, es un ligando de TLR4 y los TLR7 y TLR9 anteriores también se expresan en las células B. Se ha sugerido que tales células B tienen la posibilidad de inducir no solamente las enfermedades autoinmunitarias anteriores, sino también enfermedades alérgicas debido a la reacción excesiva de la capacidad de producción de anticuerpos de las mismas.

55 IgG, la inmunoglobulina G, es un isotipo de anticuerpo que consiste en cuatro cadenas peptídicas, dos cadenas pesadas idénticas y dos cadenas ligeras idénticas. La IgG se produce en las células B y desempeña un papel crítico para la inmunidad adaptativa. Las células B indiferenciadas que no producen IgG se diferencian hasta plasmablastos, y finalmente hasta células plasmáticas. Los plasmablastos y las células plasmáticas pueden producir una gran cantidad de anticuerpos. De manera convencional, se ha demostrado que las células dendríticas mieloides (DCs) desencadenan el crecimiento y la diferenciación de las células B estimulándolas con IL-12 e IL-6 y/o moléculas de membrana, tales como BAFF/APRIL (bibliografía distinta de patentes 5, 6 y 7). Además, las DCs plasmacitoides (pDCs) inducen la maduración y diferenciación de las células B indiferenciadas hasta plasmablastos secretores de

anticuerpos y células plasmáticas productoras de IFN- $\alpha$  e IL-6 (bibliografía distinta de patentes 8). La región variable de IgG captura diversos patógenos tales como virus, bacterias, y hongos, que dan como resultado la protección del cuerpo de tales infecciones.

5 LES se considera una enfermedad autoinmunitaria clásica mediada por complejos inmunitarios. Los complejos inmunitarios (CIs) se forman en la circulación o in situ como resultado de auto-anticuerpos producidos contra ácidos nucleicos y sus proteínas asociadas, tales como dsADN, ribonucleoproteína, e histona. Tales CIs provocan inflamación con los síntomas clínicos característicos de la enfermedad, tales como nefritis, artritis, erupciones cutáneas, y vasculitis. La sangre de un paciente de LES se caracteriza por una reducción de células B indiferenciadas y células B de memoria incrementadas, plasmablastos y células plasmáticas (bibliografía distinta de patentes 9, 10 y 11). Por lo tanto, la inhibición de la diferenciación hasta células plasmáticas y de la producción de anticuerpos por medio de la manipulación de plasmablastos secretores de anticuerpos auto-reactivos daría como resultado una estrategia prometedoras para curar las enfermedades autoinmunitarias.

15 En las PBMCs hay diversos subgrupos de células B, tales como células B indiferenciadas, células B de memoria, y plasmablastos. La mayoría del subgrupo de células B de las PBMCs son células B indiferenciadas. Las células B indiferenciadas son las que no se han expuesto a un antígeno exógeno. Las células B de memoria son las que se forman por una infección primaria, y son críticas en la respuesta inmunitaria mediada por anticuerpos mediante la diferenciación hasta plasmablastos. Los plasmablastos son los que secretan una gran cantidad de anticuerpos, y están marcados mediante CD19+CD27+IgD-CD38+.

20 Una vez expuestas a un antígeno exógeno, las células B indiferenciadas se convierten en células B activadas. Las células B activadas se diferencian además hasta células B de memoria y/o también plasmablastos, que secretan anticuerpos. Este cambio se denomina "maduración".

25 La maduración de las células B se da en múltiples fases. La fase inicial, independiente de antígenos, induce células B maduras que se pueden unir a un único antígeno. Esta etapa de maduración ocurre en la médula ósea y el bazo en un organismo vivo. La fase dependiente del antígeno de la maduración de células B ocurre tras la activación de la célula B mediante la unión al antígeno y la co-estimulación. Estas señales estimulan la maduración de las células B hasta células B de memoria o plasmablastos secretores de anticuerpos. La fase dependiente de antígenos de la maduración de las células B implica la proliferación de células B activadas, la maduración por afinidad de los anticuerpos, y el cambio de clase de los anticuerpos. Esas maduraciones se dan en los centros germinales de los tejidos linfoides secundarios.

30 Se ha informado que, en condiciones experimentales in vitro, las pDCs inducen la maduración de las células B activadas hasta plasmablastos secretores de Ig por medio de la liberación de IFN- $\alpha$  e IL-6. CpG2216 activa a las pDCs para que induzcan la producción de IFN- $\alpha$  y a las células B para que inicien la maduración. El IFN- $\alpha$  de las pDCs favorece además la maduración de las células B activadas hasta plasmablastos en presencia de IL-6.

35 La bibliografía de patentes 2 describe nuevas proteínas y polinucleótidos, y especula sobre las actividades biológicas y los usos de las proteínas. Se describe la secuencia de aminoácidos de PLD4.

### Lista de Referencias

#### Bibliografía de patentes

[PTL 1] Documento PCT/JP2013/052781 (publicado después de la fecha de prioridad de la presente solicitud como documento WO2013/115410, y citable bajo el artículo 54(3) EPC)

40 [PTL 2] Documento WO 00/11015

#### Bibliografía distinta de patentes

[NPL 1] Tao et al., Nat. Methods 2(8), págs. 591-598 (2005)

[NPL 2] Clark et al., Genome Res. 13(10), págs. 2265-2270 (2003)

[NPL 3] Plos ONE www.plosone.org, noviembre de 2010, volumen 5, ejemplar 11, e13932

45 [NPL 4] ARTHRITIS & RHEUMATISM, vol. 65, nº 2, Febrero de 2013, págs. 472-480

[NPL 5] Balazs et al., 2002, Immunity, 17, 341-352

[NPL 6] Litinskiy et al., 2002, Nat Immunol, 3, 822-829

[NPL 7] MacLennan y Vinuesa, 2002, Immunity, 17, 235-238

[NPL 8] Jengo et al, 2003, Immunity, 19, 225-234

50 [NPL 9] Odendahl et al., 2000, JI, 165, 5970-5979

[NPL 10] Arce et al., 2001, JI, 167, 2361-2369

[NPL 11] Wei et al., 2007, JI, 178, 6624-6633

## Sumario

### Problema Técnico

- 5 Un problema a resolver mediante la presente invención es regular las células B activadas mediante el uso de un anticuerpo que se une a PLD4 y mejorar los síntomas de las enfermedades provocadas por ellas.

### Solución al Problema

10 Por medio de la investigación sobre PLD4, los presentes inventores verificaron que, además de en las células pDC en un periodo de reposo que se ha informado previamente, la expresión de PLD4 también se indujo en las células B activadas. Los presentes inventores, por lo tanto, examinaron la influencia de los anticuerpos hacia PLD4 sobre las células B activadas. Se lleva a cabo un método para producir y purificar anticuerpos anti-PLD4 mediante un método de la bibliografía de patentes 1.

Es decir, la presente invención se refiere a un segundo uso que utiliza los anticuerpos anti-PLD4 descritos a continuación.

15 (1) Un anticuerpo monoclonal o un fragmento de anticuerpo que contiene una región de unión al antígeno del mismo que se une a la proteína fosfolipasa D4 (PLD4) para el uso como un medicamento de inhibición de células B activadas en la prevención o el tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria provocada por células B activadas, o en la prevención o el tratamiento de una enfermedad alérgica.

20 (2) El anticuerpo monoclonal o el fragmento de anticuerpo que contiene la región de unión al antígeno del mismo para el uso según el punto (1) anterior, que comprende

25 (a) una secuencia SYWMH (SEQ ID N°: 2) como CDR1, una secuencia DIYPGSDSTNYNEKFKS (SEQ ID N°: 3) como CDR2 y GGWLDAMDY (SEQ ID N°: 4) como una secuencia CDR3 en una región variable de una cadena pesada, y una secuencia RASQDISNYLN (SEQ ID N°: 5) como CDR1, una secuencia YTSRLHS (SEQ ID N°: 6) como CDR2 y una secuencia QQGNTLPW (SEQ ID N°: 7) como CDR3 en una región variable de una cadena ligera;

30 (b) una secuencia TYWMH (SEQ ID N°: 8) como CDR1, una secuencia AIYPGNSETSYNQKFKG (SEQ ID N°: 9) como CDR2 y GYSDFDY (SEQ ID N°: 10) como una secuencia CDR3 en la región variable de la cadena pesada, y una secuencia HASQGIRSNIG (SEQ ID N°: 11) como CDR1, una secuencia HGNTLED (SEQ ID N°: 12) como CDR2 y una secuencia VQYVQFP (SEQ ID N°: 13) como CDR3 en la región variable de la cadena ligera;

35 (c) una secuencia DYNLH (SEQ ID N°: 14) como CDR1, una secuencia YIYPYNGNTGYNQKFKR (SEQ ID N°: 15) como CDR2 y GGIYDDYDYAIDY (SEQ ID N°: 16) como una secuencia CDR3 en la región variable de la cadena pesada, y una secuencia RASENIYSHIA (SEQ ID N°: 17) como CDR1, una secuencia GATNLAH (SEQ ID N°: 18) como CDR2 y una secuencia QHFWGTP (SEQ ID N°: 19) como CDR3 en la región variable de la cadena ligera;

40 (d) una secuencia SYLY (SEQ ID N°: 20) como CDR1, una secuencia LINPTNSDTIFNEKFKS (SEQ ID N°: 21) como CDR2 y EGGYGYGPFAY (SEQ ID N°: 22) como una secuencia CDR3 en la región variable de la cadena pesada, y una secuencia TSSQTLVHNSGNTYLH (SEQ ID N°: 23) como CDR1, una secuencia KVSNRFS (SEQ ID N°: 24) como CDR2 y una secuencia HSTHVP (SEQ ID N°: 25) como CDR3 en la región variable de la cadena ligera;

45 (e) una secuencia SYGMS (SEQ ID N°: 26) como CDR1, una secuencia TISSGGSYIYPESVKG (SEQ ID N°: 27) como CDR2 y LYGGRRGYGLDY (SEQ ID N°: 28) como una secuencia CDR3 en la región variable de la cadena pesada, y una secuencia RSSKSLHSDGITYLY (SEQ ID N°: 29) como CDR1, una secuencia QMSNLAS (SEQ ID N°: 30) como CDR2 y una secuencia AQNLEL (SEQ ID N°: 31) como CDR3 en la región variable de la cadena ligera;

50 (f) una secuencia SHYYWT (SEQ ID N°: 32) como CDR1, una secuencia YISYDGSNNYNPSSLKN (SEQ ID N°: 33) como CDR2 y EGPLYYGPNPYWYFDV (SEQ ID N°: 34) como una secuencia CDR3 en la región variable de la cadena pesada, y una secuencia RASQDIDNYLN (SEQ ID N°: 35) como CDR1, una secuencia YTSRLHS (SEQ ID N°: 36) como CDR2 y una secuencia QQFNTLP (SEQ ID N°: 37) como CDR3 en la región variable de la cadena ligera;

(g) una secuencia SHYYWS (SEQ ID N°: 38) como CDR1, una secuencia YISYDGSNNYNPSSLKN (SEQ ID N°: 39) como CDR2 y EGPLYYGPNPYWYFDV (SEQ ID N°: 40) como una secuencia CDR3 en la región variable de la cadena pesada, y una secuencia RASQDIDNYLN (SEQ ID N°: 41) como CDR1, una secuencia

YTSRLHS (SEQ ID N°: 42) como CDR2 y una secuencia QQFNTLP (SEQ ID N°: 43) como CDR3 en la región variable de la cadena ligera.

- (3) El anticuerpo monoclonal o el fragmento de anticuerpo que contiene la región de unión al antígeno del mismo para el uso según el punto (1) anterior, que comprende
- 5 (a) una región variable de la cadena pesada expuesta en los aminoácidos 36 a 153 de SEQ ID: 75 y una región variable de la cadena ligera expuesta en los aminoácidos 21 a 127 de SEQ ID: 95;
- (b) una región variable de la cadena pesada expuesta en los aminoácidos 20 a 135 de SEQ ID: 77 y una región variable de la cadena ligera expuesta en los aminoácidos 21 a 127 de SEQ ID: 97;
- 10 (c) una región variable de la cadena pesada expuesta en los aminoácidos 20 a 142 de SEQ ID: 79 y una región variable de la cadena ligera expuesta en los aminoácidos 21 a 127 de SEQ ID: 99;
- (d) una región variable de la cadena pesada expuesta en los aminoácidos 20 a 142 de SEQ ID: 81 y una región variable de la cadena ligera expuesta en los aminoácidos 21 a 127 de SEQ ID: 101;
- (e) una región variable de la cadena pesada expuesta en los aminoácidos 20 a 139 de SEQ ID: 83 y una región variable de la cadena ligera expuesta en los aminoácidos 20 a 131 de SEQ ID: 103;
- 15 (f) una región variable de la cadena pesada expuesta en los aminoácidos 20 a 140 de SEQ ID: 85 y una región variable de la cadena ligera expuesta en los aminoácidos 21 a 131 de SEQ ID: 105;
- (g) una región variable de la cadena pesada expuesta en los aminoácidos 20 a 140 de SEQ ID: 87 y una región variable de la cadena ligera expuesta en los aminoácidos 21 a 131 de SEQ ID: 107;
- 20 (h) una región variable de la cadena pesada expuesta en los aminoácidos 19 a 142 de SEQ ID: 89 y una región variable de la cadena ligera expuesta en los aminoácidos 21 a 127 de SEQ ID: 109;
- (i) una región variable de la cadena pesada expuesta en los aminoácidos 19 a 142 de SEQ ID: 91 y una región variable de la cadena ligera expuesta en los aminoácidos 21 a 127 de SEQ ID: 111; o
- (j) una región variable de la cadena pesada expuesta en los aminoácidos 19 a 142 de SEQ ID: 93 y una región variable de la cadena ligera expuesta en los aminoácidos 21 a 127 de SEQ ID: 113.
- 25 (4) Un anticuerpo monoclonal o un fragmento de anticuerpo que contiene la región de unión al antígeno del mismo para el uso según el punto (1) anterior, en el que el anticuerpo se produce mediante cualquiera de los hibridomas mp5B7, mp7B4, mp13D4 y mp13H11 de los n°s de depósito NITE BP-1211, NITE BP-1212, NITE BP-1213 y NITE BP-1214, o un fragmento que contiene una región de unión al antígeno del mismo como ingrediente activo.
- (5) El anticuerpo monoclonal o el fragmento de anticuerpo que contiene la región de unión al antígeno del mismo para el uso según el punto (1) anterior, que está quimerizado o humanizado.
- 30 (6) El anticuerpo monoclonal o el fragmento de anticuerpo que contiene la región de unión al antígeno del mismo para el uso según el punto (1) anterior, que comprende una cadena pesada expuesta en SEQ ID: 121 y una cadena ligera expuesta en SEQ ID: 123.
- (7) Un método *in vitro* para detectar células B activadas, y el método incluye (a) una etapa de puesta en contacto de un anticuerpo monoclonal que se une a un dominio extracelular de PLD4 o un fragmento de anticuerpo que contiene una región de unión al antígeno del mismo con las células a ensayar; y (b) una etapa de detección del anticuerpo monoclonal o del fragmento de anticuerpo que contiene la región de unión al antígeno del mismo que se une a las células.
- 35 (8) El uso de un anticuerpo monoclonal que se une a un dominio extracelular de PLD4 o un fragmento de anticuerpo que contiene una región de unión al antígeno del mismo para detectar células B activadas *in vitro*.
- 40 (9) Un método *in vitro* para inhibir una actividad de células B activadas, y el método incluye una etapa de puesta en contacto de cualquiera de los siguientes componentes con las células B activadas:
- (a) un anticuerpo monoclonal o un fragmento de anticuerpo que contiene una región de unión al antígeno del mismo que se une a PLD4 e inhibe la actividad de las células B activadas o que tiene actividad citotóxica contra las células B activadas, y
- 45 (b) una inmunoglobulina en la que están injertadas las regiones determinantes de la complementariedad del anticuerpo monoclonal de (a), o un fragmento de anticuerpo que contiene una región de unión al antígeno del mismo, en el que la actividad de las células B activadas es la producción de anticuerpos o la maduración hasta células secretoras de anticuerpos.
- 50 (10) Un anticuerpo monoclonal o un fragmento de anticuerpo que contiene una región de unión al antígeno del

mismo o una inmunoglobulina para el uso como un medicamento que inhibe células B activadas en la prevención o el tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria provocada por las células B activadas, o en la prevención o el tratamiento de una enfermedad alérgica, en el que:

- 5 (a) el anticuerpo monoclonal o el fragmento de anticuerpo que contiene una región de unión al antígeno del mismo se une a PLD4 e inhibe la actividad de las células B activadas o tiene actividad citotóxica contra las células B activadas, y
- (b) la inmunoglobulina es una inmunoglobulina en la que están injertadas las regiones determinantes de la complementariedad del anticuerpo monoclonal de (a), o un fragmento de anticuerpo que contiene una región de unión al antígeno del mismo, en el que la actividad de las células B activadas es la producción de anticuerpos o la maduración hasta células secretoras de anticuerpos.
- 10

Las "células B activadas" pueden incluir células B que poseen la actividad de proliferación y producción de anticuerpo y de secreción no solamente mediante la estimulación directa por medio de BCR y TLR, sino también mediante la estimulación por medio de las células T.

15 El "fragmento que contiene una región de unión al antígeno" puede incluir los fragmentos Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub> y similares obtenidos mediante una digestión parcial con papaína o pepsina, pero no se limita a ellos. Además, el fragmento que contiene una región de unión al antígeno también puede incluir un fragmento de inmunoglobulina que contiene una región variable en la que se injerta una CDR (región determinante de la complementariedad) de un anticuerpo monoclonal. Es bien sabido que estos fragmentos de anticuerpos se pueden usar como moléculas de anticuerpo que tienen afinidad de unión hacia los antígenos. De manera alternativa, en la medida en que se mantenga la actividad necesaria de unión al antígeno, se pueden usar anticuerpos contruidos mediante recombinación genética. Los ejemplos de anticuerpos contruidos mediante recombinación genética pueden incluir anticuerpos quiméricos, anticuerpos injertados con CDRs, Fv de cadena simple (scFv), diacuerpo (diacuerpos), anticuerpos lineales, y anticuerpos poliespecíficos formados a partir de fragmentos de anticuerpos y similares. Se conoce un método para obtener estos anticuerpos basado en anticuerpos monoclonales o células productoras de anticuerpos que producen los anticuerpos monoclonales.

20

25

Las "enfermedades autoinmunitarias" son enfermedades que están provocadas por ataques de las funciones inmunitarias por la identificación incorrecta de los propios tejidos corporales como sustancias exógenas. Las enfermedades autoinmunitarias específicas de órgano incluyen el síndrome de Guillain-Barre, miastenia gravis, gastritis crónica (gastritis atrófica crónica), hepatitis autoinmunitaria, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, pancreatitis autoinmunitaria, síndrome aórtico, síndrome de Goodpasture, glomerulonefritis rápidamente progresiva, anemia megaloblástica, anemia hemolítica autoinmunitaria, neutropenia autoinmunitaria, púrpura trombocitopénica idiopática, enfermedad de Basedow, tiroiditis de Hashimoto, hipotiroidismo primario, enfermedad de Addison idiopática, diabetes tipo 1, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad celíaca y similares; y las enfermedades autoinmunitarias sistémicas incluyen reumatismo articular, lupus eritematoso sistémico, síndrome de anticuerpos anti-fosfolípido, polimiositis, esclerodermia, síndrome de Sjögren, síndrome de vasculitis, síndrome linfoproliferativo autoinmunitario (ALPS) y similares, pero sin limitaciones.

30

35

Las "enfermedades alérgicas" son enfermedades provocadas por reacciones inmunitarias anormales contra sustancias exógenas, e incluyen dermatitis atópica, asma bronquial, polinosis, rinitis alérgica, urticaria, asma infantil, gastroenteritis alérgica, dermatitis de contacto, enfermedad del suero, púrpura vascular y similares, pero sin limitación.

#### 40 **Efectos Ventajosos de la Invención**

La presente invención proporciona un método terapéutico atribuible a la inhibición de las células B activadas mediante el uso de un anticuerpo que reconoce de manera específica PLD4 y un fragmento del mismo, y un medicamento que tiene su efecto terapéutico.

Además se puede esperar que la presente invención tenga efectos preventivos y terapéuticos sobre los pacientes con enfermedades autoinmunitarias o enfermedades alérgicas mediante el uso de la actividad inhibidora de células B activadas.

45

#### **Breve Descripción de los Dibujos**

La fig. 1 es un diagrama de análisis FACS que muestra la tinción de células B humanas (CD19+) con anticuerpos anti-PLD4. La proteína PLD4 se indujo en células B CD19+ mediante estimulación con el ligando de TLR9, CpG2006. La inducción de PLD4 en las células B activadas (CD19+) se pudo detectar mediante un ligando de TLR9 (CpG2006). Se usaron los anticuerpos monoclonales 11G9.6 y 5B7 para detectar PLD4. Se usó IgG2b, κ de ratón como control negativo.

50

La Fig. 2 es un diagrama de análisis FACS que muestra la tinción de PBMC humanas con un anticuerpo anti-PLD4 y un anticuerpo anti-CD19. Las células PLD4+ se incrementaron en las células B activadas (CD19+) mediante la estimulación con un ligando de TLR9. Se usó IgG1, κ de ratón como control negativo.

55

La Fig. 3 es un diagrama de análisis FACS que muestra la tinción de PBMC humanas con anticuerpos anti-PLD4 y un anticuerpo anti-CD19 en presencia o ausencia de estimulación con un ligando de TLR9. Se pudo detectar un incremento significativo de células B estimuladas con ligando de TLR9 PLD4+ (CD19+) con anticuerpos anti-PLD4 (5B7, 13D4, 13H11 y 11G9.6). Se usó IgG2b,  $\kappa$  de ratón como control negativo.

5 La Fig. 4 es un diagrama de análisis FACS que muestra la reducción de células B activadas PLD4+ mediante cada anticuerpo quimérico anti-PLD4 indicado. El co-cultivo de PBMCs con los anticuerpos quiméricos anti-PLD4 (ch3B4, ch13D4, ch13H11, ch5B7 y ch11G9.6) redujo las células B activadas PLD4+ en presencia del ligando de TLR9. En un caso en el que no se añadió anticuerpo (NoAb) y un caso en el que se usó un anticuerpo inespecífico (Ig de Control), sin embargo, no se pudo inhibir la activación de células B añadiendo CpG2006.

10 La Fig. 5 es un diagrama en el que se expresa el efecto supresor de la Fig. 4 en números. Un grupo de células B activadas que expresaban PLD4 y que se trataron con Ig de control se considera el 100%, y se muestran los cambios en un grupo de células B activadas que expresaban PLD4 y se trataron con cada anticuerpo quimérico anti-PLD4.

La Fig. 6 es un resultado de la citometría de flujo. Se cultivaron PBMCs con los anticuerpos hacia PLD4 quiméricos indicados en presencia de ligando de TLR9 e IL-6 humana recombinante. La población de plasmablastos (CD19+CD27+IgD-CD38+) se redujo mediante el tratamiento con ch3B4, ch5B7, ch13D4, ch13H11, o ch11G9.6 en comparación con el tratamiento con Ig de control.

15

La Fig. 7 es un resultado de un ensayo ELISA del sobrenadante de cultivo de la Fig. 6. Se redujo la producción de IgG humana de los plasmablastos mediante el tratamiento con ch3B4, ch5B7, ch13D4, ch13H11, o ch11G9.6 en comparación con el tratamiento con Ig de control.

## 20 Descripción de las Realizaciones

Los presentes inventores descubrieron recientemente que PLD4 fue una molécula cuya expresión se induce con la activación de las células B.

Los presentes inventores han informado previamente la expresión, la localización subcelular, la estructura y la función de PLD4 humana (bibliografía de patentes 1). En la presente invención, además resultó que la expresión de PLD4 se induce no solamente en pDC, sino también en las células B activadas. Además se descubrió recientemente que los anticuerpos anti-PLD4 inhibieron las células B activadas. Tales hallazgos no solamente refuerzan la posibilidad de que los anticuerpos anti-PLD4 tengan un efecto terapéutico sobre las enfermedades autoinmunitarias por la inhibición de la actividad de pDC, que se ha informado previamente, sino también por la inhibición de la actividad de las células B.

25

En la superficie de las células B se expresan proteínas tales como CD19, CD20, CD22 y BAFF-R. CD19 se expresa en las células B de una etapa temprana, tales como pro-células B a células plasmáticas secretoras de anticuerpos, y funciona como receptor auxiliar que controla la activación hasta las células B maduras. CD20 se expresa en células pre-B a células B activadas, CD22 se expresa en la superficie celular de las células B maduras, y la expresión de BAFF-R se observa en la etapa de diferenciación amplia de las células B. Por lo tanto, existe la preocupación de que los anticuerpos que reconocen estas proteínas inhiban no solamente las células B activadas, sino también las células B indiferenciadas sin exposición al antígeno. Los anticuerpos anti-PLD4 de la presente invención se caracterizan, sin embargo, por inhibir las células B activadas sin influir en las células B indiferenciadas.

30

35

Los anticuerpos anti-PLD4 usados en la presente invención son los mismos que los informados previamente (bibliografía de patentes 1). Brevemente, mediante el uso como inmunógeno de una proteína de fusión PLD4-Ig recombinante que codifica una secuencia de aminoácidos que contiene un dominio extracelular de PLD4 (la secuencia de aminoácidos que corresponde a las posiciones 54 a 506 de la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID N°: 1), se obtuvo un anticuerpo contra PLD4 como sigue.

40

Creación de anticuerpos monoclonales anti-PLD4 humana

### 1) Inmunización

Como inmunógeno, se usó la proteína de fusión PLD4-Ig recombinante anterior. La proteína de fusión PLD4-Ig se administró en la hipodermis dorsal de tres ratones BALB/c. Como adyuvantes, se usaron adyuvantes de Freund completos e incompletos (SIGMA). El volumen de la primera administración fue 200  $\mu$ g/ratón, y el volumen de la segunda a la cuarta administración fue 50  $\mu$ g/ratón.

45

### 2) Confirmación del título de anti-suero

Se recogió sangre después de la tercera y cuarta inmunización, y se determinó el título de anti-suero mediante ELISA.

50 La proteína de fusión PLD4-Ig se transformó en una fase sólida en una placa de microtitulación de 96 pocillos. Un antisuero se diluyó en serie en incrementos de 3 veces desde 1000 veces, y se preparó una serie de diluciones de hasta 729000 veces. A la placa revestida de antígeno se le añadieron 50  $\mu$ l de cada muestra y se llevó a cabo una reacción de primer orden. Después de lavar, se llevó a cabo una reacción de segundo orden con el anticuerpo anti-IgG de ratón marcado con HRP ( $\kappa$ ,  $\lambda$ ), y el desarrollo de color se detectó con OPD (ortofenileno diamina) (490 nm).



3) Fusión celular

Se extrajeron células esplénicas de ratones en los que se observó un incremento del título de anti-suero. Se fusionaron las células esplénicas extraídas y células de mieloma de ratón (P3U1) mediante el método de PEG, y las células esplénicas fusionadas se cultivaron selectivamente en un medio HAT.

5 Cribado mediante FACS de hibridomas mediante el uso de células CAL-1

Se analizó un anticuerpo producido a partir de cada clon de células esplénicas fusionadas obtenido mediante cultivo selectivo en medio HAT mediante FACS. Por lo tanto, 3B4, 5B7, 7B4, 8C11, 10C3, 11D10, 13D4, 13H11, 14C1 y 11G9.6 de los pocillos de sobrenadantes de los cultivos de hibridomas reaccionaron con PLD4 humana.

10 En cada anticuerpo monoclonal producido a partir de los hibridomas anteriores, se determinaron las regiones CDR (CDRs; CDR1, CDR2 y CDR3) y las regiones FW (regiones estructurales) de una región variable y una secuencia de la región variable según un método analítico del sistema de numeración de Kabat (Kabat et al, 1991, Sequences of Proteins of Immunological Interest, National Institutes of Health, publicación nº 91-3242, 5ª ed., United States Department of Health and Human Services, Bethesda, MD).

15 La secuencia de ácido nucleico de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo 11G9.6 de ratón obtenido es SEQ ID N°: 74, y la secuencia de aminoácidos es SEQ ID N°: 75. Las secuencias de aminoácidos de CDR1, CDR2 y CDR3 dentro de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo 11G9.6 de ratón son SEQ ID N°: 2, SEQ ID N°: 3 y SEQ ID N°: 4, respectivamente.

20 La secuencia de ácido nucleico de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo 3B4 de ratón obtenido es SEQ ID N°: 76, y la secuencia de aminoácidos es SEQ ID N°: 77. Las secuencias de aminoácidos de CDR1, CDR2 y CDR3 dentro de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo 3B4 de ratón son SEQ ID N°: 8, SEQ ID N°: 9 y SEQ ID N°: 10, respectivamente.

25 La secuencia de ácido nucleico de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo 5B7 de ratón obtenido es SEQ ID N°: 78, y la secuencia de aminoácidos es SEQ ID N°: 79. Las secuencias de aminoácidos de CDR1, CDR2 y CDR3 dentro de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo 5B7 de ratón son SEQ ID N°: 14, SEQ ID N°: 15 y SEQ ID N°: 16, respectivamente.

30 La secuencia de ácido nucleico de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo 7B4 de ratón obtenido es SEQ ID N°: 80, y la secuencia de aminoácidos es SEQ ID N°: 81. Las secuencias de aminoácidos de CDR1, CDR2 y CDR3 dentro de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo 7B4 de ratón son SEQ ID N°: 14, SEQ ID N°: 15 y SEQ ID N°: 16, respectivamente. El anticuerpo 7B4 es un anticuerpo que tiene las mismas secuencias de CDR en las regiones variables de las cadenas pesadas y ligeras que el anticuerpo 5B7.

La secuencia de ácido nucleico de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo 8C11 de ratón obtenido es SEQ ID N°: 82, y la secuencia de aminoácidos es SEQ ID N°: 83. Las secuencias de aminoácidos de CDR1, CDR2 y CDR3 dentro de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo 8C11 de ratón son SEQ ID N°: 20, SEQ ID N°: 21 y SEQ ID N°: 22, respectivamente.

35 La secuencia de ácido nucleico de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo 10C3 de ratón obtenido es SEQ ID N°: 84, y la secuencia de aminoácidos es SEQ ID N°: 85. Las secuencias de aminoácidos de CDR1, CDR2 y CDR3 dentro de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo 10C3 de ratón son SEQ ID N°: 26, SEQ ID N°: 27 y SEQ ID N°: 28, respectivamente.

40 La secuencia de ácido nucleico de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo 11D10 de ratón obtenido es SEQ ID N°: 86, y la secuencia de aminoácidos es SEQ ID N°: 87. Las secuencias de aminoácidos de CDR1, CDR2 y CDR3 dentro de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo 11D10 de ratón son SEQ ID N°: 26, SEQ ID N°: 27 y SEQ ID N°: 28, respectivamente. El anticuerpo 11D10 es un anticuerpo que tiene las mismas secuencias de CDR en las regiones variables de las cadenas pesadas y ligeras que el anticuerpo 10C3. Sus isotipos de la cadena pesada, sin embargo, son diferentes (10C3 tiene la región constante de IgG2a de ratón y 11D10 tiene la región constante de IgG2b de ratón).

45 La secuencia de ácido nucleico de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo 13D4 de ratón obtenido es SEQ ID N°: 88, y la secuencia de aminoácidos es SEQ ID N°: 89. Las secuencias de aminoácidos de CDR1, CDR2 y CDR3 dentro de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo 13D4 de ratón son SEQ ID N°: 32, SEQ ID N°: 33 y SEQ ID N°: 34, respectivamente.

50 La secuencia de ácido nucleico de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo 13H11 de ratón obtenido es SEQ ID N°: 90, y la secuencia de aminoácidos es SEQ ID N°: 91. Las secuencias de aminoácidos de CDR1, CDR2 y CDR3 dentro de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo 13H11 de ratón son SEQ ID N°: 38, SEQ ID N°: 39 y SEQ ID N°: 40, respectivamente.

La secuencia de ácido nucleico de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo 14C1 de ratón obtenido es

5 SEQ ID N°: 92, y la secuencia de aminoácidos es SEQ ID N°: 93. Las secuencias de aminoácidos de CDR1, CDR2 y CDR3 dentro de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo 14C1 de ratón son SEQ ID N°: 38, SEQ ID N°: 39 y SEQ ID N°: 40, respectivamente. El anticuerpo 14C1 es un anticuerpo que tiene las mismas secuencias de CDR en las regiones variables de las cadenas pesadas y ligeras que el anticuerpo 13H11. Sus isotipos de la cadena pesada, sin embargo, son diferentes (13H11 tiene la región constante de IgG2b de ratón y 14C1 tiene la región constante de IgG1 de ratón).

10 La secuencia de ácido nucleico de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo 11G9.6 de ratón es SEQ ID N°: 94, y la secuencia de aminoácidos es SEQ ID N°: 95. Las secuencias de aminoácidos de CDR1, CDR2 y CDR3 dentro de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo 11G9.6 de ratón son SEQ ID N°: 5, SEQ ID N°: 6 y SEQ ID N°: 7, respectivamente.

La secuencia de ácido nucleico de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo 3B4 de ratón es SEQ ID N°: 96, y la secuencia de aminoácidos es SEQ ID N°: 97. Las secuencias de aminoácidos de CDR1, CDR2 y CDR3 dentro de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo 3B4 de ratón son SEQ ID N°: 11, SEQ ID N°: 12 y SEQ ID N°: 13, respectivamente.

15 La secuencia de ácido nucleico de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo 5B7 de ratón es SEQ ID N°: 98, y la secuencia de aminoácidos es SEQ ID N°: 99. Las secuencias de aminoácidos de CDR1, CDR2 y CDR3 dentro de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo 5B7 de ratón son SEQ ID N°: 17, SEQ ID N°: 18 y SEQ ID N°: 19, respectivamente.

20 La secuencia de ácido nucleico de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo 7B4 de ratón es SEQ ID N°: 100, y la secuencia de aminoácidos es SEQ ID N°: 101. Las secuencias de aminoácidos de CDR1, CDR2 y CDR3 dentro de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo 7B4 de ratón son SEQ ID N°: 17, SEQ ID N°: 18 y SEQ ID N°: 19, respectivamente.

25 La secuencia de ácido nucleico de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo 8C11 de ratón es SEQ ID N°: 102, y la secuencia de aminoácidos es SEQ ID N°: 103. Las secuencias de aminoácidos de CDR1, CDR2 y CDR3 dentro de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo 8C11 de ratón son SEQ ID N°: 23, SEQ ID N°: 24 y SEQ ID N°: 25, respectivamente.

30 La secuencia de ácido nucleico de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo 10C3 de ratón es SEQ ID N°: 104, y la secuencia de aminoácidos es SEQ ID N°: 105. Las secuencias de aminoácidos de CDR1, CDR2 y CDR3 dentro de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo 10C3 de ratón son SEQ ID N°: 29, SEQ ID N°: 30 y SEQ ID N°: 31, respectivamente.

La secuencia de ácido nucleico de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo 11D10 de ratón es SEQ ID N°: 106, y la secuencia de aminoácidos es SEQ ID N°: 107. Las secuencias de aminoácidos de CDR1, CDR2 y CDR3 dentro de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo 11D10 de ratón son SEQ ID N°: 29, SEQ ID N°: 30 y SEQ ID N°: 31, respectivamente.

35 La secuencia de ácido nucleico de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo 13D4 de ratón es SEQ ID N°: 108, y la secuencia de aminoácidos es SEQ ID N°: 109. Las secuencias de aminoácidos de CDR1, CDR2 y CDR3 dentro de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo 13D4 de ratón son SEQ ID N°: 35, SEQ ID N°: 36 y SEQ ID N°: 37, respectivamente.

40 La secuencia de ácido nucleico de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo 13H11 de ratón es SEQ ID N°: 100, y la secuencia de aminoácidos es SEQ ID N°: 111. Las secuencias de aminoácidos de CDR1, CDR2 y CDR3 dentro de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo 13H11 de ratón son SEQ ID N°: 41, SEQ ID N°: 42 y SEQ ID N°: 43, respectivamente.

45 La secuencia de ácido nucleico de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo 14C1 de ratón es SEQ ID N°: 112, y la secuencia de aminoácidos es SEQ ID N°: 113. Las secuencias de aminoácidos de CDR1, CDR2 y CDR3 dentro de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo 14C1 de ratón son SEQ ID N°: 41, SEQ ID N°: 42 y SEQ ID N°: 43, respectivamente.

Los ejemplos de anticuerpos monoclonales más preferidos en la presente invención pueden incluir los anticuerpos monoclonales producidos por los hibridomas mp5B7, mp7B4, mp13D4 y mp13H11.

50 Los hibridomas mp5B7, mp7B4, mp13D4 y mp13H11 fueron aceptados por el Instituto Nacional de Tecnología y Evaluación, Depositario de Organismos de Patentes Internacionales, con los n°s de acceso NITE ABP-1211, NITE ABP-1212, NITE ABP-1213 y NITE ABP-1214 desde el 27 de enero de 2012.

Los detalles que especifican el depósito se describirán a continuación.

(1) Nombre y Dirección de la Autoridad Depositaria

Nombre: Instituto Nacional de Tecnología y Evaluación, Ciencia y Tecnología Industrial Avanzada, Depositario de

Organismos de Patentes Internacionales

Dirección: 2-5-8 Kazusa Kamatari Kisarazu-shi, Chiba Ibaraki, 292-0818, Japón

(2) Fecha de Depósito: 27 de enero de 2012

(3) Número de depósito NITE BP-1211 (hibridoma mp5B7)

5 NITE BP-1212 (hibridoma mp7B4)

NITE BP-1213 (hibridoma mp13D4)

NITE BP-1214 (hibridoma mp13H11)

En particular, los anticuerpos más preferidos son un anticuerpo que tiene una combinación de

la CDR1 de la cadena pesada: DYNLH, CDR2: YIYPYNGNTGYNQKFKR, y CDR3: GGIYDDYYDYAIDY, y

10 la CDR1 de la cadena ligera: RASENIYSHIA, CDR2: GATNLAH, y CDR3: QHFWGTP

como las secuencias de las CDRs que constituyen sus regiones variables; un anticuerpo que tiene una combinación de

la CDR1 de la cadena pesada: SHYYWT, CDR2: YISYDGSNNYNPSLKN, y CDR3: EGPLYYGPNPYWYFDV, y

la CDR1 de la cadena ligera: RASQDIDNYLN, CDR2: YTSRLHS, y CDR3: QQFNTLP

15 como las secuencias de las CDRs que constituyen sus regiones variables; y un anticuerpo que tiene una combinación de

la CDR1 de la cadena pesada: SHYYWS, CDR2: YISYDGSNNYNPSLKN, y CDR3: EGPLYYGPNPYWYFDV, y

la CDR1 de la cadena ligera: RASQDIDNYLN, CDR2: YTSRLHS, y CDR3: QQFNTLP,

como las secuencias de las CDRs que constituyen sus regiones variables.

20 Se puede producir un anticuerpo quimérico o un anticuerpo humanizado que reconozca PLD4 mediante ingeniería genética mediante el uso de un polinucleótido que lo codifique. Como se describe en el Documento de Patente 1, por ejemplo, los expertos en la técnica pueden producir fácilmente cada anticuerpo quimérico activo (ch3B4Ab, ch5B7Ab, ch7B4Ab, ch8C11Ab, ch10C3Ab, ch11D10Ab, ch13D4Ab, ch13H11Ab, ch14C1Ab, ch11G9.6Ab, etc.) mediante el uso de cada región CDR de los anticuerpos monoclonales de ratón anteriores (3B4, 5B7, 7B4, 8C11, 10C3, 11D10, 13D4, 13H11, 14C1, 11G9.6, etc.).

25

Los presentes inventores han verificado que los anticuerpos monoclonales contra PLD4 tienen actividad de CDC (citotoxicidad dependiente del complemento) y actividad de ADCC (citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos) contra las células que expresan PLD4. Por lo tanto, los anticuerpos monoclonales anti-PLD4 según la presente invención tienen una acción citotóxica contra las células que expresan PLD4.

30 Es decir, la presente invención se refiere a un agente para la inhibición de células B activadas, en el que el agente comprende una unión del anticuerpo a un dominio extracelular de PLD4 como componente activo. De manera alternativa, la presente invención proporciona un método para la inhibición de la producción de anticuerpos, y el método incluye una etapa de administración de un anticuerpo que se une a un dominio extracelular de PLD4. La presente invención se refiere además al uso de un anticuerpo que se une a un dominio extracelular de PLD4 en la producción de una composición farmacéutica para la inhibición de células B activadas.

35

En la presente invención, se puede usar un anticuerpo modificado según sea necesario. Según la presente invención, un anticuerpo que reconoce el dominio extracelular de PLD4 tiene la acción de inhibición de las células B activadas. Es decir, se ha creído que existe la posibilidad de que un anticuerpo por sí mismo tenga una acción citotóxica contra las células B activadas. Se conoce la subclase de un anticuerpo que muestra una acción efectora intensa. De manera alternativa, el efecto supresor en las células B activadas se puede incrementar adicionalmente modificando un anticuerpo con un agente citotóxico. Como agentes citotóxicos, se pueden mencionar las siguientes sustancias.

40

Toxinas: Endotoxina de Pseudomonas (EP), toxina de la difteria, lisina

Radioisótopos: Tc99m, Sr89, I131, Y90

Agentes antineoplásicos: caliqueamicina, mitomicina, paclitaxel

45 Las toxinas que contienen proteínas se pueden unir a un anticuerpo o un fragmento del mismo, o similares, mediante un reactivo bifuncional. De manera alternativa, conjugando un gen que codifica un anticuerpo con un gen que codifica

una toxina, también se puede obtener una proteína de fusión de los dos. También se conoce un método para unir un radioisótopo a un anticuerpo. Se conoce un método para marcar un anticuerpo con un radioisótopo, por ejemplo, mediante el uso de un agente quelante. Además, se puede unir un agente antineoplásico a un anticuerpo, mediante el uso de un glicano o un reactivo bifuncional o similares.

5 En la presente invención, se puede usar un anticuerpo cuya estructura se modifica de manera artificial como componente activo. Por ejemplo, se conocen diversos métodos de modificación para mejorar la acción citotóxica y la estabilidad de los anticuerpos. Concretamente, se conoce una inmunoglobulina en la que el glicano de su cadena pesada está modificado (Shinkawa, T. et al. J. Biol. Chem. 278:3466-3473. 2003). Mediante la modificación del glicano, se incrementó la actividad de ADCC (citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos) de la  
10 inmunoglobulina.

En la presente invención, se pueden usar uno o más anticuerpos monoclonales. Por ejemplo, se pueden combinar varios tipos de anticuerpos monoclonales que reconocen el dominio extracelular de PLD4, y usarlos para la presente invención.

15 Como se describe más adelante, se puede verificar que los anticuerpos anti-PLD4 tienen una acción inhibitoria sobre la actividad inmunitaria adquirida de producción de anticuerpos de las células B activadas. Las células B producen una gran cantidad de anticuerpos mediante la estimulación de un ligando de BCR o un ligando de TLR (preferiblemente ligando de TLR4, ligando de TLR7 o ligando de TLR9). Se proporciona un anticuerpo anti-PLD4 antes y después de la estimulación del ligando anterior en las células B o de manera simultánea con la estimulación del ligando, y mediante el uso de células B para las que no se proporciona un anticuerpo anti-PLD4 como control, se compara la capacidad  
20 de producir anticuerpos inmunitarios adquiridos derivados de células B. La capacidad de producción de anticuerpos se puede determinar midiendo la inmunoglobulina secretora contenida en un sobrenadante de cultivo de células B. Como resultado de la comparación, cuando la cantidad del anticuerpo inmunitario adquirido obtenido de células B en el sobrenadante disminuye significativamente añadiendo un anticuerpo anti-PLD4, se puede verificar que el anticuerpo anti-PLD4 ensayado tiene una acción supresora sobre la capacidad de producción de anticuerpos de las células B. Se conoce un método para medir los anticuerpos. Las células B son células que producen inmunidad humoral (anticuerpo  
25 secretor) en un organismo vivo. Por lo tanto, se puede ajustar la inmunidad humoral inhibiendo la capacidad de producción de anticuerpos de las células B.

30 Cuando un anticuerpo que reconoce el dominio extracelular de PLD4 se administra a un hospedador diferente de una especie de organismo del que deriva el anticuerpo, se desea procesarlo de forma que sea difícil que tal hospedador lo reconozca como una sustancia exógena. Procesándolo hasta las moléculas descritas más adelante, por ejemplo, puede ser difícil que la inmunoglobulina sea reconocida como una sustancia exógena. Se conocen las técnicas para procesar moléculas de inmunoglobulina como se describe a continuación:

35 - un fragmento que contiene una región de unión al antígeno que carece de una región constante (Monoclonal Antibodies: Principles and Practice, tercera edición, Academic Press Limited. 1995; Antibody Engineering, A Practical Approach, IRL PRESS, 1996);

- un anticuerpo quimérico constituido por una región de unión al antígeno de un anticuerpo monoclonal y una región constante de una inmunoglobulina del hospedador (Experimental manual for genetic expression, Kodansha Ltd. 1994 (editado por Isao Ishida y Tamie Ando)); y

40 - un anticuerpo con sustitución de CDR en el que una región determinante de la complementariedad (CDR) de la inmunoglobulina del hospedador se sustituye por la CDR de un anticuerpo monoclonal (Experimental manual for genetic expression, Kodansha Ltd. 1994 (editado por Isao Ishida y Tamie Ando)).

45 De manera alternativa, también se puede obtener un gen de la región variable de una inmunoglobulina humana mediante el método de expresión en fago (McCafferty J. et al., Nature 348:552-554, 1990; Kretzschmar T et. al., Curr Opin Biotechnol, dic. de 2002; 13(6):598-602.). En el método de expresión en fago, se incorpora un gen que codifica una región variable de una inmunoglobulina humana en un gen de fago. Mediante el uso de diversos tipos de genes de inmunoglobulinas como fuentes, también se puede crear una biblioteca de fagos. Un fago expresa tal región variable como una proteína de fusión de una proteína que construye el propio fago. La región variable expresada por el fago en la superficie del fago mantiene la actividad de unión a los antígenos. Por lo tanto, seleccionando un fago que se une a un antígeno o a las células que expresan el antígeno o similares, se puede cribar un fago que expresa una  
50 región variable que tiene la actividad de unión de interés a partir de una biblioteca de fagos. Además, un gen que codifica una región variable que tiene la actividad de unión de interés se mantiene en la partícula de fago seleccionada como antes. Es decir, en el método de expresión en fago, mediante el uso de la actividad de unión de una región variable como índice, se puede obtener un gen que codifica una región variable que tiene la actividad de unión de interés.

55 En el agente de inhibición de la actividad de células B o el método de inhibición de la actividad de células B según la presente invención, se puede administrar un anticuerpo que reconoce el dominio extracelular de PLD4 o un fragmento de anticuerpo que contiene al menos la región de unión al antígeno del mismo como una proteína o un polinucleótido que lo codifica. Para administrar un polinucleótido, se desea que un vector en el que un polinucleótido que codifica

una proteína de interés esté colocado para ser usado bajo control de un promotor adecuado, de forma que se pueda expresar la proteína de interés. En un vector, también se puede colocar un potenciador y un terminador. Se conocen los vectores que mantienen los genes de las cadenas pesadas y ligeras que constituyen la inmunoglobulina, y en los que se puede expresar una molécula de inmunoglobulina. Se puede administrar un vector en el que se puede expresar una inmunoglobulina mediante la introducción en células. Para la administración a un organismo vivo, se puede administrar directamente un vector que puede infectar las células mediante la administración al organismo vivo. De manera alternativa, se introduce un vector en un linfocito separado de un organismo vivo, y después el vector se puede devolver al organismo vivo (ex vivo).

En el agente para la inhibición de la actividad de las células B o el método para la inhibición de la actividad de las células B basados en la presente invención, la cantidad de anticuerpo monoclonal a administrar a un organismo vivo es normalmente de 0,5 mg a 10 mg, por ejemplo 1 mg a 50 mg, preferiblemente 2 mg a 10 mg como inmunoglobulina por kg de peso corporal. Un intervalo de administración de un anticuerpo a un organismo vivo se puede ajustar de manera adecuada para que se pueda mantener una concentración eficaz de la inmunoglobulina en el organismo vivo durante el periodo de tratamiento. Concretamente, por ejemplo, se puede administrar un anticuerpo a intervalos de 1 a 2 semanas. Se puede usar cualquier vía de administración. Los expertos en la técnica pueden seleccionar de manera adecuada una vía de administración eficaz para el tratamiento. Concretamente, se puede mencionar la administración oral o parenteral. Un anticuerpo se puede administrar de manera sistémica o local, por ejemplo mediante una inyección intravenosa, una inyección intramuscular, una inyección intraperitoneal o una inyección subcutánea, o similares. Las formulaciones adecuadas para administración parenteral en la presente invención incluyen inyecciones, supositorios, esprays y similares. Además, cuando se proporciona a células, la inmunoglobulina se proporciona normalmente en un fluido de cultivo en una cantidad de 1 µg/ml, preferiblemente 10 µg/mL o más, más preferiblemente 50 µg/mL o más, y más preferiblemente 0,5 mg/mL o más.

En el agente para la inhibición de la actividad de las células B o el método para la inhibición de la actividad de las células B basado en la presente invención, un anticuerpo monoclonal se puede administrar a un organismo vivo mediante cualquier método. Un anticuerpo monoclonal normalmente se combina con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Un anticuerpo monoclonal se puede combinar con aditivos según sean necesarios, tales como un espesante, un estabilizante, un antiséptico y un agente solubilizante. Tales vehículos o aditivos incluyen lactosa, un ácido cítrico, un ácido esteárico, estearato de magnesio, sacarosa, almidón, talco, gelatina, agar, aceite vegetal, etilen glicol y similares. La expresión "farmacéuticamente aceptable" significa que está aprobado por las autoridades gubernamentales de diversos países, o que su uso para animales, mamíferos y, en particular, seres humanos se enumera en las farmacopeas de diversos países, o farmacopeas habitualmente reconocidas. El agente para la inhibición de la actividad de las células B en la presente invención se puede suministrar también en forma de polvos liofilizados o comprimidos a una o más dosis. Además, el agua esterilizada para inyecciones, una disolución salina fisiológica o una disolución tampón, que se usan para disoluciones, se pueden combinar con polvos liofilizados o comprimidos para que la composición obtenga una concentración deseada antes de la administración.

Además, para la administración en forma de un vector que expresa una inmunoglobulina, se cotransfectan una cadena pesada y una cadena ligera en forma de plásmidos diferentes, y cada plásmido se puede administrar a 0,1 a 10 mg, por ejemplo 1 a 5 mg por kg de peso corporal. Además, se usan 1 a 5 µg vectores/10<sup>6</sup> células para la introducción en células in vitro. La presente invención se describirá a continuación con más detalle por medio de ejemplos.

La presente invención se describirá a continuación con más detalle por medio de ejemplos. Se debería indicar, sin embargo, que la presente invención no se limita a los ejemplos.

## Ejemplos

### Ejemplo 1

Se estimularon PBMC humanas (1 × 10<sup>7</sup> células/ml) mediante CpG2006, un ligando de TLR9, (una concentración final de 1 µM) y se incubaron en una placa de 24 pocillos en un incubador de CO<sub>2</sub> (37 °C, 5% de CO<sub>2</sub>) durante alrededor de 20 horas. En paralelo, también se cultivaron PBMC humanas (1 × 10<sup>7</sup> células/ml) que no se estimularon en un incubador de CO<sub>2</sub> (37 °C, 5% de CO<sub>2</sub>) durante alrededor de 20 horas.

Las PBMC humanas se trataron con reactivo de bloqueo FcR (Miltenyi), que se diluyó 5 veces con tampón de FACS (1% de FBS/PBS), a 4 °C durante 20 minutos. Después de lavar, se llevó a cabo la tinción con 5B7, 11G9.6 o IgG2b, κ de ratón, un anticuerpo primario, (cada uno 10 µg/ml) a 4 °C durante 15 minutos. Se diluyó un anticuerpo secundario y anticuerpos posteriores con tampón de FACS de forma que el reactivo de bloqueo FcR se diluyese 25 veces. Anti-Ig de ratón marcado con PE (BD), un anticuerpo secundario, se diluyó 100 veces y la disolución se le añadió y se mezcló. Además, para fraccionar las células B en FACS, se diluyó 30 veces un anticuerpo anti-CD 19 humano marcado con APC (Biollegend) con tampón de FACS que contenía reactivo de bloqueo FcR, y se llevó a cabo la tinción a 4 °C durante 15 minutos. Se incorporaron los datos mediante el uso de FACS Calibur (BD). Las células vivas se delimitaron en un diagrama de puntos del eje X: FSC y el eje Y: SSC. Los datos se incorporaron hasta que el número de células en la delimitación de las células vivas llegó a 100.000 cuentas. Células B: Se delimitaron las células positivas para el anticuerpo anti-molécula marcadora. Las células delimitadas se analizaron en el histograma con el eje X: PLD4, y los resultados de la tinción con IgG2b, κ de ratón se superpusieron sobre ellas. Por lo tanto, los anticuerpos anti-PLD4

apenas se unieron a las células sin estimular, pero se unieron selectivamente a las células B activadas mediante la estimulación con el ligando de TLR9 (Fig. 1). Esto demuestra que PLD4 se expresa en las células B activadas.

#### Ejemplo 2

Ensayo de unión a células B mediante cada anticuerpo monoclonal

5 Se estimularon PBMC humanas con CpG2006 con una concentración final de 1  $\mu$ M durante alrededor de 20 horas. Las células se recogieron y se trataron con reactivo de bloqueo FcR a 4 °C durante 20 minutos. Después de lavar, se llevó a cabo una tinción con 10  $\mu$ g/ml de 3B4, 5B7, 13D4, 13H11, 11G9.6, IgG1,  $\kappa$  de ratón o IgG2b,  $\kappa$  de ratón, un anticuerpo primario, a 4 °C durante 15 minutos. La tinción se llevó a cabo con anti-Ig de ratón marcado con PE, un anticuerpo secundario, a 4 °C durante 15 minutos. Para delimitar un grupo de células B, se llevó a cabo una tinción  
10 doble con un anticuerpo anti-CD19 humano marcado con APC a 4 °C durante 15 minutos. Se analizó un grupo de células vivas en el diagrama de puntos del eje X: FSC y el eje Y: SSC mediante la unión de un anticuerpo anti-PLD4 a células B CD19+ (Fig. 2 y Fig. 3). Por lo tanto, todos los anticuerpos monoclonales anti-PLD4 ensayados se unieron a células B estimuladas mediante TLR9. Es decir, se verificó que mediante todos los anticuerpos monoclonales anti-PLD4, se indujo la expresión de PLD4 en las células B de una manera dependiente de la activación.

#### 15 Ejemplo 3

Actividad citotóxica de anticuerpos quiméricos anti-PLD4 contra las células B activadas

Se usó como índice la frecuencia de células B activadas PLD4+ inducidas mediante la estimulación con el ligando de TLR9 (1  $\mu$ M). Se cultivaron PBMC humanas con CpG2006, y cada anticuerpo quimérico anti-PLD4 o Ig de control durante alrededor de 16 horas. Como medio se usó RPM11640 (SIGMA) (que incluyó un 10% de FBS (Equitech-bio),  
20 5 ml de L-Glutamina 200 mM (GIBCO), 5 ml de Pen-Strep (GIBCO), 5 ml de Piruvato de Sodio (GIBCO), y 0,5 ml de 2-ME 50 mM (SIGMA)). Las células se recogieron y se trataron con reactivo de bloqueo FcR a 4 °C durante 20 minutos. Después de lavar, las células se tiñeron además con 5B7 o 13D4, 3B4 o IgG2b,  $\kappa$  de ratón, un anticuerpo primario, a 4 °C durante 15 minutos (cada uno 10  $\mu$ g/ml). Una muestra en la que las PBMC se trataron con un anticuerpo 3B4 quimérico (ch3B4), un anticuerpo 3D4 quimérico (ch3D4), o un anticuerpo 13H11 quimérico (ch13H11) se tiñó con  
25 5B7, y una muestra en la que las PBMC se trataron con un anticuerpo 5B7 quimérico (ch5B7) o un anticuerpo 11G9.6 quimérico (ch11G9.6) se tiñó con 13D4. Se ha verificado que un clon de anticuerpo anti-PLD4 tratado para ADCC y un clon de anticuerpo anti-PLD4 usado para la tinción no compiten entre sí. Se halló la unión del anti-PLD4 mediante anti-Ig de ratón marcado con PE, un anticuerpo secundario, a 4 °C durante 15 minutos. Para delimitar las células B, se llevó a cabo una tinción doble con un anticuerpo anti-CD19 humano marcado con APC a 4 °C durante 15 minutos  
30 (Fig. 4). La población de células B activadas PLD4 + tratadas con cada anticuerpo anti-PLD4 quimérico se comparó con la de células B activadas PLD4 + tratadas con el anticuerpo de control (Fig. 5). Por lo tanto, todos los anticuerpos anti-PLD4 quiméricos redujeron las células B activadas PLD4 + en comparación con el tratamiento con la Ig de control (cuando se consideró el caso de tratar con la Ig de control como el 100%, ch3B4: 70,2%, ch13D4: 56,0%, ch13H11: 55,3%, ch5B7: 25,8%, ch11G9.6: 66,4%).

#### 35 Ejemplo 4

Efectos inhibitorios de los anticuerpos anti-PLD4 quiméricos contra las células B activadas

Para determinar el efecto del anticuerpo anti-PLD4 humana en la maduración de las células B y la producción de Ig por medio de la activación de las células B, se trataron PBMCs humanas completas con ch3B4, ch5B7, ch13D4, ch13H11, ch11G9.6, o Ig de control durante 24 h. Después, las PBMCs se cultivaron adicionalmente en presencia de  
40 CpG2216 (1  $\mu$ M) e IL-6 humana recombinante para inducir la activación de las células B, lo que dio como resultado la maduración de las células B. En el resultado del cultivo de células B activadas durante 7 días, se analizaron los plasmablastos, CD19+CD27+IgD-CD38+, en las células B activadas mediante citometría de flujo con un anticuerpo anti-CD19 humana marcado con PE. Para medir la producción de IgG humana, las células B activadas cultivadas se re-estimularon con 50 ng/ml de PMA (miristato-acetato de forbol) después de lavarlas con PBS 2 veces. Dos días más tarde, se midió la producción de IgG humana en los sobrenadantes de cultivo mediante ELISA. Se redujeron los plasmablastos en las células B activadas mediante el tratamiento con ch3B4, ch5B7, ch13D4, ch13H11, o ch11G9.6 comparado con el tratamiento con Ig de control (Figura 6). Además, se redujo la producción de IgG humana mediante el tratamiento con ch3B4, ch5B7, ch13D4, ch13H11, o ch11G9.6 en comparación con el tratamiento con Ig de control (Figura 7). Estos resultados indicaron que el tratamiento con los Abs quiméricos anti-PLD4 humana redujeron las  
50 células B humanas activadas secretoras de Abs.

#### Aplicabilidad Industrial

Como se muestra en los ejemplos anteriores, los anticuerpos anti-PLD4 reconocen e inhiben las células B activadas. Por lo tanto, los anticuerpos son útiles para la prevención y el tratamiento de enfermedades implicadas en la función inmunitaria (enfermedades autoinmunitarias y enfermedades alérgicas).

55 Explicación de la información de secuencias de los anticuerpos monoclonales anti-PLD4 según la presente invención

1. Anticuerpo 11G9.6 de ratón anti-PLD4

La secuencia de ácido nucleico de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo 11G9.6 de ratón anti-PLD4 obtenido es SEQ ID N°: 74, y la secuencia de aminoácidos es SEQ ID N°: 75. Las secuencias de aminoácidos de CDR1, CDR2 y CDR3 dentro de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo 11G9.6 de ratón son SEQ ID N°: 2, SEQ ID N°: 3 y SEQ ID N°: 4, respectivamente.

La secuencia de ácido nucleico de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo 11G9.6 de ratón anti-PLD4 (504 pb) [letras mayúsculas: región variable VH de 11G9.6 de ratón, letras minúsculas: región constante de la cadena pesada de IgG2b de ratón] (SEQ ID N°: 74)

ATGAGATCACAGTTCTCTATACAGTTACTGAGCACACAGAACCTCACCTTGG  
GATGGAGCTGTATCATCCTCTTCTTGGTAGCAACAGCTACAGGTGTCCACTC  
CCAGGTCCAACCTGCAGCAGCCTGGGGCTGAACTGGTGAAGCCTGGGACTTC  
AGTGAATAATGTCCTGCAAGGCTTCTGGCTACACCTTACCAGCTACTGGATG  
CACTGGGTGAAGCAGAGGCCGGGACAAGGCCTTGAGTGGATTGGAGATATT  
TATCCTGGTAGTGATAGTACTAACAATGAGAAGTTCAAGAGCAAGGCC  
ACACTGACTGTAGACACATCCTCCAGCACAGCCTACATGCAACTCAGCAGC  
CTGACATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTACTGTGCAAGAGGAGGGTGGTTG  
GATGCTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCTCAgcaaaa  
acaacacccccatcagtctatccactggcccctaagggc

10 La secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo 11G9.6 de ratón (168 aa.) [letras mayúsculas: región variable VH de 11G9.6 de ratón, letras minúsculas: región constante de la cadena pesada de IgG2b de ratón]. La secuencia subrayada muestra su secuencia señal y el doble subrayado muestra sus regiones CDR (CDR1, CDR2 y CDR3) (SEQ ID N°: 75).

MRSQFSIQLLSTQNLTGWSCILFLVATATGVHSVQLQQPGAELVKPGTSVKMSCK  
ASGYTFTSYWMHWVKQRPGQGLEWIGDIYPGSDSTNYNEKFKSKATLTVDTSSSTA  
YMQLSLTSEDSAVYYCARGGWLDAMDYWGQTSVTVSSaktppsvyplpkg

15 CDR1 de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo 11G9.6 (SEQ ID N°: 2)

CDR2 de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo 11G9.6 (SEQ ID N°: 3)

CDR3 de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo 11G9.6 (SEQ ID N°: 4)

20 La secuencia de ácido nucleico de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo 11G9.6 de ratón anti-PLD4 obtenido es SEQ ID N°: 94, y la secuencia de aminoácidos es SEQ ID N°: 95. Las secuencias de aminoácidos de CDR1, CDR2 y CDR3 dentro de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo 11G9.6 de ratón son SEQ ID N°: 5, SEQ ID N°: 6 y SEQ ID N°: 7, respectivamente.

La secuencia de ácido nucleico de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo 11G9.6 de ratón anti-PLD4 (421 pb) [letras mayúsculas: región variable VL de 11G9.6 de ratón, letras minúsculas: región constante de la cadena ligera de Ig κ de ratón] (SEQ ID N°: 94)

ATGATGTCCTCTGCTCAGTTCCTTGGTCTCCTGTTGCTCTGTTTTCAAGGTAC  
CAGATGTGATATCCAGATGACACAGACTACATCCTCCCTGTCTGCCTCTCTG  
GGAGACAGAGTCACCATCAGTTGCAGGGCAAGTCAGGACATTAGCAATTAT  
TTAAACTGGTATCAGCAGAAACCAGATGGAACCTGTTAAACTCCTGATCTACT  
ACACATCAAGATTACTCAGGAGTCCCATCAAGGTTCAAGTGGCAGTGGGT  
CTGGAACAGATTATTCTCTCACCATTAGCAACCTGGAGCAAGAAGATATTG  
CCACTTACTTTTGCCAACAGGGTAATACGCTTCCGTGGACGTTCCGGTGGAGG  
25 CACCAAGCTGGAAATCAAacgggctgatgctgcaccaactgfatccatcaagggcgaat

La secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo 11G9.6 de ratón (140 aa.) [letras mayúsculas: región variable VL de 11G9.6 de ratón, letras minúsculas: región constante de la cadena ligera de Ig κ de ratón]. La secuencia subrayada muestra su secuencia señal y el doble subrayado muestra sus regiones CDR (CDR1, CDR2 y CDR3) (SEQ ID N°: 95).

MMSSAQFLGLLLLCFQGTRCDIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISNYLNWYQ  
QKPDGTVKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLP  
WTFGGGTKLEIKradaaptvsikge

CDR1 de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo 11G9.6 (SEQ ID N°: 5)

CDR2 de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo 11G9.6 (SEQ ID N°: 6)

CDR3 de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo 11G9.6 (SEQ ID N°: 7)

5 2. Anticuerpo 3B4 de ratón anti-PLD4

La secuencia de ácido nucleico de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo 3B4 de ratón anti-PLD4 obtenido es SEQ ID N°: 76, y la secuencia de aminoácidos es SEQ ID N°: 77. Las secuencias de aminoácidos de CDR1, CDR2 y CDR3 dentro de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo 3B4 de ratón son SEQ ID N°: 8, SEQ ID N°: 9 y SEQ ID N°: 10, respectivamente.

10 La secuencia de ácido nucleico de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo 3B4 de ratón anti-PLD4 (437 pb) [letras mayúsculas: región variable VH de 3B4 de ratón, letras minúsculas: región constante de la cadena pesada de IgG1 de ratón].

ATGGAATGTAACCTGGATACTTCCTTTTATTCTGTCGGTAATTCAGGGGTCT  
 CCTCAGAGGTTTCAGCTCCAGCAGTCTGGGACTGTGCTGTCAAGGCCTGGGG  
 CTTCCGTGACGATGTCCTGCAAGGCTTCTGGCGACAGCTTACCACCTACTG  
 GATGCACTGGGTAAAACAGAGGCCTGGACAGGGTCTAGAATGGATTGGTGC  
 TATCTATCCTGGAAATAGTGAACTAGCTACAACCAGAAGTTCAAGGGCAA  
 GGCCAAACTGACTGCAGTCACATCCGCCAGCACTGCCTATATGGAGTTCCT  
 AGCCTGACAAATGAGGACTCTGCGGTCTATTACTGTACGGGGGGTTATCCG  
 ACTTTGACTACTGGGGCCAAGGCACCACTCTCACAGTCTCCTCAgccaaaacgaca  
 ccccatctgtctatccact

15 La secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo 3B4 de ratón (145 aa.) [letras mayúsculas: región variable VH de 3B4 de ratón, letras minúsculas: región constante de la cadena pesada de IgG1 de ratón]. La secuencia subrayada muestra su secuencia señal y el doble subrayado muestra sus regiones CDR (CDR1, CDR2 y CDR3).

MECNWILPFILSVISGVSSVQLQQSGTVLSRPGASVTMSCKASGDSFTTYWMHWVK  
QRPQGQLEWIGAIYPGNSETSYNQKFKGKAKILTAVTSASTAYMEFTSLTNEDSAVYY  
CTGGYSDFDYWGQGTTLTVSSakltpsvyp

CDR1 de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo 3B4 TYWMH

20 CDR2 de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo 3B4 AIYPGNSETS YNQKFKG

CDR3 de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo 3B4 GYSDFDY

25 La secuencia de ácido nucleico de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo 3B4 de ratón anti-PLD4 obtenido es SEQ ID N°: 96, y la secuencia de aminoácidos es SEQ ID N°: 97. Las secuencias de aminoácidos de CDR1, CDR2 y CDR3 dentro de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo 3B4 de ratón son SEQ ID N°: 11, SEQ ID N°: 12 y SEQ ID N°: 13, respectivamente.

La secuencia de ácido nucleico de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo 3B4 de ratón anti-PLD4 (459 pb) [letras mayúsculas: región variable VL de 3B4 de ratón, letras minúsculas: región constante de la cadena ligera de Ig k de ratón]

ATGATGGTCTTGTCTCAGTTTCTTGCATTCTTGTGCTTTGGTTTCCAGGTGC  
 AGGATGTGACATCCTGATGACCCAATCTCCATCCTCCATGTCTGTATCTCTG  
 GGAGACACAGTCAGCATCACTTGCCATGCAAGTCAGGGCATTAGAAGTAAT  
 ATAGGGTGGTTGCAGCAGAAACCAGGGAAATCATTTAAGGGCCTGATCTTT



CATGGAACCAACTTGGAAGATGGAGTTCATCAAGGTTTCAGTGGCAGAGGA  
TCTGGAGCAGATTATTCTCTCACCATCAACAGCCTGGAATCTGAAGATTTTG  
CAGACTATTACTGTGTACAGTATGTTTCAGTTTCCTCCAACGTTTCGGCTCGGG  
GACAAAGTTGGAATAAGAcgggctgatgctgcaccaactgtatccatcttcccacatccagtgagcagtt  
aacatctggagggtgcctcagtcgtg

La secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo 3B4 de ratón (153 aa.) [letras mayúsculas: región variable VL de 3B4 de ratón, letras minúsculas: región constante de la cadena ligera de Ig κ de ratón]. La secuencia subrayada muestra su secuencia señal y el doble subrayado muestra sus regiones CDR (CDR1, CDR2 y CDR3).

MMVLAQFLAFLLLWFPGAGCDILMTQSPSSMSVSLGDTVSITCHASQGIRSNIGWLQ  
KKPGKSFKGLIFHGTNLEDGVPSRFSGRGSGADYSLTINSLESEDFADYYCVQYVQFP  
PTFGSGTKLEIRadaaptvsifppsseqltsggasvv

CDR1 de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo 3B4 HASQGIRSNIG

CDR2 de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo 3B4 HGTNLED

CDR3 de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo 3B4 VQYVQFP

10 3. Anticuerpo 5B7 de ratón anti-PLD4

La secuencia de ácido nucleico de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo 5B7 de ratón anti-PLD4 obtenido es SEQ ID N°: 78, y la secuencia de aminoácidos es SEQ ID N°: 79. Las secuencias de aminoácidos de CDR1, CDR2 y CDR3 dentro de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo 5B7 de ratón son SEQ ID N°: 14, SEQ ID N°: 15 y SEQ ID N°: 16, respectivamente.

15 La secuencia de ácido nucleico de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo 5B7 de ratón anti-PLD4 (475 pb) [letras mayúsculas: región variable VH de 5B7 de ratón, letras minúsculas: región constante de la cadena pesada de IgG2b de ratón].

ATGGGATGGAGCTGGATCTTTCTCTTCCTCCTGTCAGGAACTGCAGGCGTCC  
ACTCTGAGGTCCAGCTTCAGCAGTCAGGACCTGAACTGGTCAAACCTGGGG  
CCTCAGTGAAGATATCCTGCAAGGCTTCTGGATACACATTCAGTACTACAA  
CTTGCACTGGGTGAAGCAGAGCCATGGAAAGAGCCTTGAGTGGATTGGATA  
TATTTATCCTTACAATGGTAATACTGGCTACAACCAGAAGTTCAAGAGGAA  
GGCCACATTGACTGTAGACAATTCCTCCGGCACAGTCTACATGGAGCTCCGC  
AGCCTGACATCTGAGGACTCTGCAGTCTATTACTGTGCAAGAGGAGGGATC  
TATGATGATTACTACGACTATGCTATCGACTATTGGGGTCAAGGAACCTCAG  
TCACCGTCTCCTCAgcaaaaacaacacccccatcagtcctactggcccctaagggcgaat

20 La secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo 5B7 de ratón (158 aa.) [letras mayúsculas: región variable VH de 5B7 de ratón, letras minúsculas: región constante de la cadena pesada de IgG2b de ratón]. La secuencia subrayada muestra su secuencia señal y el doble subrayado muestra sus regiones CDR (CDR1, CDR2 y CDR3).

MGWSWIFLFLLSGTAGVHSEVQLQSGPELVKPGASVKISCKASGYTFTDYNLHWV  
KQSHGKSLEWIGYIYPYNGNTGYNQKFKRKATLTVDNSSGTVYMELRSLTSEDSAV  
YYCARGGIYDDYDYAIDYWGQGIVSVTVSSaktppsvyplapke

CDR1 de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo 5B7 DYNLH

25 CDR2 de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo 5B7 YIYPYNGNTGYNQKFKR

CDR3 de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo 5B7 GGIYDDYDYAIDY

30 La secuencia de ácido nucleico de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo 5B7 de ratón anti-PLD4 obtenido es SEQ ID N°: 98, y la secuencia de aminoácidos es SEQ ID N°: 99. Las secuencias de aminoácidos de CDR1, CDR2 y CDR3 dentro de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo 5B7 de ratón son SEQ ID N°: 17, SEQ ID N°: 18 y SEQ ID N°: 19, respectivamente.

La secuencia de ácido nucleico de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo 5B7 de ratón anti-PLD4 (467 pb) [letras mayúsculas: región variable VL de 5B7 de ratón, letras minúsculas: región constante de la cadena ligera de Ig κ de ratón]

ATGAGTGTGCCACTCAGGTCCTGGGGTTGCTGCTGCTGTGGCTTACAGATG  
CCAGATGTGACATCCAGATGACTCAGTCTCCAGCCTCCCTATCTGTATCTGT  
GGGAGAACTGTTCGCCATCACATGTCGAGCAAGTGAGAAATTTACAGTCA  
TATAGCATGGTATCAGCAGAAAGAGGGAAAATCTCCTCAGCGCCTGGTCTA  
TGGTGCAACAACTTAGCACATGGTGTGCCATCAAGGTTTCAGTGGCAGTGG  
ATCAGGCACACAGTATTCCCTCAAGATCAACAGCCTTCAGTCTGAAGATTTT  
GGGAGTTATTACTGTCAACATTTTTGGGGTACTCCGTGGACGTTCCGGTGGAG  
GCACCAAGCTGGAAATCAAAGgggctgatgctgcaccaactgtatccatctcccaccatccagtgagcag  
ttaaactctggaggtgcctcagtcgtgcttctt

- 5 La secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo 5B7 de ratón (155 aa.) [letras mayúsculas: región variable VL de 5B7 de ratón, letras minúsculas: región constante de la cadena ligera de Ig κ de ratón]. La secuencia subrayada muestra su secuencia señal y el doble subrayado muestra sus regiones CDR (CDR1, CDR2 y CDR3).

MSVPTQVLGLLLLWLTARCDIQMTQSPASLSVSVGETVAITCRASENIYSHIAWYQ  
QKEGKSPQRLVYGATNLAHGVPSPRFSGSGSGTQYSLKINSLQSEDFGSYYCQHFHWGT  
PWTFGGGTKLEIKradaaptvsifppsseqtsggasvvcf

- 10 CDR1 de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo 5B7 RASENIYSHIA  
CDR2 de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo 5B7 GATNLAH  
CDR3 de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo 5B7 QHFHWGTP

4. Anticuerpo 7B4 de ratón anti-PLD4

- 15 La secuencia de ácido nucleico de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo 7B4 de ratón anti-PLD4 obtenido es SEQ ID N°: 80, y la secuencia de aminoácidos es SEQ ID N°: 81. Las secuencias de aminoácidos de CDR1, CDR2 y CDR3 dentro de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo 7B4 de ratón son SEQ ID N°: 14, SEQ ID N°: 15 y SEQ ID N°: 16, respectivamente.

- 20 La secuencia de ácido nucleico de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo 7B4 de ratón anti-PLD4 (470 pb) [letras mayúsculas: región variable VH de 7B4 de ratón, letras minúsculas: región constante de la cadena pesada de IgG2b de ratón].

ATGGGATGGAGCTGGATCTTTCTCTTCCTCCTGTCAGGAACTGCAGGCGTCC  
ACTCTGAGGTCCAGCTTCAGCAGTCAGGACCTGAACTGGTGAACCTGGGG  
CCTCAGTGAAGATACCTGCAAGGCTTCTGGATACACATTCAGTACTACAA  
CTTGCAGTGGGTGAAGCAGAGCCATGGAAAGAGCCTTGAGTGGATTGGATA  
TATTTATCCTTACAATGGTAATACTGGCTACAACCAGAAGTTCAAGAGGAA  
GGCCACATTGACTGTAGACAATTCCTCCGGCACAGTCTACATGGAGCTCCGC  
AGCCTGACATCTGAGGACTCTGCAGTCTATTACTGTGCAAGAGGAGGGATC  
TATGATGATTACTACGACTATGCTATCGACTATTGGGGTCAAGGAACCTCAG  
TCACCGTCTCCTCAgccaacaacacccccatcagtctatccactggcccctaaggg

- 25 La secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo 7B4 de ratón (156 aa.) [letras mayúsculas: región variable VH de 7B4 de ratón, letras minúsculas: región constante de la cadena pesada de IgG2b de ratón]. La secuencia subrayada muestra su secuencia señal y el doble subrayado muestra sus regiones CDR (CDR1, CDR2 y CDR3).

MGWSWIFLFLLSGTAGVHSEVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYTFTDYNLHWV  
KQSHGKSLEWIGYIYPYNGNTGYNQKFKRKATLTVDNSSGTVYMELRSLTSEDSAV  
YYCARGGIYDDYYDYAIDYWGQGTSTVTVSSAkttppsvyplapk

- CDR1 de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo 7B4 DYNLH

CDR2 de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo 7B4 YIYPYNGNTGYNQKFKR

CDR3 de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo 7B4 GGIYDDYYDYAIDY

5 La secuencia de ácido nucleico de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo 7B4 de ratón anti-PLD4 obtenido es SEQ ID N°: 100, y la secuencia de aminoácidos es SEQ ID N°: 101. Las secuencias de aminoácidos de CDR1, CDR2 y CDR3 dentro de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo 7B4 de ratón son SEQ ID N°: 17, SEQ ID N°: 18 y SEQ ID N°: 19, respectivamente.

La secuencia de ácido nucleico de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo 7B4 de ratón anti-PLD4 (454 pb) [letras mayúsculas: región variable VL de 7B4 de ratón, letras minúsculas: región constante de la cadena ligera de Ig κ de ratón]

10 ATGAGTGTGCCACTCAGGTCCTGGGGTTGCTGCTGCTGTGGCTTACAGATG  
CCAGATGTGACATCCAGATGACTCAGTCTCCAGCCTCCCTATCTGTATCTGT  
GGGAGAAACTGTGCGCCATCACATGTGCGAGCAAGTGAGAATATTTACAGTCA  
TATAGCATGGTATCAGCAGAAAGAGGGAAAATCTCCTCAGCGCCTGGTCTA  
TGGTGCAACAACTTAGCACATGGTGTGCCATCAAGGTTTCAGTGGCAGTGG  
ATCAGGCACACAGTATTCCCTCAAGATCAACAGCCTTCAGTCTGAAGATTTT  
GGGAGTTATTACTGTCAACATTTTTGGGGTACTCCGTGGACGTTTCGGTGGAG  
GCACCAAGCTGGAAATCAAACgggctgatgctgcaccaactgatccatctccaccatccagtgagcag  
ttaacatctggaggtgcctcag

La secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo 7B4 de ratón (151 aa.) [letras mayúsculas: región variable VL de 7B4 de ratón, letras minúsculas: región constante de la cadena ligera de Ig κ de ratón]. La secuencia subrayada muestra su secuencia señal y el doble subrayado muestra sus regiones CDR (CDR1, CDR2 y CDR3).

15 MSVPTQVLGLLLLWLTDARCDIQMTQSPASLSVSVGETVAITCRASENIYSHIAWYQ  
QKEGKSPQRLVYGATNLAHGVPSPRFSGSGSGTQYSLKINSIQSEDFGSYYCQHFWGT  
PWTFGGGTKLEIKradaaptvsifppsseqltsggas

CDR1 de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo 7B4 RASENIYSHIA

CDR2 de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo 7B4 GATNLAH

CDR3 de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo 7B4 QHFWGTP

5. Anticuerpo 8C11 de ratón anti-PLD4

20 La secuencia de ácido nucleico de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo 8C11 de ratón anti-PLD4 obtenido es SEQ ID N°: 82, y la secuencia de aminoácidos es SEQ ID N°: 83. Las secuencias de aminoácidos de CDR1, CDR2 y CDR3 dentro de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo 8C11 de ratón son SEQ ID N°: 20, SEQ ID N°: 21 y SEQ ID N°: 22, respectivamente.

25 La secuencia de ácido nucleico de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo 8C11 de ratón anti-PLD4 (462 pb) [letras mayúsculas: región variable VH de 8C11 de ratón, letras minúsculas: región constante de la cadena pesada de IgG2b de ratón].

ATGGGATGGAGCTATATCATCCTCTTTTTGGTAGCAACAGCAACAGGGGTCC  
ACTCCCAGGTCCAAGTGCAGCAGTCGGGGGCTGAACTGGTGAAGCCTGGGG  
CTTCAGTGAAGTTGTCCTGCAAGGCTTCTGGCTACACCTTCACCAGCTACTA  
TTTGTACTGGGTGAGGCAGAGGCCTGGACAAGGCCTTGAGTGGATTGGACT  
  
GATTAATCCTACCAATAGTGATACTATCTTCAATGAGAAGTTCAAGAGCAA  
GGCCACACTGACTGTAGACAAATCCTCCAGCACAGCATAACATGCAACTCAG  
CAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTACTGTACACGAGAGGGGGG  
ATATGGTTACGGCCCGTTTGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACTGTC  
TCTGCAgccaacaacacccccatcagttatccaactggcccctaagggc

30 La secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo 8C11 de ratón (154 aa.) [letras mayúsculas: región variable VH de 8C11 de ratón, letras minúsculas: región constante de la cadena pesada de IgG2b

de ratón]. La secuencia subrayada muestra su secuencia señal y el doble subrayado muestra sus regiones CDR (CDR1, CDR2 y CDR3).

MGWSYIILFLVATATGVHSQVQLQQSGAELVKPGASVKLSCKASGYTFTSY~~YYLY~~WV  
RQRPGQGLEWIGL~~LINPTNSDTIFNEKFKS~~KATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYY  
CTREGGYGYGPFAYWGQGTLVTVSAaktppsvyplapkg

CDR1 de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo 8C11 SYLY

5 CDR2 de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo 8C11 LINPTNSDTIFNEKFKS

CDR3 de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo 8C11 EGGYGYGPFAY

10 La secuencia de ácido nucleico de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo 8C11 de ratón anti-PLD4 obtenido es SEQ ID N°: 102, y la secuencia de aminoácidos es SEQ ID N°: 103. Las secuencias de aminoácidos de CDR1, CDR2 y CDR3 dentro de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo 8C11 de ratón son SEQ ID N°: 23, SEQ ID N°: 24 y SEQ ID N°: 25, respectivamente.

La secuencia de ácido nucleico de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo 8C11 de ratón anti-PLD4 (457 pb) [letras mayúsculas: región variable VL de 8C11 de ratón, letras minúsculas: región constante de la cadena ligera de Ig κ de ratón]

ATGAAGTTGCCTGTTAGGCTGTTGGTGCTGATGTTCTGGATTCTGCTTCCA  
 GCAGTGATGTTGTGATGACCCAACTCCACTCTCCCTGCCTGTCAGTCTTGG  
 AGATCAAGCCTCCATCTCTTGCACATCTAGTCAGACCCTTGTACACAGTAAT  
 GGAAACACCTATTTACATTGGTACCTGCAGAAGCCAGGCCAGTCTCCAAAG  
 CTCTGATCTACAAAGTTTCCAACCGATTTTCTGGGGTCCCAGACAGGTTCA  
 GTGGCAGTGGATCAGGGACAGATTTCACTCAAGATCAGCAGAGTGGAGG  
 CTGAGGATCTGGGAGTTTATTTCTGCTCTCACAGTACACATGTTCCATTAC  
 GTTCGGCTCGGGACAAAGTTGAAATAAAAcgggctgatctgcaccaactgtatccatcttc  
 ccaccatccagtgcagtaaacatctggag

15 La secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo 8C11 de ratón (152 aa.) [letras mayúsculas: región variable VL de 8C11 de ratón, letras minúsculas: región constante de la cadena ligera de Ig κ de ratón]. La secuencia subrayada muestra su secuencia señal y el doble subrayado muestra sus regiones CDR (CDR1, CDR2 y CDR3).

MKLPVRLLVLMFWIPASSSDVVMQTPLSLPVS LGDQASISCTSSQTLVHSNGNTYLH  
WYLQKPGQSPKLLIYK~~VSNRFS~~GV~~PDRFSGSGSGTDF~~TLKISRVEAEDLG~~VYFC~~SH~~ST~~  
HVPFTFGSGTKLEIKradaaptvsifppsseqltsg

20 CDR1 de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo 8C11 TSSQTLVHSNGNTYLH

CDR2 de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo 8C11 KVSNRFS

CDR3 de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo 8C11 HSTHVP

6. Anticuerpo 10C3 de ratón anti-PLD4

25 La secuencia de ácido nucleico de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo 10C3 de ratón anti-PLD4 obtenido es SEQ ID N°: 84, y la secuencia de aminoácidos es SEQ ID N°: 85. Las secuencias de aminoácidos de CDR1, CDR2 y CDR3 dentro de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo 10C3 de ratón son SEQ ID N°: 26, SEQ ID N°: 27 y SEQ ID N°: 28, respectivamente.

30 La secuencia de ácido nucleico de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo 10C3 de ratón anti-PLD4 (450 pb) [letras mayúsculas: región variable VH de 10C3 de ratón, letras minúsculas: región constante de la cadena pesada de IgG2a de ratón].

ATGAACTTCGGGCTCAGCTTGATTTTCCTTGCCCTCATTTTAAAAGGTGTCC  
 AGTGTGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACTTAGTGAGGCCTGGAG  
 GGTCCCTGAAACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCAGTTTCAGTAGCTATGG  
 CATGTCTTGGTTTCGCCAGACTCCAGACAAGAGGCTGGAGTGGGTTCGCAAC  
 CATTAGTAGTGGTGGTAGTTACATCTACTATCCAGAAAGTGTGAAGGGGCG  
 ATTCACCATCTCCAGAGACAATGCCAGGAACATCCTGTACCTGCAAATGAG  
 CAGTCTGAAGTCTGAGGACACAGCCATGTATTATTGTGTAAGACTCTACGGT  
 GGTAGGAGAGGCTATGGTTTGGACTACTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACC  
 GTCTCCTCagccaaaacaacagcccccacggtctatcca

5 La secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo 10C3 de ratón (150 aa.) [letras mayúsculas: región variable VH de 10C3 de ratón, letras minúsculas: región constante de la cadena pesada de IgG2a de ratón]. La secuencia subrayada muestra su secuencia señal y el doble subrayado muestra sus regiones CDR (CDR1, CDR2 y CDR3).

MNFGLSLIFLALILKGVQCEVQLVESGGDLVLRPGGSLKLSCAASGFSFSSYGM<sup>S</sup>WFRQ  
 TPKRLEWVATISSGGSYIYYPESVKGRFTISRDNARNILYLQMSSLKSEDTAMYYCV  
 RLYGGRRGYGLDYWGQGTSVTVSSaktapsvyp

CDR1 de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo 10C3 SYGMS

CDR2 de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo 10C3 TISSGGSYIYYPESVKG

CDR3 de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo 10C3 LYGGRRGYGLDY

10 La secuencia de ácido nucleico de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo 10C3 de ratón anti-PLD4 obtenido es SEQ ID N°: 104, y la secuencia de aminoácidos es SEQ ID N°: 105. Las secuencias de aminoácidos de CDR1, CDR2 y CDR3 dentro de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo 10C3 de ratón son SEQ ID N°: 29, SEQ ID N°: 30 y SEQ ID N°: 31, respectivamente.

15 La secuencia de ácido nucleico de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo 10C3 de ratón anti-PLD4 (423 pb) [letras mayúsculas: región variable VL de 10C3 de ratón, letras minúsculas: región constante de la cadena ligera de Ig k de ratón]

ATGAGGTTCTCTGCTCAGCTTCTGGGGCTGCTTGTGCTCTGGATCCCTGGAT  
 CCACTGCGGAAATTGTGATGACGCAGGCTGCATTCTCCAATCCAGTCACTCT  
 TGGAACATCAGCTTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTAAGAGTCTCCTACATAGT  
 GATGGCATCACTTATTTGTATTGGTATCTGCAGAAGCCAGGCCAGTCTCCTC  
 AGCTCCTGATTTATCAGATGTCCAACCTTGCTCAGGAGTCCCAGACAGGTT  
 CAGTAGCAGTGGGTGAGGAAGTATTTACACTGAGAATCAGCAGAGTGGA  
 GGCTGAGGATGTGGGTGTTTATTACTGTGCTCAAATCTAGAACTTTACACG  
 TTCGGAGGGGGGACCAAGCTGGAAATAAAAacgggctgatgctgcaccaactgtatccatc

20 La secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo 10C3 de ratón (141 aa.) [letras mayúsculas: región variable VL de 10C3 de ratón, letras minúsculas: región constante de la cadena ligera de Ig k de ratón]. La secuencia subrayada muestra su secuencia señal y el doble subrayado muestra sus regiones CDR (CDR1, CDR2 y CDR3).

MRFSAQLLGLLVLWIPGSTAEIVMTQAAFSNPVTI.GTSAISCRSSKSL<sup>L</sup>HSDGITYLY  
 WYLQKPGQSPQLLIYQMSNLASGVPDRFSSSGSGTDFTLRISRVEAEDVGVYYCAQN  
 LELYTFGGGTKLEIKradaaptvsi

CDR1 de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo 10C3 RSSKSLHSDGITYLY

CDR2 de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo 10C3 QMSNLAS

25 CDR3 de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo 10C3 AQNLEL

7. Anticuerpo 11D10 de ratón anti-PLD4

La secuencia de ácido nucleico de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo 11D10 de ratón anti-PLD4

obtenido es SEQ ID N°: 86, y la secuencia de aminoácidos es SEQ ID N°: 87. Las secuencias de aminoácidos de CDR1, CDR2 y CDR3 dentro de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo 11D10 de ratón son SEQ ID N°: 26, SEQ ID N°: 27 y SEQ ID N°: 28, respectivamente.

5 La secuencia de ácido nucleico de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo 11D10 de ratón anti-PLD4 (450 pb) [letras mayúsculas: región variable VH de 11D10 de ratón, letras minúsculas: región constante de la cadena pesada de IgG2b de ratón].

ATGAACTTCGGGCTCAGCTTGATTTTCCTTGCCCTCATTTTAAAAGGTGTCC  
 AGTGTGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACTTAGTGAGGCCTGGAG  
 GGTCCCTGAAACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTTCAGTTTCAGTAGCTATGG  
 CATGTCTTGGTTTCGCCAGACTCCAGACAAGAGGCTGGAGTGGGTTCGCAAC  
 CATTAGTAGTGGTGGTAGTTACATCTACTATCCAGAAAGTGTGAAGGGGCG  
 ATTCACCATCTCCAGAGACAATGCCAGGAACATCCTGTACCTGCAAATGAG  
 CAGTCTGAAGTCTGAGGACACAGCCATGTATTATTGTGTAAGACTCTACGGT  
 GGTAGGAGAGGCTATGGTTTGGACTACTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACC  
 GTCTCCTCAGccaaaacaacccccatcagctatcca

10 La secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo 11D10 de ratón (150 aa.) [letras mayúsculas: región variable VH de 11D10 de ratón, letras minúsculas: región constante de la cadena pesada de IgG2b de ratón]. La secuencia subrayada muestra su secuencia señal y el doble subrayado muestra sus regiones CDR (CDR1, CDR2 y CDR3).

MNFGLSLIFLALILKGVQCEVQLVESGGDLVLRPGGSLKLSCAASGFSFSSYGMSWFRQ  
 TPKRI.EWVATISSGGSYIYPESVKGRFTISRDNARNILYLQMSSLKSEDTAMYYCV  
RLYGRRGYGLDYWGQGTISVTVSS aktpsvyp

CDR1 de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo 11D10 SYGMS

CDR2 de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo 11D10 TISSGGSYIYPESVKG

15 CDR3 de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo 11D10 LYGGRRGYGLDY

La secuencia de ácido nucleico de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo 11D10 de ratón anti-PLD4 obtenido es SEQ ID N°: 106, y la secuencia de aminoácidos es SEQ ID N°: 107. Las secuencias de aminoácidos de CDR1, CDR2 y CDR3 dentro de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo 11D10 de ratón son SEQ ID N°: 29, SEQ ID N°: 30 y SEQ ID N°: 31, respectivamente.

20 La secuencia de ácido nucleico de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo 11D10 de ratón anti-PLD4 (423 pb) [letras mayúsculas: región variable VL de 11D10 de ratón, letras minúsculas: región constante de la cadena ligera de Ig k de ratón]

ATGAGGTTCTCTGCTCAGCTTCTGGGGCTGCTTGTGCTCTGGATCCCTGGAT  
 CCACTGCGGAAATTGTGATGACGCAGGCTGCATTCTCCAATCCAGTCACTCT  
 TGGAACATCAGCTTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTAAGAGTCTCCTACATAGT  
 GATGGCATCACTTATTTGTATTGGTATCTGCAGAAGCCAGGCCAGTCTCCTC  
 AGCTCCTGATTTATCAGATGTCCAACCTTGCCCTCAGGAGTCCCAGACAGGTT  
 CAGTAGCAGTGGGTCAGGAACTGATTTCACTGAGAATCAGCAGAGTGGA  
 GGCTGAGGATGTGGGTGTTTATTACTGTGCTCAAATCTAGAACTTTACACG  
 TTCGGAGGGGGGACCAAGCTGGAAATAAAAcgggctgatgctgcaccaactgtatccatc

25 La secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo 11D10 de ratón (141 aa.) [letras mayúsculas: región variable VL de 11D10 de ratón, letras minúsculas: región constante de la cadena ligera de Ig k de ratón]. La secuencia subrayada muestra su secuencia señal y el doble subrayado muestra sus regiones CDR (CDR1, CDR2 y CDR3).

MRFSAQLLGLLVLWIPGSTAEIVMTQAAFSNPVTLGTSASISCRSSKSLHSDGITYLY  
 WYLQKPGQSPQLLYQMSNLASGVPDFSSSGSGTDFTLRISRVEAEDVGVYYCAQN  
LELYTFGGGTKLEIKradaaptvsi

CDR1 de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo 11D10 RSSKSLHSDGITYLY

CDR2 de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo 11D10 QMSNLAS

CDR3 de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo 11D10 AQNLEL

8. Anticuerpo 13D4 de ratón anti-PLD4

5 La secuencia de ácido nucleico de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo 13D4 de ratón anti-PLD4 obtenido es SEQ ID N°: 88, y la secuencia de aminoácidos es SEQ ID N°: 89. Las secuencias de aminoácidos de CDR1, CDR2 y CDR3 dentro de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo 13D4 de ratón son SEQ ID N°: 32, SEQ ID N°: 33 y SEQ ID N°: 34, respectivamente.

10 La secuencia de ácido nucleico de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo 13D4 de ratón anti-PLD4 (472 pb) [letras mayúsculas: región variable VH de 13D4 de ratón, letras minúsculas: región constante de la cadena pesada de IgG2b de ratón].

ATGAAAGTGTGTTGAGTCTGTTGTACCTGTTGACAGCCATTCCTGGTATCCTGT  
CTGATGTACAGCTTCAGGAGTCAGGACCTGGCCTCGTGAAACCTTCTCAATC  
TCTGTCTCTCACCTGCTCTGTCACTGGCTACTCCATCACCAGTCATTATTACT  
GGACCTGGATCCGGCAGTTTCCAGGAAACAACTGGAATGGATGGGCTACA  
TAAGCTACGACGGTAGCAATAACTACAACCCATCTCTCAAAAATCGAATCT  
CCATCACTCGTGACACATCTAAGAACCAGTTTTTCTGAAGTTGAATTCTGT  
GACTACTGAGGACACAGCTACATAACTGTGCAAGAGAGGGCCCGCTCTA  
CTATGGTAACCCCTACTGGTATTTTCGATGTCTGGGGCGCAGGGACCACGGTC  
ACCGTCTCCTCAgccaaacaacacccccatcagtctatccactggcccctaagggcg

15 La secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo 13D4 de ratón (157 aa.) [letras mayúsculas: región variable VH de 13D4 de ratón, letras minúsculas: región constante de la cadena pesada de IgG2b de ratón]. La secuencia subrayada muestra su secuencia señal y el doble subrayado muestra sus regiones CDR (CDR1, CDR2 y CDR3).

MMSSAQFLGLLLLCFQGTRCDIQMTQTSSLSASLGDRVTISCRASQDIDNYLNWYQ  
QKPDGTVKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDVATYFCQOENTLPR  
TFGGGTKLEIKradaapt

CDR1 de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo 13D4 SHYYWT

CDR2 de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo 13D4 YISYDGSNNYNPSLKN

CDR3 de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo 13D4 EGPLYGNPYWYFDV

20 La secuencia de ácido nucleico de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo 13D4 de ratón anti-PLD4 obtenido es SEQ ID N°: 108, y la secuencia de aminoácidos es SEQ ID N°: 109. Las secuencias de aminoácidos de CDR1, CDR2 y CDR3 dentro de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo 13D4 de ratón son SEQ ID N°: 35, SEQ ID N°: 36 y SEQ ID N°: 37, respectivamente.

25 La secuencia de ácido nucleico de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo 13D4 de ratón anti-PLD4 (404 pb) [letras mayúsculas: región variable VL de 13D4 de ratón, letras minúsculas: región constante de la cadena ligera de Ig k de ratón]

ATGATGTCCTCTGCTCAGTTCCTTGGTCTCCTGTTGCTCTGTTTTCAAGGTAC  
CAGATGTGATATCCAGATGACACAGACTACATCCTCCCTGTCTGCCTCTCTG  
GGGGACAGAGTCACCATCAGTTGCAGGGCAAGTCAGGACATTGACAATTAT  
TTAAACTGGTATCAGCAGAAACCAGATGGAAGTGTAAACTCCTGATCTACT  
ACACATCAAGATTACACTCAGGAGTCCCATCAAGGTTTCAGTGGCAGTGGGT  
CTGGAACAGATTATTCTCTCACCATTAGCAACCTGGAGCAAGAAGATGTTG  
CCACTTACTTTTGCCAGCAGTTTAATACGCTTCCTCGGACGTTCCGGTGGAGG  
CACCAAACCTGGAAATCAAACgggctgatgctcaccaactgt

30 La secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo 13D4 de ratón (134 aa.) [letras mayúsculas: región variable VL de 13D4 de ratón, letras minúsculas: región constante de la cadena ligera de Ig k de ratón]. La secuencia subrayada muestra su secuencia señal y el doble subrayado muestra sus regiones CDR (CDR1, CDR2 y CDR3).

MMSSAQFLGLILL.LCFQGTRCDIQMTQTSSLSASLGDRVTISCRASQDIDNYLNWYQ  
 QKPDGTVKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSDYSLTISNLEQEDVATYFCQQFNTLPR  
 TFGGGTKLFIKradaapt

CDR1 de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo 13D4 RASQDIDNYLN

CDR2 de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo 13D4 YTSRLHS

CDR3 de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo 13D4 QQFNTLP

5 9. Anticuerpo 13H11 de ratón anti-PLD4

La secuencia de ácido nucleico de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo 13H11 de ratón anti-PLD4 obtenido es SEQ ID N°: 90, y la secuencia de aminoácidos es SEQ ID N°: 91. Las secuencias de aminoácidos de CDR1, CDR2 y CDR3 dentro de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo 13H11 de ratón son SEQ ID N°: 38, SEQ ID N°: 39 y SEQ ID N°: 40, respectivamente.

10 La secuencia de ácido nucleico de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo 13H11 de ratón anti-PLD4 (471 pb) [letras mayúsculas: región variable VH de 13H11 de ratón, letras minúsculas: región constante de la cadena pesada de IgG2b de ratón].

ATGAAAGTGTTGAGTCTGTTGTACCTGTTGACAGCCATTCCTGGTATCCTGT  
 CTGATGTACAGCTTCAGGAGTCAGGACCTGGCCTCGTGAAACCTTCTCAGTC  
 TCTGTCTCTCACCTGCTCTGTCACTGGCTACTCCATCTCCAGTCATTATTACT  
 GGAGTTGGATCCGGCAGTTTCCAGGAAACAGACTGGAATGGATGGGCTACA  
 TAAGCTACGACGGTAGCAATAACTACAACCCATCTCTCAAAAATCGAATCT  
 CCATCACTCGTGACACATCTAAGAACCAGTTTTTCTGAAGTTGAATTCTGT  
 GACTACTGAGGACACAGCTACATAACTGTGCAAGAGAGGGCCCGCTCTA  
 CTATGGTAACCCCTACTGGTATTTTCGATGTCTGGGGCGCAGGGACCACGGTC  
 ACCGTCTCCTCAgccaaaacaacacccccatcagtctatccactggcccctaagggc

15 La secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo 13H11 de ratón (157 aa.) [letras mayúsculas: región variable VH de 13H11 de ratón, letras minúsculas: región constante de la cadena pesada de IgG2b de ratón]. La secuencia subrayada muestra su secuencia señal y el doble subrayado muestra sus regiones CDR (CDR1, CDR2 y CDR3).

MKVL.SLLYLLTAIPGILSDVQLQESGPGI.VKPSQSLSLTCSVTGYSISSHYYWSWRQF  
 PGNRLEWMGYISYDGSNNYNPSLKNRISITRDTSKNQFFLKLNSVTTEDTATYNCARE  
 GPLYYGPNPYWYFDVWGAGTTVTVSSaktppsvyplapkg

CDR1 de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo 13H11 SHYYWS

20 CDR2 de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo 13H11 YISYDGSNNYNPSLKN

CDR3 de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo 13H11 EGPLYYGPNPYWYFDV

25 La secuencia de ácido nucleico de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo 13H11 de ratón anti-PLD4 obtenido es SEQ ID N°: 110, y la secuencia de aminoácidos es SEQ ID N°: 111. Las secuencias de aminoácidos de CDR1, CDR2 y CDR3 dentro de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo 13H11 de ratón son SEQ ID N°: 41, SEQ ID N°: 42 y SEQ ID N°: 43, respectivamente.

La secuencia de ácido nucleico de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo 13H11 de ratón anti-PLD4 (414 pb) [letras mayúsculas: región variable VL de 13H11 de ratón, letras minúsculas: región constante de la cadena ligera de Ig κ de ratón]



ATGATGTCCTCTGCTCAGTTCCTTGGTCTCCTGTTGCTCTGTTTTCAAGGTAC  
 CAGATGTGATATCCAGATGACACAGACTACATCCTCCCTGTCTGCCTCTCTG  
 GGGGGCAGCGTCACCATCAGTTGCAGGGCAAGTCAGGACATTGACAATTAT  
 TAAACTGGTATCAGCAAAAACCAGATGGAAGTGTAAACTCCTGATCTACT  
 ACACATCAAGATTACACTCAGGAGTCCCATCAAGGTTTCAGTGGCAGTGGGT  
 CTGGAACAGATTATTCTCTCACCATTAGCAACCTGGAACAAGAAGATATTG  
 CCACTTACTTTTGCCAACAGTTTAATACGCTTCCTCGGACGTTTCGGTGGAGG  
 CACCAAGCTGGAAATCAA Acgggctgatgctgcaccaactgatccatcttc

- 5 La secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo 13H11 de ratón (138 aa.) [letras mayúsculas: región variable VL de 13H11 de ratón, letras minúsculas: región constante de la cadena ligera de Ig κ de ratón]. La secuencia subrayada muestra su secuencia señal y el doble subrayado muestra sus regiones CDR (CDR1, CDR2 y CDR3).

MMSSAQFLGLLLLCFQGTRCDIQMTQTSSLSASLGGSVTISCRASQDIDNYLNWYQ  
KPPDGTVKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQFNTLPR  
 TFGGGTKLEIK radaaptvsif

CDR1 de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo 13H11 RASQDIDNYLN

CDR2 de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo 13H11 YTSRLHS

CDR3 de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo 13H11 QQFNTLP

- 10 10. Anticuerpo 14C1 de ratón anti-PLD4

La secuencia de ácido nucleico de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo 14C1 de ratón anti-PLD4 obtenido es SEQ ID N°: 92, y la secuencia de aminoácidos es SEQ ID N°: 93. Las secuencias de aminoácidos de CDR1, CDR2 y CDR3 dentro de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo 14C1 de ratón son SEQ ID N°: 38, SEQ ID N°: 39 y SEQ ID N°: 40, respectivamente.

- 15 La secuencia de ácido nucleico de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo 14C1 de ratón anti-PLD4 (470 pb) [letras mayúsculas: región variable VH de 14C1 de ratón, letras minúsculas: región constante de la cadena pesada de IgG1 de ratón].

ATGAAAGTGTTGAGTCTGTTGTACCTGTTGACAGCCATTCCTGGTATCCTGT  
 CTGATGTACAGCTTCAGGAGTCAGGACCTGGCCTCGTGAAACCTTCTCAGTC  
 TCTGTCTCTCACCTGCTCTGTCACTGGCTACTCCATCTCCAGTCATTATTACT  
 GGAGTTGGATCCGGCAGTTTCCAGGAAACAGACTGGAATGGATGGGCTACA  
 TAAGCTACGACGGTAGCAATAACTACAACCCATCTCTCAAAAATCGAATCT  
 CCATCACTCGTGACACATCTAAGAACCAGTTTTTCTGAAGTTGAATTCTGT  
 GACTACTGAGGACACAGCTACATATAACTGTGCAAGAGAGGGCCCGCTCTA  
 CTATGGTAACCCCTACTGGTATTTTCGATGTCTGGGGCGCAGGGACCACGGTC  
 ACCGTCTCCTCA gccaaaacgacacccccatctgtctatccactggcccctaaggg

- 20 La secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo 14C1 de ratón (156 aa.) [letras mayúsculas: región variable VH de 14C1 de ratón, letras minúsculas: región constante de la cadena pesada de IgG1 de ratón]. La secuencia subrayada muestra su secuencia señal y el doble subrayado muestra sus regiones CDR (CDR1, CDR2 y CDR3).

MKVLSLLYLLTAIPGILSDVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCSVTGYSISSHYYWSWIRQF  
PGNRLEWMGYISYDGSNNYNPSLKNRISITRDTSKNQFFLKLNSVTTEDTATYNCARE  
GPLYYGNPYWFYFDVWGAGTTVTVSS akttppsvyplapk

CDR1 de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo 14C1 SHYYWS

- 25 CDR2 de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo 14C1 YISYDGSNNYNPSLKN

CDR3 de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo 14C1 EGPLYYGPNYWFYFDV

La secuencia de ácido nucleico de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo 14C1 de ratón anti-PLD4

obtenido es SEQ ID N°: 112, y la secuencia de aminoácidos es SEQ ID N°: 113. Las secuencias de aminoácidos de CDR1, CDR2 y CDR3 dentro de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo 14C1 de ratón son SEQ ID N°: 41, SEQ ID N°: 42 y SEQ ID N°: 43, respectivamente.

- 5 La secuencia de ácido nucleico de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo 14C1 de ratón anti-PLD4 (465 pb) [letras mayúsculas: región variable VL de 14C1 de ratón, letras minúsculas: región constante de la cadena ligera de Ig κ de ratón]

ATGATGTCCTCTGCTCAGTTCCTTGGTCTCCTGTTGCTCTGTTTTCAAGGTAC  
CAGATGTGATATCCAGATGACACAGACTACATCCTCCCTGTCTGCCTCTCTG  
GGGGGCAGCGTCACCATCAGTTGCAGGGCAAGTCAGGACATTGACAATTAT  
TAAACTGGTATCAGCAAAAACCAGATGGAACCTGTTAAACTCCTGATCTACT

ACACATCAAGATTACACTCAGGAGTCCCATCAAGGTTTCAGTGGCAGTGGGT  
CTGGAACAGATTATTCTCTCACCATTAGCAACCTGGAACAAGAAGATATTG  
CCACTTACTTTTGCCAACAGTTTAATACGCTTCCTCGGACGTTTCGGTGGAGG  
CACCAAGCTGGAAATCAAACgggctgatgctgcaccaactgtatccatctcccaccatccagtgagcagtt  
aacatctggaggtgcctcagtcgtgtgcttc

- 10 La secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo 14C1 de ratón (155 aa.) [letras mayúsculas: región variable VL de 14C1 de ratón, letras minúsculas: región constante de la cadena ligera de Ig κ de ratón]. La secuencia subrayada muestra su secuencia señal y el doble subrayado muestra sus regiones CDR (CDR1, CDR2 y CDR3).

MMSSAQFLGLLLLCFQGTRCDIQMTQTTSSLSASLGGSVTISCRASQDIDNYLNWYQ  
QKPDGTVKLLIYYTSRLIISGVPSRFRSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQFNTLPR  
TFGGGKLEIKradaaptvsifppsseqltsggasvvcf

CDR1 de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo 14C1 RASQDIDNYLN

- 15 CDR2 de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo 14C1 YTSRLHS

CDR3 de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo 14C1 QQFNTLP

Las secuencias de bases y las secuencias de aminoácidos de la cadena pesada y de la cadena ligera del anticuerpo 11G9.6 quimérico creado son los números de secuencias proporcionados a continuación.

Cadena pesada

- 20 SEQ ID N°: 120 (secuencia de bases)

SEQ ID N°: 121 (secuencia de aminoácidos)

Cadena Ligera

SEQ ID N°: 122 (secuencia de bases)

SEQ ID N°: 123 (secuencia de aminoácidos)

- 25 11. La secuencia de ácido nucleico de la cadena pesada del anticuerpo 11G9.6 quimérico anti-PLD4 (1401 pb) [letras mayúsculas: región variable VH de 11G9 quimérico, letras minúsculas: región constante de la cadena pesada de IgG1 humano] (SEQ ID N°: 120)

ATGAAAGTGTGTTGAGTCTGTTGTACCTGTTGACAGCCATTCCTGGTATCCTGT  
 CTcagGTCCAAGTGCAGCAGCCTGGGGCTGAACTGGTGAAGCCTGGGACTTC  
 AGTGAAAATGTCCTGCAAGGCTTCTGGCTACACCTTCACCAGCTACTGGATG  
 CACTGGGTGAAGCAGAGGCCGGGACAAGGCCTTGAGTGGATTGGAGATATT  
 TATCCTGGTAGTGATAGTACTAACAATGAGAAGTTCAAGAGCAAGGCC  
 AACTGACTGTAGACACATCCTCCAGCACAGCCTACATGCAACTCAGCAGC  
 CTGACATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTACTGTGCAAGAGGAGGGTGGTTG  
 GATGCTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCAgctagc  
 accaagggeccatcggtcttccccctggcaccctctccaagagcactctgggggacagcggccctgggctgctggtc  
 aaggactactccccgaaccggtgacggtgctggaactcaggcgcctgaccagcggcgtgcacacctccccggtgctc  
 tacagctcaggaactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgcctccagcagctgggacccagacctacatctgcaac  
 gtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaaagtggagcccaaatcttgacaaaactcacacatgccaccgt  
 gccagcactgaactctgggggaccgtcagcttctcttcccccaaaaccaaggacaccctcatgatctcccggacc  
 cctgaggtcacatgctggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggag  
 gtgcataatgccaagacaaagccgcccggaggagcagtaaacagcagctaccgtgtggtcagcgtctcaccgtcctgca  
 caggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaagccctcccagccccatcgagaaaaccatctcc  
 aaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacacctgccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtca  
 gctgacctgctggtcaaaaggcttctatcccagcagatcgcctggagtgaggagcaatgggcagccggagaacaact  
 acaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttctctctacagcaagctaccgtggacaagagcaggtggca  
 gcaggggaactcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacagcagaagagcctctcctgtctccgg  
 gtaaatga

12. La secuencia de aminoácidos de la cadena pesada del anticuerpo 11G9.6 quimérico anti-PLD4 (466 aa.) [letras mayúsculas: región variable VH de 11G9 quimérico, letras minúsculas: región constante de la cadena pesada de IgG1 humano] (SEQ ID N°: 121)

MKVLSELLYLLTAIPGILSQVQLQPGAELVKPGTSVKMSCKASGYTFTSYWMH  
 WVKQRPGQGLEWIGDIYPGSDSTNYNEKFKSKATLTVDTSSSTAYMQLSSLTSE  
 DSAVYYCARGGWLDAMDYWGQGTSVTVSSastkgpsvfplapsskstsgtaalgclvkdyfpc  
 pvtvswngaltsgvhtfpavlqssglyslsvvtvpssslgtqyicvnhkpsntkvdkkvepkscdkthtccppcape  
 llggpsvflfppkpkdtlmisrtpvctvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhq  
 5 wlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqprepqvyltpprsrdeltknqvsltclvkgfypsdiavewesngqpenny  
 kttppvldsdsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhcalhnhytqkslslspgk

13. La secuencia de ácido nucleico de la cadena ligera del anticuerpo 11G9.6 quimérico anti-PLD4 (705 pb) [letras mayúsculas: región variable VL de 11G9 quimérico, letras minúsculas: región constante de la cadena ligera de Ig κ humana] (SEQ ID N°: 122)

ATGATGTCCTCTGCTCAGTTCCTTGGTCTCCTGTTGCTCTGTTTTCAAGGTAC  
 CAGATGTGATATCCAGATGACACAGACTACATCCTCCCTGTCTGCCTCTCTG  
 GGAGACAGAGTCACCATCAGTTGCAGGGCAAGTCAGGACATTAGCAATTAT  
 TAAACTGGTATCAGCAGAAACCAGATGGAAGTAACTCCTGATCTACT  
 ACACATCAAGATTACACTCAGGAGTCCCATCAAGGTTTCAGTGGCAGTGGGT  
 CTGGAACAGATTATTCTCTCACCATTAGCAACCTGGAGCAAGAAGATATTG  
 CCACTTACTTTTGCCAACAGGGTAATACGCTTCCGTGGACGTTCCGGTGGAGG  
 CACCAAGCTGGAAATCAAacgaactgtggetgcaccatctgtcttcatctcccgcctctgatgagcagttg  
 aaatctggaactgctctgtgtgctgctgaataactctatcccagagaggccaaagtacagtggaggtggataacgcc  
 ctccaatcgggtaactcccaggagaggtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgac  
 gctgagcaaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctcgaaatcacccatcagggctgagctcgcccgtcaaaa  
 10 gagcttcaacaggggagagtgctag

14. La secuencia de aminoácidos de la cadena ligera del anticuerpo 11G9.6 quimérico anti-PLD4 (234 aa.) [letras mayúsculas: región variable VL de 11G9 quimérico, letras minúsculas: región constante de la cadena ligera de Ig κ humana] (SEQ ID N°: 123)

MMSSAQFLGLLLLCFQGTRCDIQMTQTSSLSASLGDRVTISCRASQDISNYLN  
 WYQQKPDGTVKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQ  
 QGNTLPWTFGGGKLEIKrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvcllnfybreakvqwkvdnalqsgnsq  
 esvteqdskdstyslssltskadyekhkvacevthqglsspvtksfnrgec

secuencias de cADN y de proteína de las moléculas relacionadas con PLD4

> cADN de PLD4 humana (1521 pb) (SEQ ID N°: 44)

ATGCTGAAGCCTCTTTGGAAAGCAGCAGTGGCCCCACATGGCCATGCTCC  
 ATGCCGCCCCGCCGCCCGTGGGACAGAGAGGCTGGCACGTTGCAGGTCCTG  
 GGAGCGCTGGCTGTGCTGTGGCTGGGCTCCGTGGCTCTTATCTGCCTCCTGT  
 GGCAAGTGCCCGTCCTCCACCTGGGGCCAGGTGCAGCCAAAGGACGTGC  
 CCAGGTCCTGGGAGCATGGCTCCAGCCCAGCTTGGGAGCCCCTGGAAGCAG  
 AGGCCAGGCAGCAGAGGGACTCCTGCCAGCTTGTCTTGTGGAAAGCATCC  
 CCCAGGACCTGCCATCTGCAGCCGGCAGCCCCTCTGCCCAGCCTCTGGGCCA  
 GGCCTGGCTGCAGCTGCTGGACACTGCCCAGGAGAGCGTCCACGTGGCTTC

ATACTACTGGTCCCTCACAGGGCCTGACATCGGGGTCAACGACTCGTCTTCC  
 CAGCTGGGAGAGGCTCTTCTGCAGAAGCTGCAGCAGCTGCTGGGCAGGAAC  
 ATTTCCCTGGCTGTGGCCACCAGCAGCCCGACACTGGCCAGGACATCCACC  
 GACCTGCAGGTTCTGGCTGCCCGAGGTGCCCATGTACGACAGGTGCCCATG  
 GGGCGGCTCACCAGGGGTGTTTTGCACTCCAAATTCTGGGTTGTGGATGGAC  
 GGCACATATACATGGGCAGTGCCAACATGGACTGGCGGTCTCTGACGCAGG  
 TGAAGGAGCTTGGCGCTGTCATCTATAACTGCAGCCACCTGGCCCAAGACC  
 TGGAGAAGACCTTCCAGACCTACTGGGTACTGGGGGTGCCCAAGGCTGTCC  
 TCCCCAAAACCTGGCCTCAGAACTTCTCATCTCACTTCAACCGTTTCCAGCC  
 CTCCACGGCCTCTTTGATGGGGTGCCACCCTGCTACTTCTCAGCGTCCG  
 CCACCAGCACTCTGTCCCCAGGGCCGCACCCGGGACCTGGAGGGCGCTGCTG  
 GCGGTGATGGGGAGCGCCCAGGAGTTCATCTATGCCTCCGTGATGGAGTAT  
 TTCCCCACCACGCGCTTCAGCCACCCCCGAGGTAAGTGGCCGGTGTGGACA  
 ACGCGCTGCGGGCGGCAGCCTTCGGCAAGGGCGTGCGCGTGCGCCTGCTGG  
 TCGGCTGCGGACTCAACACGGACCCACCATGTTCCCCTACCTGCGGTCCCT  
 GCAGGCGCTCAGCAACCCCGCGGCCAACGTCTCTGTGGACGTGAAAGTCTT  
 CATCGTGCCGGTGGGGAACCATTCACATCCCATTGAGCAGGGTGAACCA  
 CAGCAAGTTCATGGTCACGGAGAAGGCAGCCTACATAGGCACCTCCAAGT  
 GTCGGAGGATTACTTCAGCAGCACGGCGGGGGTGGGCTTGGTGGTCACCCA  
 GAGCCCTGGCGCGCAGCCCGCGGGGGCCACGGTGCAGGAGCAGCTGCGGC  
 AGCTCTTTGAGCGGGACTGGAGTTCGCGCTACGCCGTCGGCCTGGACGGAC  
 5 AGGCTCCGGGCCAGGACTGCGTTTGGCAGGGCTGA

> Proteína PLD4 humana (506 aminoácidos) (SEQ ID N°: 1)

MLKPLWKA AVAPTWP CSMPPRRP WDREAGTLQVLGALAVLWLGSVALICLL  
 WQVPRPPTWGQVQPKDVPRSWEHGSSPAWEPLAEARQQRDSCQLVLVESIPQ  
 DLPSAAGSPSAQPLGQAWLQLLDTAQESVHVASYYSWLTGPDIGVNDSSSQLG  
 EALLQKLQQLLGRNISLAVATSSPTLARTSTD LQVLAARGAHVRQVPMGRLTR  
 GVLHSKFWVVDGRHIYMG SANMDWRSLTQVKELGAVIYNCSHLAQDLEKTFQ  
 TYWVLGVPKAVLPKTWPQNFSSHFNRFQPFHGLFDGVPTTAYFSASPPALCPQ  
 GRTRDLEALLAVMGS AQEFYASVMEYFPTTRFSHPPRYWPVLDNALRAAFG  
 KGVRVRLLVGCGLNTDPTMFPYLRSLQALS NPAANVSVDVKVFIVPVG NHSNI  
 PFSRVNHSKFMVTEKAA YIGTSNWS EYFSS TAGVGLVVTQSPGAQPAGATVQ  
 EQLRQLFERDWS SRYAVGLD GQAPGQDCVWQG

> cADN de PLD4 de mono *Cynomolgus* (1521 pb) (SEQ ID N°: 63)

ATGCTGAAGCCTCTTCGGAGAGCgGCAGTGACCCCCATGTGGCCGTGCTCCA  
 TGCTGCCCCCGCCGCTGTGGGACAGAGAGGCTGGCACGTTGCAGGTCTTG  
 GAGTGTGGCTATGCTGTGGCTGGGCTCCATGGCTCTTACCTACCTCCTGTG  
 GCAAGTGCGCCGTCTCCACCTGGGGCCAGGTGCAGCCCAAGGACGTGCC  
 CAGGTCTGGGGGCATGGTTCCAGCCCAGCTCTGGAGCCCCTGGAAGCGGA  
 GGTCAGGAAGCAGAGGGACTCCTGCCAGCTTGTCTTGTGGAAAGCATCCC  
 CCAGGACCTGCCATTTGCAGCCGGCAGCCTCTCCGCCAGCCTCTGGGCCAG  
 GCCTGGCTGCAGCTGCTGGACACTGCCAGGAGAGCGTCCACGTGGCTTCA  
 TACTACTGGTCCCTCACAGGGCCCCGACATTGGGGTCAACGACTCATCTTCCC

AGCTGGGAGAGGCCCTTCTGCAGAAGCTGCAGCAGCTGCTGGGCAGGAACA  
 TTTCTTGGCTGTGGCCACCAGCAGTCCAACACTGGCCAGGAAGTCCACCG  
 ACCTGCAGGTCTGGCTGCCCCAGGTGCCAGGTACGACGGGTGCCCATGG  
 GCGGCTCACCAGGGGCGTTTTGCACTCCAAATTCTGGGTTGTGGATGGACg  
 GCACATATACATGGGCAGTGCcAACATGGACTGGCGGTCCCTGACGCAGGT  
 GAAGGAGCTTGGCGCTGTCATCTATAACTGCAGCCACCTGGCCCAAGACCT  
 GGAGAAGACCTTCCAGACCTACTGGGTGCTGGGGGTGCCCAAGGCTGTCT  
 CCCCAAAACCTGGCCTCAGAACTTCTCATCTCACATCAACCGTTTCCAGCCC  
 TTCCAGGGCCTCTTTGATGGGGTGGCCACCCTGCCTACTTCTCAGCATCGC  
 CACCcGCACTCTGTCCCCAGGGCCGCACCCCTGACCTGGAGGCGCTGTTGGC  
 GGTGATGGGGAGCGCCAGGAGTTCATCTATGCCTCCGTGATGGAGTATTC  
 CCTACCACgCGCTTCAGCCACCCCCGCAGGTACTGGCCGGTGTGGACAACG  
 CGCTGCGGGCGGCAGCCTTCAGCAAGGGTGTGCGCGTGCGCCTGCTGGTCA  
 GCTGCGGACTCAACACGGACCCCCACCATGTTCCCTATCTGCGGTCCCTGCA  
 GCGCTCAGCAACCCCGCGGCCAACGTCTCTGTGGACGTGAAAGTCTTCAT  
 CGTGCCGGTGGGGAATCATTCCAACATCCCGTTCAGCAGGGTGAACCACAG  
 CAAGTTCATGGTCACGGAGAAGGCAGCCTACATAGGCACCTCCAACCTGGTC  
 GGAGGATTACTTCAGCAGCACGACGGGGGTGGGCCTGGTGGTCACCCAGAG  
 CCCCGGCGCGCAGCCCGCGGGGGCCACGGTACAGGAGCAGCTGCGGCAGCT  
 CTTTGAGCGGGACTGGAGTTCGCGCTACGCCGTCCGGCCTGGACGGACAGGC  
 TCCGGGCCAGGACTGCGTTTGGCAGGGCTGA

> Proteína PLD4 de mono Cynomolgus (506 aminoácidos) (SEQ ID Nº: 129)

MLKPLRRAAVTPMWPCSMPLPRRLWDREAGTLQVLGVLAMLWLGSMALTYLL  
 WQVRRPPTWGQVQPKDVPRSWGHHGSSPALEPLEAEVRKQRDSCQLVLVESIPQ  
 DLPFAAGSLSAQPLGQAWLQLLDTAQESVHVASYYWSLTGPDIGVNDSSSQLG  
 EALLQKLQQLLGRNISLAVATSSPTLARKSTDQLVLAARGAQVRRVPMGRLTR  
 GVLHSKFWVVDGRHIYMGSANMDWRSLTQVKELGAVIYNCSHLAQDLEKTFQ  
 TYWVLGVPKAVLPKTWPQNFSSHINRFQPFQGLFDGVPTTAYFASPPALCPQG  
 RTPDLEALLAVMGSAQEFIYASVMEYFPTTRFSPRRYWPVLDNALRAAAFSSK  
 GVRVRLLVSCGLNTDPTMFPYLRSLQALSNPAAANVSVDVKVFIVPVGNSNIPF  
 SRVNHKFMVTEKAAAYIGTSNWESEYFSSTTGVGLVVTQSPGAQPAGATVQEQ  
 LRQLFERDWSSRYAVGLDGGAPGQDCVWQG

5 > cADN de PLD4 de mono Rhesus (1521 pb) (SEQ ID Nº: 124)

ATGCTGAAGCCTCTTCGGAGAGCGGCAGTGACCCCCATGTGGCCCGTGCTCC  
 ATGCTGCCCCGCCGCTGTGGGACAGAGAGGCTGGCACGTTGCAGGTCTGT  
 GGAGTGCTGGCTATGCTGTGGCTGGGCTCCATGGCTCTTACCTACCTCCTGT  
 GGCAAGTGCGCTGTCTCCACCTGGGGCCAGGTGCAGCCCAGGGACGTGC  
 CCAGGTCCTGGGGGCATGGTTCCAGCCTAGCTCTGGAGCCCCTGGAAGCGG  
 AGGTCAGGAAGCAGAGGGACTCCTGCCAGCTTGTCTTGTGGAAAGCATCC  
 CCCAGGACCTGCCATTTGCAGCCGGCAGCCTCTCCGCCAGCCTCTGGGCCA  
 GGCTGGCTGCAGCTGCTGGACACTGCCAGGAGAGCGTCCACGTGGCTTC  
 ATACTACTGGTCCCTCACAGGGCCCGACATTGGGGTCAACGACTCATCTTCC

CAGCTGGGAGAGGCCCTTCTGCAGAAGCTGCAGCAGCTGCTGGGCAGGAAC  
 ATTTCTTGGCTGTGGCCACCAGCAGTCCAACACTGGCCAGGAAGTCCACC  
 GACCTGCAGGTCTTGGCTGCCCGAGGTGCCAGGTACGACGGGTGCCCATG  
 GGGCGGCTCACCAGGGGCGTTTTGCACTCCAAATTCTGGGTGTGGATGGA  
 CGGCACATATACATGGGCAGTGCCAACATGGACTGGCGGTCCCTGACGCAG  
 GTGAAGGAGCTTGGCGCTGTCATCTATAACTGCAGCCACCTGGCCCAAGAC  
 CTGGAGAAGACCTTCCAGACCTACTGGGTGCTGGGGGTGCCCAAGGCTGTC  
 CTCCCCAAAACCTGGCCTCAGAACTTCTCATCTCACATCAACCGTTTTCCAGC  
 CCTTCCAGGGCCTCTTTGATGGGGTGCCACCCTGACCTGGAGGCGCTGTTG  
 GCGGTGATGGGGAGCGCCAGGAGTTCATCTATGCCTCCGTGATGGAGTAT  
 TTCCCTACCACGCGCTTCAGCCACCCCCGCAGGTACTGGCCGGTGTGGACA  
 ACGCGCTGCGGGCGGCAGCCTTCAGCAAGGGTGTGCGCGTGCOCCTGCTGG  
 TCAGCTGCGGACTCAACACGGACCCCAACATGTTCCCTATCTGCGGTCCCT  
 GCAGGCGCTCAGCAACCCCGCGGCCAACGTCTCTGTGGACGTGAAAGTCTT  
 CATCGTGCCGGTGGGGAATCATTCCAACATCCCGTTCAGCAGGGTGAACCA  
 CAGCAAGTTCATGGTCACGGAGAAGGCAGCCTACATAGGCACCTCCAACCTG  
 GTCGGAGGATTACTTCAGCAGCACGACGGGGGTGGGCCTGGTGGTCACCCA  
 GAGCCCCGGCGCGCAGCCCGCGGGGGCCACGGTACAGGAGCAGCTGCGGC  
 AGCTCTTTGAGCGGGACTGGAGTTCGCGCTACGCCGTGCGCCTGGACGGAC  
 AGGCTCCGGGCCAGGACTGCGTTTTGGCAGGGCTGA

> Proteína PLD4 de mono Rhesus (506 aminoácidos) (SEQ ID N°: 130)

MLKPLRRAAVTPMWPCSMPLPRRLWDREAGTLQVLGVLAMLWLGSMALTYLL  
 WQVRCPTWGQVQPRDVPRSWGHHGSSLALEPLEAEVRKQRDSCQLVLVESIPQ  
 DLPFAAGSLSAQPLGQAWLQLLDTAQESVHVASYYSWLTGPDIGVNDSSSQLG  
 EALLQKLQQLGRNISLAVATSSPTLARKSTDQVLAARGAQVRRVPMGRLTR  
 GVLHSEKFWVDGRHIYMGSAANMDWRSLTQVKELGAVIYNCSHLAQDLEKTFQ  
 TYWVLGVPKAVLPKTWPQNFSSHINRFQPFQGLFDGVPTTAYFSASPPALCPQG  
 RTPDLEALLAVMGSAQEFYASVMEYFPTTRFSPRRYWPVLDNALRAAAFSSK  
 GVRVRLLVSCGLNTDPTMFPYLRSLQALSANPAANVSVDVKVFIVPVGNSHNP  
 SRVNHSKFMVTEKAAAYIGTSNWSYDFSSTTGVGLVVTQSPGAQPAGATVQEQ  
 LRQLFERDWSRYAVGLDGQAPGQDCVWQG

5 > cADN de PLD4 de ratón (1512 pb) (SEQ ID N°: 131)

ATGGACAAGAAGAAAGAGCACCCAGAGATGCGGATACCACTCCAGACAGC  
 AGTGGAGGTCTCTGATTGGCCCTGCTCCACATCTCATGATCCACATAGCGGA  
 CTTGGCATGGTACTGGGGATGCTAGCTGTACTGGGACTCAGCTCTGTGACTC  
 TCATCTTGTTCCCTGTGGCAAGGGGCCACTTCTTTACCAGTCATCGGATGTT  
 CCCTGAGGAAGTGCCCTCCTGGTCCCTGGGAGACCCTGAAAGGAGACGCTGA  
 GCAGCAGAATAACTCCTGTCAGCTCATCCTTGTGGAAAGCATCCCCGAGGA  
 CTTGCCATTTGCAGCTGGCAGCCCCACTGCCAGCCCCTGGCCCAGGCTTGG  
 CTGCAGCTTCTTGACACTGCTCGGGAGAGCGTCCACATTGCCCTCGTACTACT  
 GGTCCCTCACTGGACTGGACATTGGAGTCAATGACTCGTCTTCTCGGCAGGG  
 AGAGGCCCTTCTACAGAAGTTCCAACAGCTTCTTCTCAGGAACATCTCTGTG

GTGGTGGCCACCCACAGCCCAACATTGGCCAAGACATCCACTGACCTCCAG  
 GTCTTGGCTGCCCATGGTGGCCAGATACGACAAGTGCCCATGAAACAGCTT  
 ACTGGGGGTGTTCTACACTCCAAATTCTGGGTTGTGGATGGGCGACACGTCT  
 ACGTGGGCAGCGCCAACATGGACTGGCGGTCCCTGACTCAGGTGAAGGAAC  
 TTGGTGCAATCATCTACAACTGCAGCAACCTGGCTCAAGACCTTGAGAAAA  
 CATTCCAGACCTACTGGGTGCTAGGGACTCCCCAAGCTGTTCTCCCTAAAAC  
 CTGGCCCTCGGAACTTCTCATCCCACATCAACCGCTTCCATCCCTTGCGGGGT  
 CCCTTTGATGGGGTTCCACCACGGCCTATTTCTCGGCCTCCCCTCCCTCCCT  
 CTGCCCCGATGGCCGGACCCGGGATCTGGACGCAGTGTTGGGAGTGATGGA  
 GGGTGTCTCGCCAGTTCATCTATGTCTCGGTGATGGAGTATTTCCCTACCAG  
 CGCTTACCCACCATGCCAGGTACTGGCCCGTGTGGACAATGCGCTACGG  
 GCAGCGGCCCTCAATAAGGGTGTGCATGTGCGCTTACTGGTCAGCTGCTGGT  
 TCAACACAGACCCCAACATGTTTCGCTTATCTGAGGTCCCTGCAGGCTTTCAG  
 TAACCCCTCGGCTGGCATCTCAGTGGATGTGAAAGTCTTCATCGTGCCTGTG  
 GGAAATCATTCCAACATCCCGTTCAGCCGCGTGAACCACAGCAAGTTCATG  
 GTCACAGACAAGACAGCCTATGTAGGCACCTCTAACTGGTCAGAAGACTAC  
 TTCAGCCACACCGCTGGTGTGGGCCTGATTGTGAGCCAGAAGACCCCCAGA  
 GCCCAGCCAGGCGCAACCACCGTGCAGGAGCAGCTGAGGCAACTCTTTGAA  
 CGAGACTGGAGTTCCCACTATGCTATGGACCTAGACAGACAAGTCCCGAGC  
 CAGGACTGTGTCTGGTAG

> Proteína PLD4 de ratón (503 aminoácidos) (SEQ ID N°: 132)

MDKKKEHPMRIPLQTAVEVSDWPCSTSHDPHSGLGMVLGMLAVLGLSSVTLLI  
 LFLWQGATSFTSHRMFPPEVPSWSWETLKGDAEQQNNSCQLILVESIPEDLPFA  
 AGSPTAQPLAQAWLQLLDTARES VHIASYYWSLTGLDIGVNDSSSRQGEALLQ  
 KFQQLLRNISV VVATHSPTLAKTSTD LQVLA AHGAQIRQVPMKQLTGGVLHS  
 KFWVVDGRHVYVGSANMDWRSLTQVKELGAIHYNCSNLAQDLEKTFQTYWV  
 LGTPQAVLPKTWPRNFSSHINRFHPLRGPFDGVPTTAYFSASPPSLCPHGRTRDL  
 DAVLGVMEGARQFIYVSVMEYFPTTRFTHHARYWPVLDNALRAAALNKGVH  
 VRLLVSCWFNTDPTMFAYLRSLQAFSNPSAGISVDVKVFIVPVGNHSNIPFSRVN  
 HSKFMVTDKTAYVGTSNWSEDFYSHTAGVGLIVSQKTPRAQPGATTVQEQLR  
 QLFERDWSSHYAMD LDRQVPSQDCVW

5 > Secuencia de cADN de PLD3 humana (SEQ ID N°: 55)

ATGAAGCCTAAACTGATGTACCAGGAGCTGAAGGTGCCTGCAGAGGAGCCC  
 GCCAATGAGCTGCCCATGAATGAGATTGAGGCGTGGAAGGCTGCCGAAAA  
 GAAAGCCCGCTGGGTCTGCTGGTCCTCATTCTGGCGGTTGTGGGCTTCGGA  
 GCCCTGATGACTCAGCTGTTTCTATGGGAATACGGCGACTTGCATCTCTTTG  
 GGCCCAACCAGCGCCCAGCCCCCTGCTATGACCCTTGCGAAGCAGTGCTGG  
 TGGAAAGCATTCTGAGGGCCTGGACTTCCCAATGCCTCCACGGGGAACC  
 CTCCACCAGCCAGGCCTGGCTGGGCCTGCTCGCCGGTGCGCACAGCAGCC  
 TGGACATCGCCTCCTTCTACTGGACCCTCACCAACAATGACACCCACACGCA  
 GGAGCCCTCTGCCAGCAGGGTGAGGAGGTCCTCCGGCAGCTGCAGACCCT  
 GGCACCAAAGGGCGTGAACGTCCGCATCGCTGTGAGCAAGCCCAGCGGGCC  
 CCAGCCACAGGCGGACCTGCAGGCTCTGCTGCAGAGCGGTGCCAGGTCCG

CATGGTGGACATGCAGAAGCTGACCCATGGCGTCCTGCATACCAAGTTCTG  
 GGTGGTGGACCAGACCCACTTCTACCTGGGCAGTGCCAACATGGACTGGCG  
 TTCCTGACCCAGGTCAAGGAGCTGGGCGTGGTTCATGTACAACTGCAGCTG  
 CCTGGCTCGAGACCTGACCAAGATCTTTGAGGCCTACTGGTTCCTGGGCCAG  
 GCAGGCAGCTCCATCCCATCAACTTGGCCCCGGTTCTATGACACCCGCTACA  
 ACCAAGAGACACCAATGGAGATCTGCCTCAATGGAACCCCTGCTCTGGCCT  
 ACCTGGCGAGTGCGCCCCCACCCTGTGTCCAAGTGGCCGCACTCCAGACCT  
 GAAGGCTCTACTCAACGTGGTGGACAATGCCCGGAGTTTCATCTACGTCGCT  
 GTCATGAACTACCTGCCACTCTGGAGTTCTCCACCCTCACAGGTTCTGGC  
 CTGCCATTGACGATGGGCTGCGGGCGGGCCACCTACGAGCGTGGCGTCAAGG  
 TGCGCCTGCTCATCAGCTGCTGGGGACACTCGGAGCCATCCATGCGGGCCTT  
 CCTGCTCTCTGGCTGCCCTGCGTGACAACCATAACCCTCTGACATCCAG  
 GTGAAACTCTTTGTGGTCCCCGCGGATGAGGCCAGGCTCGAATCCCATATG  
 CCCGTGTCAACCACAACAAGTACATGGTGACTGAACGCGCCACCTACATCG  
 GAACCTCCAACCTGGTCTGGCAACTACTTCACGGAGACGGCGGGCACCTCGC  
 TGCTGGTGACGCAGAATGGGAGGGGCGGCCTGCGGAGCCAGCTGGAGGCC  
 ATTTTCCTGAGGGACTGGGACTCCCCTTACAGCCATGACCTTGACACCTCAG  
 CTGACAGCGTGGGCAACGCCTGCCGCCTGCTCTGA

> Proteína PLD3 humana (490 aminoácidos) (SEQ ID N°: 127)

MKPKLMYQELKVPAEEPANELPMNEIEAWKAAEKKARWVLLVLILAVVGFGA  
 LMTQLFLWEYGDLHLFGPNQRPA PCYDPCEAVLVESIPEGLDFPNASTGNPSTS  
 QAWLGLLAGAHSSLDIASFYWTLTNDHTHTQEPSAQQGEEVLRQLQTLAPKGV  
 NVRIAVSKPSGPQPQADLQALLQSGAQVRMVD MQKLTHGVLHTKFWVVDQT  
 HFYLG SANMDWRSLTQVKELGVVMYNC SCLARDLTKIFEAYWFLGQAGSSIPS  
 TWPRFYDTRYNQETPMEICLNGTPALAYLASAPPPLCPSGRTPDLKALLNVVDN  
 ARSFIYVAVMNYLPTLEFSHPHRFWPAIDDGLRRATYERGVKVRLLISCWGHSE  
 PSMRAFLLSL AALRDNHHTSDIQVKLFVVP ADEAQARIPYARVNHNKYMVTER  
 ATYIGTSNWSGNYFTETAGTSLLV TQNGRGG LRSQLEAIFLRDWDSPYSHDLDT  
 SADSVGNACRLL

5 > cADN de PLD5 humana (1338 pb) (SEQ ID N°: 56)



ATGGGAGAGGATGAGGATGGACTCTCAGAAAAAATTGCCAAAATAAATG  
 TCGAATTGCCCTGGTGGAAAATATTCCTGAAGGCCTTA ACTATTCAGAAAAT  
 GCACCATTTCACTTATCACTTTTCCAAGGCTGGATGAATTTACTCAACATGG  
 CAAAAAGTCTGTTGACATAGTGTCTTCCCATTGGGATCTCAACCACACTCA  
 TCCATCAGCATGTCAGGGTCAACGTCTTTTGGAAAAGTTGCTCCAGCTGACT  
 TCGAAAATATTGAAATCAAGCTAGTGAGTGATGTAACAGCTGATTCAAAG  
 GTATTAGAAGCCTTGAAATTAAGGGAGCCGAGGTGACGTACATGAACATG  
 ACCGCTTACAACAAGGGCCGGCTGCAGTCCTCCTTCTGGATCGTGGACAAA  
 CAGCACGTGTATATCGGCAGTGCCGGTTTGGACTGGCAATCCCTGGGACAG  
 ATGAAAGA ACTCGGTGTCATCTTCTACA ACTGCAGCTGCCTGGTCTTAGATT  
 TACAAAGGATATTTGCTCTATATAGTTCATTA AAAATTCAA AAGCAGAGTGCC  
 TCAAACCTGGTCCAAAAGACTCTATGGAGTCTATGACAATGAAAAGAAATT  
 GCAACTTCAGTTGAATGAAACCAAATCTCAAGCATTGTATCGAATTCTCCA

AAACTCTTTT GCCCTAAAAACAGAAGTTTTGACATAGATGCCATCTACAGTG  
 TGATAGATGATGCCAAGCAGTATGTGTACATCGCTGTCATGGACTACCTGCC  
 TATCTCCAGCACAAGCACCAA AAGGACTTACTGGCCAGACTTGGATGCAAA  
 AATAAGAGAAGCATTAGTTTTACGAAGCGTTAGAGTTCGACTCCTTTTAAGC  
 TTCTGGAAGGAACTGATCCCCTTACGTTTAACTTTATTTTCATCTCTTAAAGC  
 GATTTGCACTGAAATAGCCA ACTGCAGTTTGAAAGTTAAATTTTTTGTATCTG  
 GAAAGAGAGAATGCTTGTGCTACAAAAGAACA AAAAGAATCACACCTTTCTT  
 AGGTTAAATCGCAACAAGTACATGGTGACAGATGGAGCAGCTTATATTGGA  
 AATTTTGATTGGGTAGGGAATGATTTCACTCAGAATGCTGGCACGGGCCTTG  
 TTATCAACCAGGCAGATGTGAGGAACAACAGAAGCATCATTAAAGCAACTTA  
 AAGATGTGTTTGAAAGGGACTGGTATTCACCGTATGCCAAAACCTTACAGC  
 CAACCAAACAGCCGA ACTGCTCAAGCCTGTTCAA ACTCAAACCCCTCTCCA  
 ACAA AACTGCCACAGACGACACAGGCGGAAAGGATCCCCGGAACGTATGA

> Proteína PLD5 humana (445 aminoácidos) (SEQ ID N°: 128)

MGEDEDGLSEKNCQNKCRIALVENIPEGLNYS NAPFHLSLFQGWMLLNMA  
 KKSVDIVSSHWDLNHTHPSACQGQRLFEKLLQLTSQNIEIKLVSDVTADSKVLE  
 ALKLGAEVTYMNMTAYNKGRLQSSFVWVDKQHVYIGSAGLDWQSLGQMKE  
 LGVIFYNCCLVLDLQRIFALYSSLKFKSRVPQTWSKRLYGVYDNEKKLQLQLN  
 ETKSQAFVSNPKLFCPKNRSFDIDAIYSVIDDAKQYVYIAVMDYLPISSTSTKRT  
 YWPDLDKIREALVLRVVRVRLLSFWKETDPLTFNFISLKAICTEIANCSLKV  
 KFFDLERENACATKEQKNHTFPRLNRNKYMVTDGAAAYIGNFDWVGNDFQNA  
 GTGLVINQADVRNRSIIKQLKDVFERDWYSPYAKTLQPTKQPNCSSLFKLP  
 SNKTATDDTGGKDPNV

5 > cADN de proteína de fusión PLD4 humana-Ig (2142 pb) (SEQ ID N°: 125)

ATGGAGTTTCAGACCCAGGTCTTTGTATTCGTGTTGCTCTGGTTGTCTGGTGT  
 TGATGGAaattacaaggatgacgacgataaaGGATCCcccagagggcccacaatcaagcctgtcctccatgca  
 aatgccagcacctaacctctgggtggaccatccgtcttcatcttccctccaaagatcaaggatgtactcatgatctccctgagc  
 cccatagtcacatgtgtggtggatgtgagcgagatgaccagatgtccagatcagctggttgtgaacaacgtggaagt  
 acacacagctcagacacaaacccatagagaggattacaacagtaactctccgggtggcagtgccctccccatccagcaccag  
 gactggatgagtggaaggagttcaaatgcaaggtcaacaacaagacctcccagcgcctatcgagagaacctatctcaaaa  
 cccaaaggtcagtaagagctccacaggtatatgtcttgcctccaccagaagaagagatgactaagaaacaggtcactctgac  
 ctgcatggtcacagacttcatgcctgaagacattacgtggagtgaccacaacgggaaaacagagctaaactacaagaac  
 actgaaccagctcggactctgatggtcttacttcatgtacagcaagctgagagtggaagaagaactgggtggaagaat  
 agctactcctgttcagtggtccacgaggtctgcacaatcaccacagactaagagcttctccggactccgggtaaaCGT  
 CCTCCCACCTGGGGCCAGGTGCAGCCCAAGGACGTGCCCAGGTCCTGGGAG  
 CATGGCTCCAGCCCAGCTTGGGAGCCCCCTGGAAGCAGAGGCCAGGCAGCAG  
 AGGGACTCCTGCCAGCTTGTCTTGTGGAAAGCATCCCCCAGGACCTGCCAT  
 CTGCAGCCGGCAGCCCCCTCTGCCAGCCTCTGGGCCAGGCCTGGCTGCAGCT  
 GCTGGACACTGCCAGGAGAGCGTCCACGTGGCTTCATACTACTGGTCCCTC  
 ACAGGGCCTGACATCGGGGTCAACGACTCGTCTTCCCAGCTGGGAGAGGCT  
 CTTCTGCAGAAAGCTGCAGCAGCTGCTGGGCAGGAACATTTCCCTGGCTGTG  
 GCCACCAGCAGCCCGACACTGGCCAGGACATCCACCGACCTGCAGGTTCTG  
 GCTGCCCGAGGTGCCCATGTACGACAGGTGCCCATGGGGCGGCTCACCAGG

GGTGTTTTGCACCTCCAAATTCTGGGTTGTGGATGGACGGCACATATACATGG  
 GCAGTGCCAACATGGACTGGCGGTCTCTGACGCAGGTGAAGGAGCTTGGCG  
 CTGTCATCTATAACTGCAGCCACCTGGCCCAAGACCTGGAGAAGACCTTCC  
 AGACCTACTGGGTACTGGGGGTGCCCAAGGCTGTCCTCCCCAAAACCTGGC  
 CTCAGAACTTCTCATCTCACTTCAACCGTTTCCAGCCCTTCCACGGCCTCTTT  
 GATGGGGTGCCACCCTACTTCTCAGCGTCGCCACCAGCACTCTGTC  
 CCCAGGGCCGCACCCGGGACCTGGAGGCGCTGCTGGCGGTGATGGGGAGCG  
 CCCAGGAGTTCATCTATGCCTCCGTGATGGAGTATTTCCCCACCACGCGCTT  
 CAGCCACCCCCGAGGTAAGTGGCCGGTGGTGGACAACGCGCTGCGGGCGGC  
 AGCCTTCGGCAAGGGCGTGCGCGTGGCCTGCTGGTTCGGCTGCGGACTCAA  
 CACGGACCCACCATGTTCCCCTACCTGCGGTCCCTGCAGGCGCTCAGCAAC  
 CCCGCGGCCAACGTCTCTGTGGACGTGAAAGTCTTCATCGTGCCGGTGGGG  
 AACCATTCCAACATCCCATTACAGCAGGGTGAACCACAGCAAGTTCATGGTC  
 ACGGAGAAGGCAGCCTACATAGGCACCTCCAACCTGGTCCGAGGATTACTTC  
 AGCAGCACGGCGGGGGTGGGCTTGGTGGTCAACCAGAGCCCTGGCGCGCAG  
 CCCGCGGGGGCCACGGTGCAGGAGCAGCTGCGGCAGCTCTTTGAGCGGGAC  
 TGGAGTTCGCGCTACGCCGTGGCCTGGACGGACAGGCTCCGGGCCAGGAC  
 TGCGTTTGGCAGGGCTGA

> Proteína de fusión PLD4 humana-Ig (713 aminoácidos) (SEQ ID N°: 126)

MEFQTQVFVFLWLSGVDGDYKDDDDKGS PRGPTIKPCPPCKCPAPNLLGGP  
SVFIFPPKIKDVLMSLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWVFNNEVHTAQTQTHR  
EDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDL PAPIERTISKPKG SVRAPQ  
VYVLPPEEEMTKKQVTLTCMVTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDS  
DGSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGKRPTW  
GQVQPKDVPRSWEHGSSPAWEPEARQQRDSCQLVLVESIPQDLPSAAGSPS  
AQPLGQAWLQLLDTAQESVHVASYYSWLTGPDIGVNDSSSQLGEALLQKLQQ  
LLGRNISLAVATSSPTLARTSTDLQVLAARGAHVRQVPMGRLTRGVLHSKFWV  
VDGRHIYMGSANMDWRSLTQVKELGAVIYNCSHLAQDLEKTFQTYWVLGVP  
KAVLPKTWPQNFSSHFNRFQPFHGLFDGVP TTA YFSASPPALCPQGRTRDLEAL  
LAVMGSAQEFIYASVMEYFPTTRFSHPPRYWPVLDNALRAAAF GKGVRRLLV  
GCGLNTDPTMFPYLRSLQALS NPAANVSVDVKVFIVPVG NHSNIPFSRVNHSKF  
MVTEKAAYIGTSNWSEDYFSSTAGVGLVVTQSPGAQPAGATVQEQLRQLFERD  
WSSRYAVGLDGQAPGQDCVWQG

NÚMEROS DE ACCESO

NITE ABP-1211

5 NITE ABP-1212

NITE ABP-1213

10 NITE ABP-1214

TEXTO LIBRE DEL LISTADO DE SECUENCIAS

SEQ ID Nº: 45: Cebador directo

15 SEQ ID Nº: 46: Cebador inverso

SEQ ID Nº: 47: Cebador directo

20 SEQ ID Nº: 48: Cebador inverso

SEQ ID Nº: 49: Cebador directo

SEQ ID Nº: 50: Cebador inverso

25 SEQ ID Nº: 51: Cebador directo

SEQ ID Nº: 52: Cebador inverso

SEQ ID Nº: 53: Cebador directo

30 SEQ ID Nº: 54: Cebador inverso

SEQ ID Nº: 70: Cebador de anclaje

35 SEQ ID Nº: 70: n es desoxiinosina

SEQ ID Nº: 71: cebador AUAP

SEQ ID Nº: 72: Cebador

40 SEQ ID Nº: 73: Cebador

SEQ ID Nº: 114: Cebador

45 SEQ ID Nº: 115: Cebador

SEQ ID Nº: 116: Cebador

SEQ ID N°: 117: Cebador

SEQ ID N°: 118: Cebador

5

SEQ ID N°: 119: Cebador

**Listado de Secuencias**

<110> SBI BIOTECH CO., LTD.

<120> Medicamento que comprende un anticuerpo anti-fosfolipasa D4

10

<130> W7064-00

<150> JP 2013-158258

<151> 2013-07-30

<160> 132

<170> PatentIn version 3.4

15

<210> 1

<211> 506

<212> PRT

<213> Homo sapiens

20

<220>

<221> PÉPTIDO

<222> (1).. (506)

<400> 1

Met Leu Lys Pro Leu Trp Lys Ala Ala Val Ala Pro Thr Trp Pro Cys  
1 5 10 15

Ser Met Pro Pro Arg Arg Pro Trp Asp Arg Glu Ala Gly Thr Leu Gln  
20 25 30

Val Leu Gly Ala Leu Ala Val Leu Trp Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile  
35 40 45

Cys Leu Leu Trp Gln Val Pro Arg Pro Pro Thr Trp Gly Gln Val Gln  
50 55 60

Pro Lys Asp Val Pro Arg Ser Trp Glu His Gly Ser Ser Pro Ala Trp  
65 70 75 80

Glu Pro Leu Glu Ala Glu Ala Arg Gln Gln Arg Asp Ser Cys Gln Leu  
85 90 95

Val Leu Val Glu Ser Ile Pro Gln Asp Leu Pro Ser Ala Ala Gly Ser  
100 105 110

Pro Ser Ala Gln Pro Leu Gly Gln Ala Trp Leu Gln Leu Leu Asp Thr  
115 120 125

ES 2 736 324 T3

Ala Gln Glu Ser Val His Val Ala Ser Tyr Tyr Trp Ser Leu Thr Gly  
 130 135 140

Pro Asp Ile Gly Val Asn Asp Ser Ser Ser Gln Leu Gly Glu Ala Leu  
 145 150 155 160

Leu Gln Lys Leu Gln Gln Leu Leu Gly Arg Asn Ile Ser Leu Ala Val  
 165 170 175

Ala Thr Ser Ser Pro Thr Leu Ala Arg Thr Ser Thr Asp Leu Gln Val  
 180 185 190

Leu Ala Ala Arg Gly Ala His Val Arg Gln Val Pro Met Gly Arg Leu  
 195 200 205

Thr Arg Gly Val Leu His Ser Lys Phe Trp Val Val Asp Gly Arg His  
 210 215 220

Ile Tyr Met Gly Ser Ala Asn Met Asp Trp Arg Ser Leu Thr Gln Val  
 225 230 235 240

Lys Glu Leu Gly Ala Val Ile Tyr Asn Cys Ser His Leu Ala Gln Asp  
 245 250 255

Leu Glu Lys Thr Phe Gln Thr Tyr Trp Val Leu Gly Val Pro Lys Ala  
 260 265 270

Val Leu Pro Lys Thr Trp Pro Gln Asn Phe Ser Ser His Phe Asn Arg  
 275 280 285

Phe Gln Pro Phe His Gly Leu Phe Asp Gly Val Pro Thr Thr Ala Tyr  
 290 295 300

Phe Ser Ala Ser Pro Pro Ala Leu Cys Pro Gln Gly Arg Thr Arg Asp  
 305 310 315 320

Leu Glu Ala Leu Leu Ala Val Met Gly Ser Ala Gln Glu Phe Ile Tyr  
 325 330 335

Ala Ser Val Met Glu Tyr Phe Pro Thr Thr Arg Phe Ser His Pro Pro  
 340 345 350

Arg Tyr Trp Pro Val Leu Asp Asn Ala Leu Arg Ala Ala Ala Phe Gly

ES 2 736 324 T3

355                      360                      365  
 Lys Gly Val Arg Val Arg Leu Leu Val Gly Cys Gly Leu Asn Thr Asp  
 370                      375                      380  
 Pro Thr Met Phe Pro Tyr Leu Arg Ser Leu Gln Ala Leu Ser Asn Pro  
 385                      390                      395                      400  
 Ala Ala Asn Val Ser Val Asp Val Lys Val Phe Ile Val Pro Val Gly  
 405                      410                      415  
 Asn His Ser Asn Ile Pro Phe Ser Arg Val Asn His Ser Lys Phe Met  
 420                      425                      430  
 Val Thr Glu Lys Ala Ala Tyr Ile Gly Thr Ser Asn Trp Ser Glu Asp  
 435                      440                      445  
 Tyr Phe Ser Ser Thr Ala Gly Val Gly Leu Val Val Thr Gln Ser Pro  
 450                      455                      460  
 Gly Ala Gln Pro Ala Gly Ala Thr Val Gln Glu Gln Leu Arg Gln Leu  
 465                      470                      475                      480  
 Phe Glu Arg Asp Trp Ser Ser Arg Tyr Ala Val Gly Leu Asp Gly Gln  
 485                      490                      495  
 Ala Pro Gly Gln Asp Cys Val Trp Gln Gly  
 500                      505

<210> 2  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 5 <213> Homo sapiens

<400> 2  
 Ser Tyr Trp Met His  
 1                      5

<210> 3  
 <211> 17  
 10 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 3  
 Asp Ile Tyr Pro Gly Ser Asp Ser Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe Lys

1 5 10 15

Ser

<210> 4

<211> 9

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 4

Gly Gly Trp Leu Asp Ala Met Asp Tyr  
1 5

<210> 5

<211> 11

10 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 5

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn  
1 5 10

<210> 6

15 <211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 6

Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser  
1 5

20 <210> 7

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 7

Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp  
1 5

25 <210> 8

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

30 <400> 8

Thr Tyr Trp Met His  
1 5

<210> 9

<211> 17

<212> PRT

35 <213> Homo sapiens

<400> 9

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

Gly

<210> 10

<211> 7

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 10

Gly Tyr Ser Asp Phe Asp Tyr  
 1 5

<210> 11

<211> 11

10 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 11

His Ala Ser Gln Gly Ile Arg Ser Asn Ile Gly  
 1 5 10

<210> 12

15 <211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 12

His Gly Thr Asn Leu Glu Asp  
 1 5

20 <210> 13

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 13

Val Gln Tyr Val Gln Phe Pro  
 1 5

25

<210> 14

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

30 <400> 14

Asp Tyr Asn Leu His  
 1 5

<210> 15

<211> 17

<212> PRT

35 <213> Homo sapiens

<400> 15



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

Arg

<210> 16  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 5 <213> Homo sapiens

<400> 16  
 Gly Gly Ile Tyr Asp Asp Tyr Tyr Asp Tyr Ala Ile Asp Tyr  
 1 5 10

<210> 17  
 <211> 11  
 10 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 17  
 Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser His Ile Ala  
 1 5 10

<210> 18  
 <211> 7  
 15 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 18  
 Gly Ala Thr Asn Leu Ala His  
 1 5

<210> 19  
 <211> 7  
 20 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 19  
 Gln His Phe Trp Gly Thr Pro  
 1 5

<210> 20  
 <211> 5  
 25 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 20  
 Ser Tyr Tyr Leu Tyr  
 1 5

<210> 21  
 <211> 17  
 35 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 21

Leu Ile Asn Pro Thr Asn Ser Asp Thr Ile Phe Asn Glu Lys Phe Lys  
 1 5 10 15

Ser

<210> 22

<211> 11

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 22

Glu Gly Gly Tyr Gly Tyr Gly Pro Phe Ala Tyr  
 1 5 10

<210> 23

<211> 16

10 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 23

Thr Ser Ser Gln Thr Leu Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His  
 1 5 10 15

<210> 24

15 <211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 24

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser  
 1 5

20 <210> 25

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 25

His Ser Thr His Val Pro  
 1 5

25 <210> 26

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

30 <400> 26

Ser Tyr Gly Met Ser  
 1 5

<210> 27

<211> 17

<212> PRT

35 <213> Homo sapiens

<400> 27

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

Gly

<210> 28  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 5 <213> Homo sapiens

<400> 28

Leu Tyr Gly Gly Arg Arg Gly Tyr Gly Leu Asp Tyr  
 1 5 10

<210> 29  
 <211> 16  
 10 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 29

Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asp Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr  
 1 5 10 15

<210> 30  
 <211> 7  
 15 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 30

Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser  
 1 5

<210> 31  
 <211> 6  
 20 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 31

Ala Gln Asn Leu Glu Leu  
 1 5

<210> 32  
 <211> 6  
 25 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 32

Ser His Tyr Tyr Trp Thr  
 1 5

<210> 33  
 <211> 16  
 35 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 33

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

<210> 34  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

5

<400> 34

Glu Gly Pro Leu Tyr Tyr Gly Asn Pro Tyr Trp Tyr Phe Asp Val  
 1 5 10 15

<210> 35  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

10

<400> 35

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Asp Asn Tyr Leu Asn  
 1 5 10

<210> 36  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

15

<400> 36

Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser  
 1 5

<210> 37  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

20

<400> 37

Gln Gln Phe Asn Thr Leu Pro  
 1 5

25

<210> 38  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 38

Ser His Tyr Tyr Trp Ser  
 1 5

30

<210> 39  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

35

<400> 39

ES 2 736 324 T3

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

<210> 40  
<211> 15  
<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 40

Glu Gly Pro Leu Tyr Tyr Gly Asn Pro Tyr Trp Tyr Phe Asp Val  
1 5 10 15

<210> 41  
<211> 11  
<212> PRT

10 <213> Homo sapiens

<400> 41

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Asp Asn Tyr Leu Asn  
1 5 10

<210> 42  
<211> 7  
<212> PRT

15 <213> Homo sapiens

<400> 42

Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser  
1 5

<210> 43  
<211> 7  
<212> PRT

20 <213> Homo sapiens

<400> 43

Gln Gln Phe Asn Thr Leu Pro  
1 5

<210> 44  
<211> 1521  
<212> DNA

25 <213> Homo sapiens

<400> 44

30

ES 2 736 324 T3

atgctgaagc ctctttgga agcagcagtg gccccacat ggccatgctc catgcccgcc 60  
cgccgcccggt gggacagaga ggctggcacg ttgcaggctc tgggagcgct ggctgtgctg 120  
tggctgggct ccgtggctct tatctgcctc ctgtggcaag tgccccgtcc tcccacctgg 180  
ggccaggtgc agcccaagga cgtgcccagg tcctgggagc atggctccag cccagcttgg 240  
gagcccctgg aagcagaggc caggcagcag agggactcct gccagcttgt ccttgtggaa 300  
agcatcccc aggacotgcc atctgcagcc ggagcccct ctgcccagcc tctgggccag 360  
gcctggctgc agctgtgga cactgcccag gagagcgtcc acgtggcttc atactactgg 420  
tcctcacag ggctgacat cggggtcaac gactcgtctt ccagctggg agaggctctt 480  
ctgcagaagc tgcagcagct gctgggcagg aacatttccc tggctgtggc caccagcagc 540  
ccgacactgg ccaggacatc caccgacctg caggttctgg ctgcccaggg tgcccatgta 600  
cgacaggtgc ccatggggcg gctcaccagg ggtgttttgc actccaaatt ctgggttgtg 660  
gatggacggc acatatacat ggcagtgcc aacatggact ggcggtctct gacgcaggtg 720  
aaggagcttg gcgctgcoat ctataactgc agccacctgg cccaagacct ggagaagacc 780  
ttccagacct actgggtact gggggtgccc aaggctgtcc tccccaaaac ctggcctcag 840  
aacttctcat ctcaactcaa ccgtttccag cccttccag gcctctttga tggggtgccc 900  
accactgcct acttctcagc gtgccacca gcaactctgtc cccagggccg caccggggac 960  
ctggaggcgc tgctggcggg gatggggagc gccaggagt tcactatgct ctccgtgatg 1020  
gagtatttcc ccaccacggc cttcagccac cccccgaggt actggccggg gctggacaac 1080  
gcgctgcggg cggcagcctt cggcaagggc gtgcgcgtgc gcctgctggt cggctgcgga 1140  
ctcaaacagg accccaccat gttcccctac ctgcggtccc tgcaggcgtc cagcaacccc 1200  
gcggoacaacg tctctgtgga cgtgaaagtc ttcactgtgc cgggtgggaa coattccaac 1260  
atcccattca gcagggtgaa ccacagcaag ttcactgtca cggagaaggc agcctacata 1320  
ggcacctcca actggtcggg ggattacttc agcagcacgg cgggggtggg cttggtggtc 1380  
accagagcc ctggcgcgca gcccggggg gccacgggtgc aggagcagct gggcagctc 1440  
tttgagcggg actggagtgc gcgctacgcc gtggcctgg acggacaggc tccgggccag 1500  
gactgcgttt ggcaggctg a 1521

<210> 45  
<211> 18  
<212> ADN  
5 <213> Artificial

<220>  
<223> cebador directo

<400> 45  
atggactggc ggtctctg 18

10 <210> 46  
<211> 20

# ES 2 736 324 T3

<212> ADN  
 <213> Artificial  
  
 <220>  
 <223> cebador inverso  
  
 5 <400> 46  
 tggaaggctct tctccaggtc 20  
  
 <210> 47  
 <211> 19  
 <212> ADN  
 10 <213> Artificial  
  
 <220>  
 <223> cebador directo  
  
 <400> 47  
 agccacatcg ctgagacac 19  
  
 15 <210> 48  
 <211> 19  
 <212> ADN  
 <213> Artificial  
  
 <220>  
 20 <223> cebador inverso  
  
 <400> 48  
 gcccaatagc accaaatcc 19  
  
 <210> 49  
 <211> 18  
 25 <212> ADN  
 <213> Artificial  
  
 <220>  
 <223> cebador directo  
  
 <400> 49  
 30 atggactggc ggtctctg 18  
  
 <210> 50  
 <211> 20  
 <212> ADN  
 <213> Artificial  
  
 35 <220>  
 <223> cebador inverso  
  
 <400> 50  
 tggaaggctct tctccaggtc 20  
  
 <210> 51  
 <211> 19  
 <212> ADN  
 <213> Artificial  
  
 <220>  
 <223> cebador directo  
  
 45 <400> 51  
 agccacatcg ctgagacac 19  
  
 <210> 52  
 <211> 19  
 <212> ADN  
 50 <213> Artificial

# ES 2 736 324 T3

<220>  
<223> cebador inverso

<400> 52  
gcccaatagc accaaatcc 19

5 <210> 53  
<211> 30  
<212> ADN  
<213> Artificial

<220>  
10 <223> cebador directo

<400> 53  
tttgaattcg cggccacat gctgaagcct 30

15 <210> 54  
<211> 34  
<212> ADN  
<213> Artificial

<220>  
<223> cebador inverso

20 <400> 54  
aaagcggccg ctcagccctg ccaaacgcag tcct 34

<210> 55  
<211> 1473  
<212> ADN  
<213> Homo sapiens

25 <220>  
<221> gen  
<222> (1).. (1473)

<400> 55



ES 2 736 324 T3

atgaagccta aactgatgta ccaggagctg aaggtgcctg cagaggagcc cgccaatgag 60  
 ctgcccata atgagattga ggctggaag gctgcggaaa agaaagccc ctgggtcctg 120  
 ctggctctca ttctggcggg tgtgggcttc ggagccctga tgactcagct gtttctatgg 180  
 gaatacggcg acttgcattc ctttgggccc aaccagcgc cagccccctg ctatgaccct 240  
 tgogaagcag tgctgggtga aagcattcct gagggcctgg acttcccca tgctccacg 300  
 gggaaccctt ccaccagcca ggctggctg ggctgctcg ccggtgcga cagcagcctg 360  
 gacatgcctt ctttctactg gaccctcacc aacaatgaca cccacaagca ggagccctct 420  
 gccagcagg gtgaggaggt cctccggcag ctgcagacc tggcaccaaa gggcgtgac 480  
 gtccgcatcg ctgtgagcaa gccagcggg cccagccac aggcggacct gcaggctctg 540  
 ctgcagagcg gtgccaggt ccgcatggtg gacatgcaga agctgaccca tggcgtcctg 600  
 cataccaagt tctgggtggt ggaccagacc caattctacc tgggcagtgc caacatggac 660  
 tggcgttac tgaccaggt caaggagctg ggctggtca tgtacaactg cagctgcctg 720  
 gctcagagacc tgaccaagat cttgaggcc tactggttc tggccaggc aggcagctcc 780  
 atcccatcaa cttggccccg gttctatgac acccgtaca accaagagac accaatggag 840  
 atctgcctca atggaacccc tgctctggcc taactggcga gtgcgcccc acccctgtgt 900  
 ccaagtggcc gcaactcaga cctgaaggct ctactcaacg tgggtgacaa tgcccgagt 960  
 ttcatctacg tcgctgtcat gaactacctg cccactctgg agttctcca cctcaccagg 1020  
 ttctggcctg ccattgacga tgggctgagg cgggccacct acgagcgtgg cgtcaagggtg 1080  
 cgctgctca tcagctgctg gggacaactg gagcatcca tgcgggcctt cctgctctct 1140  
 ctggctgccc tgcgtgacaa ccataccac tctgacatcc aggtgaaact ctttgtggtc 1200  
 cccgoggatg aggccaggc tcgaatocca tatgocctg tcaaccaca caagtacatg 1260  
 gtgactgaac ggcaccta catcgaacc tccaactggt ctggcaacta cttcaaggag 1320  
  
 acggcgggca cctcgtgct ggtgacgag aatgggagg ggcgctgcg gagccagctg 1380  
 gaggccattt tctgaggga ctgggactcc cttacagcc atgacctga cacctcagct 1440  
 gacagcgtgg gcaacgctg ccgctgctc tga 1473

- 5 <210> 56
- <211> 1338
- <212> ADN
- <213> Homo sapiens
- <220>
- <221> gen
- 10 <222> (1)..(1338)
- <400> 56

ES 2 736 324 T3

atgggagagg atgaggatgg actctcagaa aaaaattgcc aaaataaatg tcgaattgcc 60  
ctgggtgaaa atattcctga aggccttaac tattcagaaa atgcaccatt tcacttatca 120  
cttttccaag gctggatgaa tttactcaac atggccaaaa agtctgttga catagtgtct 180  
tccattggg atctcaacca cactcatcca tcagcatgtc aggtcaacg tctttttgaa 240  
aagttgctcc agctgacttc gcaaaatatt gaaatcaagc tagtgagtga tgtaacagct 300  
gattcaaagg tattagaagc cttgaaatta aaggagccg aggtgacgta catgaacatg 360  
accgottaca acaaggccg gctgcagtcc tccttctgga tctggacaa acagcacgtg 420  
tatatcggca gtgccggtt ggactggcaa tccctgggac agatgaaaga actcgggtgc 480  
atcttctaca actgcagtgc cctggctcta gatttcaaaa ggatatttgc tctatatagt 540  
tcattaaat tcaaaagcag agtgcctcaa acctggtcca aaagactcta tggagtotat 600  
gacaatgaaa agaaattgca acttcagttg aatgaaacca aatctcaagc atttगतog 660  
aattctcaa aactctttg ccctaaaaac agaagtttg acatagatgc catctacagt 720  
gtgatagatg atgccaagca gtatgtgtac atcgctgtca tggactacct gcctatctcc 780  
agcacaagca ccaaaaggac ttactggcca gacttggatg caaaaataag agaagcatta 840  
gttttacgaa gcgtagagt tcgactcctt ttaagcttct ggaaggaaac tgatcccctt 900  
acgtttaact ttatttcate tcttaaagcg atttgcactg aaatagccaa ctgcagtttg 960  
aaagttaaat tttttgatct gaaagagag aatgcttgtg ctacaaaaga acaaaagaat 1020  
cacaccttc ctaggttaa tcgcaacaag tacatggtga cagatggagc agcttatatt 1080  
ggaaattttg attgggtagg gaatgatttc actcagaatg ctggcacggg ccttgttato 1140  
aaccaggcag atgtgaggaa caacagaagc atcattaagc aacttaaaga tgtgtttgaa 1200

agggactggt attcacogta tgccaaaacc ttacagccaa ccaaacagcc gaactgctca 1260  
agcctgttca aactcaaacc cctctccaac aaaactgcc cagacgacac aggcggaaa 1320  
gatccccgga acgtatga 1338

5 <210> 57  
<211> 39  
<212> ADN  
<213> Artificial

<220>  
<223> cebador directo

10 <400> 57  
ttaaagcttg ccgccacat gaagcctaaa ctgatgtac 39

<210> 58  
<211> 57  
<212> ADN  
<213> Artificial

15 <220>  
<223> cebador inverso

ES 2 736 324 T3

<400> 58  
 ttgaattct cacttatcgt cgatcctt gtaatcgagc aggcggcagg cgttgcc 57  
  
 <210> 59  
 <211> 39  
 5 <212> ADN  
 <213> Artificial  
  
 <220>  
 <223> cebador directo  
  
 <400> 59  
 10 tttaagctg ccgccacat gggagaggat gaggatgga 39  
  
 <210> 60  
 <211> 57  
 <212> ADN  
 <213> Artificial  
  
 15 <220>  
 <223> cebador inverso  
  
 <400> 60  
 ttgaattct cacttatcgt cgatcctt gtaatctacg ttccgggat cctttcc 57  
  
 <210> 61  
 20 <211> 26  
 <212> ADN  
 <213> Artificial  
  
 <220>  
 <223> cebador directo  
  
 <400> 61  
 25 agatgctgaa gcctctcgg agagcg 26  
  
 <210> 62  
 <211> 25  
 <212> ADN  
 30 <213> Artificial  
  
 <220>  
 <223> cebador inverso  
  
 <400> 62  
 tcagccctgc caaacgcagt cctgg 25  
  
 <210> 63  
 <211> 1521  
 <212> ADN  
 <213> Macaca fascicularis  
  
 <220>  
 40 <221> gen  
 <222> (1).. (1521)  
  
 <400> 63

ES 2 736 324 T3

atgctgaagc ctcttcggag agcggcagtg acccccatgt ggccgtgctc catgctgcc 60  
 gcgcgcctgt gggacagaga ggctggcacg ttgcaggtcc tgggagtgtc ggctatgctg 120  
 tggctgggct ccatggctct tacctacctc ctgtggcaag tgcgcgtcc tcccacctgg 180  
 ggccaggtgc agcccaagga cgtgccagg toctgggggc atggttcag cccagctctg 240  
 gagcccctgg aagcggaggt caggaagcag agggactcct gccagottgt cttgtggaa 300  
 agcatcccc aggacctgcc atttcagcc ggccagcctct ccgcccagcc tctgggccag 360  
 gcctggctgc agctgctgga cactgccag gagagcgtcc acgtggcttc atactactgg 420  
 tcctcacag ggccgacat tgggtcaac gactcatctt cccagctggg agaggccctt 480  
 ctgcagaagc tgcagcagct gctgggcagg aacatttcct tggctgtggc caccagcagt 540  
 ccaacactgg ccaggaagtc caccgacctg caggtcctgg ctgccgagg tcccaggta 600  
 cgacgggtgc ccatggggcg gctcaccagg ggcgttttgc actccaaatt ctgggttg 660  
 gatggacggc acatatacat gggcagtgcc aacatggact ggcggtcct gacgcaggtg 720  
 aaggagcttg gcgctgtcat ctataactgc agccacctgg cccaagacct ggagaagacc 780  
  
 ttccagacct actgggtgct gggggtgcc aaggctgtcc tccc aaaac ctggcctcag 840  
 aacttctcat ctacatcaa ccgtttccag cccttcagg gcctcttga tggggtgcc 900  
 accactgcct acttctcagc atgccacc gcactctgtc cccagggccg caccctgac 960  
 ctggaggcgc tgttggcgt gatggggagc gccaggagt tcatctatgc ctocgtgat 1020  
 gagtatttc ctaccaocg cttcagccac cccgcagg actggccgt gctggacaac 1080  
 gcgctgcggc cggcagcct cagcaagggt gtgcgctgc gcctgtggt cagctgcgga 1140  
 ctcaacacgg accccacct gttcccctat ctgcggtccc tgcaggcgt cagcaacccc 1200  
 gggccaacg tctctgtgga cgtgaaagtc ttcctcgtgc cgggtgggaa tcattccaac 1260  
 atcccgttca gcagggtgaa ccacagcaag ttcattgtca cggagaaggc agcctacata 1320  
 ggcacctcca actggtcgga ggattacttc agcagcacga cgggggtggg cctggtggtc 1380  
 acccagagcc ccggcgcgca gcccgcggg gccacggtac aggagcagct gcggcagctc 1440  
 tttgagcggg actggagttc gcgtacgcc gtcggcctgg acggacaggc tccgggccag 1500  
 gactgcgttt ggcagggtg a 1521

5 <210> 64  
 <211> 36  
 <212> ADN  
 <213> Artificial

<220>  
 <223> cebador

10 <400> 64  
 ccaggaggt gggagaggct ctctcagta tgggtg 36

<210> 65  
 <211> 32  
 <212> ADN  
 <213> Artificial  
 5 <220>  
 <223> cebador  
 <400> 65  
 ggctcagga aatagccctt gaccagcat cc 32  
 <210> 66  
 10 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Artificial  
 <220>  
 <223> cebador  
 15 <400> 66  
 tccagagttc caggtcactg tcac 24  
 <210> 67  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 20 <213> Artificial  
 <220>  
 <223> cebador  
 <400> 67  
 aggggccagt ggatagacag atgg 24  
 25 <210> 68  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Artificial  
 <220>  
 30 <223> cebador  
 <400> 68  
 tccagagttc caagtcacag tcac 24  
 <210> 69  
 <211> 24  
 35 <212> ADN  
 <213> Artificial  
 <220>  
 <223> cebador  
 <400> 69  
 40 aggggccagt ggatagactg atgg 24  
 <210> 70  
 <211> 36  
 <212> ADN  
 <213> Artificial  
 45 <220>  
 <223> cebador ancla  
 <220>  
 <221> característica\_misc  
 <222> (24).. (25)  
 50 <223> n es desoxiisosina.  
 <220>

ES 2 736 324 T3

<221> característica\_misc  
 <222> (29).. (30)  
 <223> n es desoxiisosina.  
  
 <220>  
 5 <221> característica\_misc  
 <222> (34).. (35)  
 <223> n es desoxiisosina.  
  
 <400> 70  
 ggccacgcgt cgactagtac gggnnngggnn gggngg 36  
  
 10 <210> 71  
 <211> 20  
 <212> ADN  
 <213> Artificial  
  
 <220>  
 15 <223> cebador AUAP  
  
 <400> 71  
 ggccacgcgt cgactagtac 20  
  
 <210> 72  
 <211> 31  
 20 <212> ADN  
 <213> Artificial  
  
 <220>  
 <223> cebador  
  
 <400> 72  
 25 cactactcc tgtgaagct cttgacgatg g 31  
  
 <210> 73  
 <211> 23  
 <212> ADN  
 <213> Artificial  
  
 30 <220>  
 <223> cebador  
  
 <400> 73  
 gtgagtggcc tcacaggtat agc 23  
  
 <210> 74  
 35 <211> 504  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus  
  
 <400> 74  
 atgagatcac agttctctat acagttactg agcacacaga acctcacctt gggatggagc 60  
 tgtatcatcc tcttcttggt agcaacagct acaggtgtcc actcccaggt ccaactgcag 120  
  
 40

ES 2 736 324 T3

cagcctgggg ctgaactggt gaagcctggg acttcagtga aaatgtcotg caaggcttct 180  
 ggctacacct tcaccagcta ctggatgcac tgggtgaagc agaggccggg acaaggcctt 240  
 gaggtgattg gagatattta tcttggtagt gatagtacta actacaatga gaagttcaag 300  
 agcaaggcca cactgactgt agacacatcc tccagcacag cotacatgca actcagcagc 360  
 ctgacatctg aggactctgc ggtctattac tgtgcaagag gaggggtggt ggatgctatg 420  
 gactactggg gtcaaggaac ctcagtcacc gtctcctcag ccaaacaac acccccatca 480  
 gtctatccac tggcccctaa gggc 504

<210> 75

<211> 168

<212> PRT

5 <213> Mus musculus

<400> 75

Met Arg Ser Gln Phe Ser Ile Gln Leu Leu Ser Thr Gln Asn Leu Thr  
 1 5 10 15

Leu Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly  
 20 25 30

Val His Ser Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys  
 35 40 45

Pro Gly Thr Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe  
 50 55 60

Thr Ser Tyr Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu  
 65 70 75 80

Glu Trp Ile Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Ser Asp Ser Thr Asn Tyr Asn  
 85 90 95

Glu Lys Phe Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser  
 100 105 110

Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val  
 115 120 125

Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Gly Trp Leu Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly  
 130 135 140

ES 2 736 324 T3

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser  
 145 150 155 160

Val Tyr Pro Leu Ala Pro Lys Gly  
 165

<210> 76  
 <211> 437  
 <212> ADN  
 5 <213> Mus musculus

<400> 76  
 atggaatgta actggatact tccttttatt ctgtcggtaa tttcaggggt ctctcagag 60  
 gttcagctcc agcagtctgg gactgtgctg tcaaggcctg gggcttccgt gacgatgtcc 120  
 tgcaaggctt ctggcgacag ctttaccacc tactggatgc actgggtaaa acagaggcct 180  
 ggacagggtc tagaatggat tgggtctatc tatcctggaa atagtgaaac tagctacaac 240  
 cagaagtta agggcaaggc caaactgact gcagtcacat ccgccagcac tgctatatg 300  
 gagttcacta gcctgacaaa tgaggactct gcggtctatt actgtaocggg gggttattcc 360  
 gactttgact actggggcca aggcaccact ctacagtct cctcagccaa aacgacaccc 420  
 ccctctgtct atccact 437

<210> 77  
 <211> 145  
 10 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 77  
 Met Glu Cys Asn Trp Ile Leu Pro Phe Ile Leu Ser Val Ile Ser Gly  
 1 5 10 15  
 Val Ser Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Thr Val Leu Ser Arg  
 20 25 30  
 Pro Gly Ala Ser Val Thr Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Asp Ser Phe  
 35 40 45  
 Thr Thr Tyr Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu  
 50 55 60  
 Glu Trp Ile Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Ser Glu Thr Ser Tyr Asn  
 65 70 75 80



ES 2 736 324 T3

Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Lys Leu Thr Ala Val Thr Ser Ala Ser  
85 90 95

Thr Ala Tyr Met Glu Phe Thr Ser Leu Thr Asn Glu Asp Ser Ala Val  
100 105 110

Tyr Tyr Cys Thr Gly Gly Tyr Ser Asp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly  
115 120 125

Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr  
130 135 140

Pro  
145

<210> 78  
<211> 475  
<212> ADN  
5 <213> Mus musculus

<400> 78  
atgggatgga gctggatctt tctcttctc ctgtcaggaa ctgcaggcgt ccaacttgag 60  
gtccagcttc agcagtcagg acctgaactg gtgaaacctg gggcctcagt gaagatatcc 120  
tgcaaggctt ctggatacac attcaactgac tacaacttgc actgggtgaa gcagagccat 180  
ggaaagagcc ttgagtggat tggatatatt tctccttaca atggtaatac tggctacaac 240  
cagaatttca agaggaaggc cacattgact gtagacaatt cctccggcac agtotacatg 300  
gagctccgca goctgacatc tgaggactct gcagcttatt actgtgcaag aggagggatc 360  
tatgatgatt actacgacta tgctatogac tattggggtc aaggaacctc agtcaccgtc 420  
tcctcagcca aaacaacacc cccatcagtc tatccactgg cccctaaggc cgaat 475

<210> 79  
<211> 158  
10 <212> PRT  
<213> Mus musculus

<400> 79  
Met Gly Trp Ser Trp Ile Phe Leu Phe Leu Leu Ser Gly Thr Ala Gly  
1 5 10 15

Val His Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys  
20 25 30

ES 2 736 324 T3

Pro Gly Ala Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe  
 35 40 45

Thr Asp Tyr Asn Leu His Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu  
 50 55 60

Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Tyr Asn Gly Asn Thr Gly Tyr Asn  
 65 70 75 80

Gln Lys Phe Lys Arg Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Asn Ser Ser Gly  
 85 90 95

Thr Val Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val  
 100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Gly Ile Tyr Asp Asp Tyr Tyr Asp Tyr Ala  
 115 120 125

Ile Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Lys  
 130 135 140

Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Lys Gly Glu  
 145 150 155

<210> 80  
 <211> 470  
 <212> ADN  
 5 <213> Mus musculus

<400> 80  
 atgggatgga gctggatcctt tctcttctc ctgtcaggaa ctgcaggcgt ccaactctgag 60  
 gtccagcttc agcagtcagg acctgaactg gtgaaacctg gggcctcagt gaagatatcc 120  
 tgcaaggctt ctggatacac attcactgac tacaacttgc actgggtgaa gcagagccat 180  
 ggaaagagcc ttgagtggat tggatatatt tatccttaca atggtaatac tggctacaac 240  
 cagaagtcca agaggaaggc cacattgact gtagacaatt cctccggcac agtctacatg 300  
 gagctccgca gcctgacatc tgaggactct gcagtctatt actgtgcaag aggagggatc 360  
 tatgatgatt actacgacta tgotatcgac tattggggtc aaggaacctc agtcaccgtc 420  
 tcctcagcca aaacaacacc cccatcagtc tatccaactgg ccctaaggg 470

<210> 81  
 <211> 156  
 10 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 81

ES 2 736 324 T3

Met Gly Trp Ser Trp Ile Phe Leu Phe Leu Leu Ser Gly Thr Ala Gly  
 1 5 10 15  
 Val His Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys  
 20 25 30  
 Pro Gly Ala Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe  
 35 40 45  
 Thr Asp Tyr Asn Leu His Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu  
 50 55 60  
 Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Tyr Asn Gly Asn Thr Gly Tyr Asn  
 65 70 75 80  
 Gln Lys Phe Lys Arg Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Asn Ser Ser Gly  
 85 90 95  
 Thr Val Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val  
 100 105 110  
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Gly Ile Tyr Asp Asp Tyr Tyr Asp Tyr Ala  
 115 120 125  
 Ile Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Lys  
 130 135 140  
 Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Lys  
 145 150 155

<210> 82  
 <211> 462  
 <212> ADN  
 5 <213> Mus musculus

<400> 82  
 atgggatgga gctatatcat cctctttttg gtagcaacag caacaggggt cactcccag 60  
 gtccaactgc agcagtcggg ggctgaactg gtagaacctg gggcttcagt gaagttgtcc 120  
 tgcaaggcct ctggctacac cttcaccagc tactattttgt actgggtgag gcagaggcct 180  
 ggacaaggcc ttgagtggat tggactgatt aatcctacca atagtgatc tatcttcaat 240  
 gagaagttca agagcaaggc cacactgact gtagacaaat cctocagcac agcatacatg 300  
 caactcagca gcctgacatc tgaggactct gcggtctatt actgtacacg agagggggga 360  
 tatggttacg gcccgtttgc ttactggggc caagggactc tggctactgt ctctgcagcc 420  
 aaaacaacac ccccatcagt ctatccaactg gccctaagg gc 462

10 <210> 83  
 <211> 154

ES 2 736 324 T3

<212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 83

Met Gly Trp Ser Tyr Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly  
 1 5 10 15

Val His Ser Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Lys  
 20 25 30

Pro Gly Ala Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe  
 35 40 45

Thr Ser Tyr Tyr Leu Tyr Trp Val Arg Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu  
 50 55 60

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

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

Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val  
 100 105 110

Tyr Tyr Cys Thr Arg Glu Gly Gly Tyr Gly Tyr Gly Pro Phe Ala Tyr  
 115 120 125

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Lys Thr Thr Pro  
 130 135 140

Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Lys Gly  
 145 150

5 <210> 84  
 <211> 450  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus  
 <400> 84

ES 2 736 324 T3

atgaacttcg ggctcagctt gattttcctt gccctcattt taaaagggtg ccagtgtgag 60  
 gtgcagctgg tggagtctgg gggagactta gtgaggcctg gagggtcctt gaaactotcc 120  
 tgtgcagcct ctggattcag tttcagtagc tatggcatgt cttggtttcc ccagactcca 180  
 gacaagaggc tggagtgggt ogcaaccatt agtagtggtg gtagttacat ctactatcca 240  
 gaaagtgtga aggggcgatt caccatctcc agagacaatg ccaggaacat cctgtacctg 300  
 caaatgagca gtctgaagtc tgaggacaca gccatgtatt attgtgtaag actctacggt 360  
 ggtaggagag gctatggttt ggactactgg ggtaaggaa cctcagtcac cgtctcctca 420  
 gccaaaacaa cagccccatc ggtctatcca 450

<210> 85  
 <211> 150  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

5

<400> 85

Met Asn Phe Gly Leu Ser Leu Ile Phe Leu Ala Leu Ile Leu Lys Gly  
 1 5 10 15

Val Gln Cys Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Arg  
 20 25 30

Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe  
 35 40 45

Ser Ser Tyr Gly Met Ser Trp Phe Arg Gln Thr Pro Asp Lys Arg Leu  
 50 55 60

Glu Trp Val Ala Thr Ile Ser Ser Gly Gly Ser Tyr Ile Tyr Tyr Pro  
 65 70 75 80

Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn  
 85 90 95

Ile Leu Tyr Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met  
 100 105 110

Tyr Tyr Cys Val Arg Leu Tyr Gly Gly Arg Arg Gly Tyr Gly Leu Asp  
 115 120 125

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr  
 130 135 140

Ala Pro Ser Val Tyr Pro  
 145 150

ES 2 736 324 T3

<210> 86  
 <211> 450  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

5 <400> 86  
 atgaacttcg ggctcagctt gattttcctt gccctcattt taaaagggtg ccagtgtgag 60  
 gtgcagctgg tggagtctgg gggagactta gtgaggcctg gagggtccct gaaactctcc 120  
 tgtgcagcct ctggattcag tttcagtagc tatggcatgt cttggtttcg ccagactcca 180  
 gacaagaggc tggagtgggt cgcaaccatt agtagtggtg gtagttacat ctactatcca 240  
 gaaagtgtga aggggcgatt caccatctcc agagacaatg ccaggaacat cctgtacctg 300  
 caaatgagca gtotgaagtc tgaggacaca gccatgtatt attgtgtaag actctacggg 360  
 ggtaggagag gctatggttt ggactactgg ggtaaggaa cctcagtcac cgtctctcca 420  
 gccaaaacaa cacccccatc agtctatcca 450

<210> 87  
 <211> 150  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

10 <400> 87  
 Met Asn Phe Gly Leu Ser Leu Ile Phe Leu Ala Leu Ile Leu Lys Gly  
 1 5 10 15  
 Val Gln Cys Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Arg  
 20 25 30  
 Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe  
 35 40 45  
 Ser Ser Tyr Gly Met Ser Trp Phe Arg Gln Thr Pro Asp Lys Arg Leu  
 50 55 60  
 Glu Trp Val Ala Thr Ile Ser Ser Gly Gly Ser Tyr Ile Tyr Tyr Pro  
 65 70 75 80

ES 2 736 324 T3

Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn  
 85 90 95

Ile Leu Tyr Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met  
 100 105 110

Tyr Tyr Cys Val Arg Leu Tyr Gly Gly Arg Arg Gly Tyr Gly Leu Asp  
 115 120 125

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr  
 130 135 140

Pro Pro Ser Val Tyr Pro  
 145 150

<210> 88  
 <211> 472  
 <212> ADN  
 5 <213> Mus musculus

<400> 88  
 atgaaagtgt tgagtctggtt gtacctgttg acagccattc ctggtatcct gtctgatgta 60  
 cagcttcagg agtcaggacc tggcctcgtg aaaccttctc aatctctgtc tctcacctgc 120  
 totgtcactg gctaotccat caccagtcac tattactgga cctggatccg gcagtttcca 180  
 ggaacaacaac tggaatggat gggctacata agctacgacg gtagcaataa ctacaacca 240  
 tctctcaaaa atcgaatctc catcactcgt gacacatota agaaccagtt tttctgaag 300  
 ttgaattctg tgactactga ggacacagct acatataact gtgcaagaga gggcccgcctc 360  
 tactatggta acccctactg gtatttcgat gtctggggcg cagggaccac ggtcacctgc 420  
 tctcagcca aaacaacacc cccatcagtc tatcactgg ccctaaggg cg 472

<210> 89  
 <211> 157  
 10 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 89  
 Met Lys Val Leu Ser Leu Leu Tyr Leu Leu Thr Ala Ile Pro Gly Ile  
 1 5 10 15

Leu Ser Asp Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro  
 20 25 30

ES 2 736 324 T3

Ser Gln Ser Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr  
 35 40 45

Ser His Tyr Tyr Trp Thr Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Lys Leu  
 50 55 60

Glu Trp Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Asn Tyr Asn Pro  
 65 70 75 80

Ser Leu Lys Asn Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln  
 85 90 95

Phe Phe Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr  
 100 105 110

Asn Cys Ala Arg Glu Gly Pro Leu Tyr Tyr Gly Asn Pro Tyr Trp Tyr  
 115 120 125

Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Lys  
 130 135 140

Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Lys Gly  
 145 150 155

<210> 90  
 <211> 471  
 <212> ADN  
 5 <213> Mus musculus

<400> 90  
 atgaaagtgt tgagtctggt gtacctgttg acagccattc ctggtatcct gtctgatgta 60  
 cagcttcagg agtcaggacc tggcctcgtg aaaccttctc agtctctgtc tctcactgc 120  
 totgtcaact gctactccat ctccagtcac tattactgga gttggatccg gcagtttcca 180  
 ggaaacagac tggaatggat gggctacata agctacgac gtagcaataa ctacaacca 240  
 totctcaaaa atcgaatctc catcactcgt gacacatcta agaaccagtt tttctgaag 300  
 ttgaattctg tgactactga ggacacagct acatataact gtgcaagaga gggcccgctc 360  
 tactatggta acccctactg gtatttcgat gtctggggcg cagggaccac ggtcaccgtc 420  
 tctcagcca aaacaacacc cccatcagtc tatccactgg ccctaaggg c 471

<210> 91  
 <211> 157  
 10 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 91



ES 2 736 324 T3

Met Lys Val Leu Ser Leu Leu Tyr Leu Leu Thr Ala Ile Pro Gly Ile  
1 5 10 15

Leu Ser Asp Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro  
20 25 30

Ser Gln Ser Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Thr Gly Tyr Ser Ile Ser  
35 40 45

Ser His Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Arg Leu  
50 55 60

Glu Trp Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Asn Tyr Asn Pro  
65 70 75 80

Ser Leu Lys Asn Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln  
85 90 95

Phe Phe Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr  
100 105 110

Asn Cys Ala Arg Glu Gly Pro Leu Tyr Tyr Gly Asn Pro Tyr Trp Tyr  
115 120 125

Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Lys  
130 135 140

Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Lys Gly  
145 150 155

- <210> 92
- <211> 470
- <212> ADN
- 5 <213> Mus musculus

<400> 92  
atgaaagtgt tgagtctggt gtacctgttg acagccattc ctggtatcct gctcgtatgta 60  
cagcttcagg agtcaggacc tggcctcgtg aaacctcttc agtctctgtc tctcacctgc 120  
tctgtcactg gctactocat ctccagtcat tattactgga gttggatccg gcagtttcca 180

ggaaacagac tggaatggat gggctacata agctacgacg gtagcaataa ctacaacca 240  
tctctcaaaa atcgaatctc catcactcgt gacacatcta agaaccagtt tttcctgaag 300  
ttgaattctg tgactactga ggacacagct acatataact gtgcaagaga gggccogctc 360  
tactatggta acccctactg gtatttcgat gtctggggcg cagggaccac ggtcaccgtc 420  
tcctcagcca aaacgacacc cccatctgtc tatcactgg ccctaaggg 470

ES 2 736 324 T3

<210> 93  
 <211> 156  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

5 <400> 93

Met Lys Val Leu Ser Leu Leu Tyr Leu Leu Thr Ala Ile Pro Gly Ile  
 1 5 10 15  
 Leu Ser Asp Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro  
 20 25 30  
 Ser Gln Ser Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Thr Gly Tyr Ser Ile Ser  
 35 40 45  
 Ser His Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Arg Leu  
 50 55 60  
 Glu Trp Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Asn Tyr Asn Pro  
 65 70 75 80  
 Ser Leu Lys Asn Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln  
 85 90 95  
 Phe Phe Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr  
 100 105 110  
 Asn Cys Ala Arg Glu Gly Pro Leu Tyr Tyr Gly Asn Pro Tyr Trp Tyr  
 115 120 125  
 Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Lys  
 130 135 140  
 Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Lys  
 145 150 155

<210> 94  
 <211> 421  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

10

<400> 94

ES 2 736 324 T3

atgatgtcct ctgctcagtt ccttggctct ctgttgctct gttttcaagg taccagatgt 60  
 gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctotgggaga cagagtcacc 120  
 atcagttgca gggcaagtca ggacattagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca 180  
 gatggaactg ttaactcct gatctactac acatcaagat tacactcagg agtcccatca 240  
 aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccattagcaa cctggagcaa 300  
 gaagatattg ccacttactt ttgccaacag ggtaatacgc ttcogtggac gttcgggtgga 360  
 ggcaccaagc tggaatcaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat caagggcgaa 420  
 t 421

<210> 95  
 <211> 140  
 <212> PRT  
 5 <213> Mus musculus

<400> 95  
 Met Met Ser Ser Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Leu Leu Cys Phe Gln  
 1 5 10 15  
 Gly Thr Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser  
 20 25 30  
 Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp  
 35 40 45  
 Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val  
 50 55 60  
 Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser  
 65 70 75 80  
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser  
 85 90 95  
 Asn Leu Glu Gln Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn  
 100 105 110  
 Thr Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg  
 115 120 125  
 Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Lys Gly Glu  
 130 135 140

10 <210> 96  
 <211> 459  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

ES 2 736 324 T3

<400> 96  
 atgatgtcc ttgctcagtt tcttgcatc ttgttgcttt ggtttccagg tgcaggatgt 60  
 gacatcctga tgaccaatc tccatcctcc atgtctgtat ctctgggaga cacagtcagc 120  
 atcacttgcc atgcaagtca gggcattaga agtaatatag ggtggttgca gcagaaacca 180  
 gggaaatcat ttaagggcct gatctttcat ggaaccaact tggaagatgg agttccatca 240  
 aggttcagtg gcagaggatc tggagcagat tattctctca ccatcaacag cctggaatct 300  
 gaagattttg cagactatta ctgtgtacag tatgttcagt ttctccaac gttoggctcg 360  
 gggacaaagt tggaaataag acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat ctcccacca 420  
 tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtg 459

<210> 97  
 <211> 153  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

5

<400> 97  
 Met Met Val Leu Ala Gln Phe Leu Ala Phe Leu Leu Leu Trp Phe Pro  
 1 5 10 15  
 Gly Ala Gly Cys Asp Ile Leu Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser  
 20 25 30  
 Val Ser Leu Gly Asp Thr Val Ser Ile Thr Cys His Ala Ser Gln Gly  
 35 40 45  
 Ile Arg Ser Asn Ile Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe  
 50 55 60  
 Lys Gly Leu Ile Phe His Gly Thr Asn Leu Glu Asp Gly Val Pro Ser  
 65 70 75 80

ES 2 736 324 T3

Arg Phe Ser Gly Arg Gly Ser Gly Ala Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Asn  
 85 90 95

Ser Leu Glu Ser Glu Asp Phe Ala Asp Tyr Tyr Cys Val Gln Tyr Val  
 100 105 110

Gln Phe Pro Pro Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Arg Arg  
 115 120 125

Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln  
 130 135 140

Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val  
 145 150

<210> 98  
 <211> 467  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

5

<400> 98  
 atgagtgtgc ccactcaggt cctggggttg ctgctgctgt ggcttacaga tgccagatgt 60  
 gacatccaga tgactcagtc tccagcctcc ctatctgtat ctgtgggaga aactgtcgcc 120  
 atcacatgtc gagcaagtga gaatatttac agtcatatag catggtatca gcagaaagag 180  
 ggaaaaatctc ctcagcgcct ggtctatggt gcaacaaact tagcacatgg tgtgccatca 240  
 aggttcagtg gcagtggatc aggcacacag tattccctca agatcaacag ccttcagtct 300  
 gaagattttg ggagttatta ctgtcaacat ttttggggta ctccgtggac gttcgggtgga 360  
 ggcaccaagc tggaaatcaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca 420  
 tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtctgt gcttctt 467

<210> 99  
 <211> 155  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

10

<400> 99  
 Met Ser Val Pro Thr Gln Val Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Thr  
 1 5 10 15  
 Asp Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser  
 20 25 30

ES 2 736 324 T3

Val Ser Val Gly Glu Thr Val Ala Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn  
 35 40 45

Ile Tyr Ser His Ile Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Glu Gly Lys Ser Pro  
 50 55 60

Gln Arg Leu Val Tyr Gly Ala Thr Asn Leu Ala His Gly Val Pro Ser  
 65 70 75 80

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Leu Lys Ile Asn  
 85 90 95

Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe Gly Ser Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp  
 100 105 110

Gly Thr Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg  
 115 120 125

Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln  
 130 135 140

Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe  
 145 150 155

<210> 100  
 <211> 454  
 <212> ADN  
 5 <213> Mus musculus

<400> 100  
 atgagtgtgc ccaactcaggt cctgggggttg ctgctgctgt ggcttacaga tgccagatgt 60  
 gacatccaga tgactcagtc tccagcctcc ctatctgtat ctgtgggaga aactgtcgcc 120  
 atcacatgtc gagcaagtga gaatatttac agtcatatag catggtatca gcagaaagag 180  
 ggaaaatctc ctcagcgcct ggtctatggt gcaacaaact tagcacatgg tgtgccatca 240  
 aggttcagtg gcagtgatc aggcacacag tattccctca agatcaacag ccttcagtct 300  
 gaagattttg ggagttatta ctgtcaacat ttttgggta ctccgtggac gttcoggtgga 360  
 ggcaccaagc tggaaatcaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttoaccacca 420  
 tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcag 454

<210> 101  
 <211> 151  
 10 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 101

ES 2 736 324 T3

Met Ser Val Pro Thr Gln Val Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Thr  
 1 5 10 15  
 Asp Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser  
 20 25 30  
 Val Ser Val Gly Glu Thr Val Ala Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn  
 35 40 45  
 Ile Tyr Ser His Ile Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Glu Gly Lys Ser Pro  
 50 55 60  
 Gln Arg Leu Val Tyr Gly Ala Thr Asn Leu Ala His Gly Val Pro Ser  
 65 70 75 80  
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Leu Lys Ile Asn  
 85 90 95  
 Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe Gly Ser Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp  
 100 105 110  
 Gly Thr Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg  
 115 120 125  
 Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln  
 130 135 140  
 Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser  
 145 150

<210> 102  
 <211> 457  
 <212> ADN

5 <213> Mus musculus

<400> 102  
 atgaagttgc ctgtaggct gttggtgctg atgttctgga ttctgcttc cagcagtgat 60  
 gttgtgatga cccaaactcc actctccctg cctgtcagtc ttggagatca agcctccatc 120  
 tcttgacat ctagtcagac ccttgtaac agtaatggaa acacctattt acattggtac 180  
 ctgcagaagc caggccagtc tccaaagctc ctgatotaca aagtttcaa cggattttct 240  
 ggggtcccag acaggttcag tggcagtgga tcaggacag atttcacact caagatcagc 300  
 agagtggagg ctgaggatct gggagttat ttctgctctc acagtacaca tgttccattc 360  
 acgttcggct cggggacaaa gttggaata aaacgggctg atgctgcacc aactgtatcc 420  
 atcttcccac catccagtga gcagttaaca tctggag 457

10 <210> 103

ES 2 736 324 T3

<211> 152  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 103  
 Met Lys Leu Pro Val Arg Leu Leu Val Leu Met Phe Trp Ile Pro Ala  
 1 5 10 15  
 Ser Ser Ser Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val  
 20 25 30  
 Ser Leu Gly Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Thr Ser Ser Gln Thr Leu  
 35 40 45  
 Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro  
 50 55 60  
 Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser  
 65 70 75 80  
 Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr  
 85 90 95  
 Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys  
 100 105 110  
 Ser His Ser Thr His Val Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu  
 115 120 125  
 Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro  
 130 135 140  
 Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly  
 145 150

5

<210> 104  
 <211> 423  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

10 <400> 104



ES 2 736 324 T3

atgaggttct ctgctcagct tctggggctg cttgtgctct ggatccctgg atccactgcg 60  
 gaaattgtga tgacgcaggc tgcaattctcc aatccagtca ctcttggAAC atcagcttcc 120  
 atctctgca ggtctagtaa gAgctccta catagtgatg gcatcactta ttgtattgg 180  
 tatctgcaga agccaggcca gtctctcag ctcttgattt atcagatgtc caaccttgcc 240  
 tcaggagtcc cagacagggt cagtagcagt gggtcaggaa ctgatttcac actgagaatc 300  
 agcagagtgg aggctgagga tgtgggtgtt tattactgtg ctcaaatct agaactttac 360  
 acgttcggag gggggaccaa gctggaaata aaacgggctg atgctgcacc aactgtatcc 420  
 atc 423

<210> 105  
 <211> 141  
 <212> PRT  
 5 <213> Mus musculus

<400> 105  
 Met Arg Phe Ser Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Val Leu Trp Ile Pro  
 1 5 10 15  
 Gly Ser Thr Ala Glu Ile Val Met Thr Gln Ala Ala Phe Ser Asn Pro  
 20 25 30  
 Val Thr Leu Gly Thr Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser  
 35 40 45  
 Leu Leu His Ser Asp Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys  
 50 55 60  
 Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala  
 65 70 75 80  
 Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Ser Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe  
 85 90 95  
 Thr Leu Arg Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr  
 100 105 110  
 Cys Ala Gln Asn Leu Glu Leu Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu  
 115 120 125  
 Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile  
 130 135 140

10 <210> 106  
 <211> 423  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

ES 2 736 324 T3

<400> 106  
 atgaggttct ctgctcagct tctggggctg ottgtgctct ggatccctgg atccactgcg 60  
 gaaattgtga tgaccgaggc tgcatctctcc aatccagtc aatcttggaa acagcttcc 120  
 atctcctgca ggtctagtaa gagtctccta catagtgatg gcatcactta tttgtattgg 180  
 tatctgcaga agccaggcca gtctcctcag ctcttgattt atcagatgtc caaccttgcc 240  
 tcaggagtcc cagacagggt cagtagcagt gggtcaggaa ctgatttcac actgagaatc 300  
 agcagagtgg aggctgagga tgtgggtgtt tattactgtg ctcaaatct agaactttac 360  
 acgttcggag gggggaccaa gctggaaata aaacgggctg atgctgcacc aactgtatcc 420  
 atc 423

<210> 107  
 <211> 141  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

5

<400> 107  
 Met Arg Phe Ser Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Val Leu Trp Ile Pro  
 1 5 10 15  
 Gly Ser Thr Ala Glu Ile Val Met Thr Gln Ala Ala Phe Ser Asn Pro  
 20 25 30  
 Val Thr Leu Gly Thr Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser  
 35 40 45  
 Leu Leu His Ser Asp Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys  
 50 55 60  
 Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala  
 65 70 75 80  
 Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Ser Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe  
 85 90 95  
 Thr Leu Arg Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr  
 100 105 110  
 Cys Ala Gln Asn Leu Glu Leu Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu  
 115 120 125  
 Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile  
 130 135 140

10

<210> 108  
 <211> 404  
 <212> ADN

ES 2 736 324 T3

<213> Mus musculus

<400> 108

atgatgtcct ctgctcagtt ccttggcttc ctgttgctct gttttcaagg taccagatgt 60  
gatatocaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctggggga cagagtcacc 120  
atcagttgca gggcaagtoa ggacattgac aattatttaa actggtatca gcagaaacca 180  
gatggaactg ttaaactcct gatotactac acatcaagat tacaactcagg agtcccatca 240  
aggttcagtg gcagtgggto tggaacagat tattctctca ccattagcaa cctggagcaa 300  
gaagatgttg ccacttaatt ttgccagcag ttaatacgc ttctcggac gttcgggtgga 360  
ggcaccaaac tggaaatcaa acgggctgat gctgcaccaa ctgt 404

<210> 109

5

<211> 134

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 109

Met Met Ser Ser Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Leu Leu Cys Phe Gln  
1 5 10 15  
Gly Thr Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser  
20 25 30  
Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp  
35 40 45  
Ile Asp Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val  
50 55 60

10

Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser  
65 70 75 80  
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser  
85 90 95  
Asn Leu Glu Gln Glu Asp Val Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Phe Asn  
100 105 110  
Thr Leu Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg  
115 120 125  
Ala Asp Ala Ala Pro Thr  
130

<210> 110

<211> 414

<212> ADN

15

<213> Mus musculus

ES 2 736 324 T3

<400> 110  
 atgatgtcct ctgctcagtt ccttggtctc ctgttgctct gtttcaagg taccagatgt 60  
 gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggggg cagcgtcacc 120  
 atcagttgca gggcaagtca ggacattgac aattatttaa actggtatca gcaaaaacca 180  
 gatggaactg ttaactcct gatctactac acatcaagat tacactcagg agtcccatca 240  
 aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccattagcaa cctggaacaa 300  
 gaagatattg ccacttactt ttgccaacag ttaatacgc ttctcggac gttoggtgga 360  
 ggccaagaac tggaatcaa acgggtgat gctgcaccaa ctgtatccat cttc 414

<210> 111  
 <211> 138  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

5

<400> 111  
 Met Met Ser Ser Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Leu Cys Phe Gln  
 1 5 10 15  
 Gly Thr Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser  
 20 25 30  
 Ala Ser Leu Gly Gly Ser Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp  
 35 40 45  
 Ile Asp Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val  
 50 55 60  
 Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser  
 65 70 75 80  
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser  
 85 90 95  
 Asn Leu Glu Gln Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Phe Asn  
 100 105 110  
 Thr Leu Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg  
 115 120 125  
 Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe  
 130 135

10

<210> 112  
 <211> 465  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

15

<400> 112

ES 2 736 324 T3

atgatgtcct ctgctcagtt ccttggtctc ctgttgctct gttttcaagg taccagatgt 60  
 gatatocaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgctt ctctgggggg cagcgtcacc 120  
 atcagttgca gggcaagtca ggacattgac aattatttaa actggtatca gcaaaaacca 180  
 gatggaactg ttaaactcct gatctactac acatcaagat tacactcagg agtcccatca 240  
 aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccattagcaa cctggaacaa 300  
 gaagatattg ccacttactt ttgccaacag tttaatacgc ttctcggac gttcgggtgga 360  
 ggcaccaagc tggaatcaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca 420  
 tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gottc 465

<210> 113  
 <211> 155  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

5

<400> 113  
 Met Met Ser Ser Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Leu Leu Cys Phe Gln  
 1 5 10 15  
 Gly Thr Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser  
 20 25 30  
 Ala Ser Leu Gly Gly Ser Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp  
 35 40 45  
 Ile Asp Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val  
 50 55 60  
 Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser  
 65 70 75 80  
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser  
 85 90 95  
 Asn Leu Glu Gln Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Phe Asn  
 100 105 110  
 Thr Leu Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg  
 115 120 125  
 Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln  
 130 135 140  
 Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe  
 145 150 155

10 <210> 114

ES 2 736 324 T3

<211> 93  
 <212> ADN  
 <213> Artificial  
  
 <220>  
 5 <223> cebador  
  
 <400> 114  
 accaagcttg cggccacat gaaagtgtg agtctgttgt acctgttgac agccattcct 60  
  
 ggtatcctgt ctcaggtcca actgcagcag cct 93  
  
  
 <210> 115  
 <211> 42  
 10 <212> ADN  
 <213> Artificial  
  
 <220>  
 <223> cebador  
  
 <400> 115  
 15 cgatgggccc ttggtgctag ctgaggagac ggtgactgag gt 42  
  
 <210> 116  
 <211> 39  
 <212> ADN  
 <213> Artificial  
  
 20 <220>  
 <223> cebador  
  
 <400> 116  
 accaagcttg cggccacat gatgtcctct gctcagttc 39  
  
 <210> 117  
 <211> 33  
 25 <212> ADN  
 <213> Artificial  
  
 <220>  
 <223> cebador  
  
 30 <400> 117  
 agccacagtt cgttgattt ccagcttggg gcc 33  
  
 <210> 118  
 <211> 33  
 <212> ADN  
 35 <213> Artificial  
  
 <220>  
 <223> cebador  
  
 <400> 118  
 ctggaaatca aacgaactgt ggctgcacca tct 33  
  
 40 <210> 119  
 <211> 30  
 <212> ADN  
 <213> Artificial  
  
 <220>  
 45 <223> cebador  
  
 <400> 119  
 aaagaattcc tagcactctc ccctgttgaa 30

ES 2 736 324 T3

<210> 120  
 <211> 1401  
 <212> ADN  
 <213> Chimaera sp.

5 <400> 120  
 atgaaagtgt tgagtctggt gtacctgttg acagccattc ctggtatcct gtctcaggtc 60  
 caactgcagc agcctggggc tgaactgggtg aagcctggga cttcagttaa aatgtcctgc 120  
 aaggcttctg gctacacctt caccagctac tggatgcaact gggatgaagca gaggccggga 180  
 caaggccttg agtggattgg agatatttat cctggtagtg atagtactaa ctacaatgag 240  
 aagttcaaga gcaaggccac actgactgta gacacatcct ccagcacagc ctacatgcaa 300  
 ctcagcagcc tgacatctga ggactctgcg gtctattact gtgcaagagg aggggtggtg 360  
 gatgctatgg actactgggg tcaaggaacc tcagtaccg tctctcagc tagcaccaag 420  
 ggccatcgg tcttccccct ggaccctcc tccaagagca cctctggggg cacagcggcc 480  
 ctgggctgcc tggtaagga ctacttccc gaaccgtga cgggtctgtg gaactcaggc 540  
 gccctgacca gcggcgtgca caccttccc gctgtcctac agtctcagg actctactcc 600  
 ctcagcagcg tggtaaccgt gccctccagc agcttgggca ccagacctc catctgcaac 660  
 gtgaatcaca agcccagcaa caccaagggtg gacaagaaag ttgagccaa atcttctgac 720  
 aaaactcaca catgccacc gtgccagca cctgaactcc tggggggacc gtcagtcttc 780  
 ctcttcccc caaaacccaa ggaccctc atgatctccc ggaccctga ggtcacatgc 840  
 gtgggtggtg acgtgagcca cgaagaccct gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc 900  
 gtggagggtgc ataatgcaa gacaaagccg cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgt 960  
 gtggtcagcg tcctcaccgt cctgcaccag gactggctga atggcaagga gtacaagtgc 1020  
 aaggctctca acaaagcct cccagcccc atcgagaaa ccatctcaa agccaaaggg 1080  
 cagccccgag aaccacaggt gtacacctg ccccatccc gggatgagct gaccaagaac 1140  
 caggctcagc tgacctgctt ggtcaaaggc ttctatcca gcgacatgc cgtggagtgg 1200  
 gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccagc ctcccgtgct ggactccgac 1260  
 ggtccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac 1320  
 gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacagca gaagagcctc 1380  
 tccctgtctc cgggtaaatg a 1401

<210> 121  
 <211> 466  
 <212> PRT  
 <213> Chimaera sp.

10 <400> 121

ES 2 736 324 T3

Met Lys Val Leu Ser Leu Leu Tyr Leu Leu Thr Ala Ile Pro Gly Ile  
1 5 10 15

Leu Ser Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro  
20 25 30

Gly Thr Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr  
35 40 45

Ser Tyr Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu  
50 55 60

Trp Ile Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Ser Asp Ser Thr Asn Tyr Asn Glu  
65 70 75 80

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

Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr  
100 105 110

Tyr Cys Ala Arg Gly Gly Trp Leu Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln  
115 120 125

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val  
130 135 140

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala  
145 150 155 160

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser  
165 170 175

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val  
180 185 190

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro  
195 200 205

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys  
210 215 220

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp  
225 230 235 240



ES 2 736 324 T3

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly  
 245 250 255

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile  
 260 265 270

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu  
 275 280 285

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His  
 290 295 300

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg  
 305 310 315 320

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys  
 325 330 335

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu  
 340 345 350

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr  
 355 360 365

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu  
 370 375 380

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp  
 385 390 395 400

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val  
 405 410 415

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp  
 420 425 430

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His  
 435 440 445

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro  
 450 455 460

Gly Lys  
 465

- 5 <210> 122  
 <211> 705  
 <212> ADN  
 <213> Chimaera sp.  
 <400> 122

ES 2 736 324 T3

atgatgtcct ctgctcagtt ccttggcttc ctgttgctct gttttcaagg taccagatgt 60  
gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgctt ctctgggaga cagagtcacc 120  
atcagttgca gggcaagtca ggacattagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca 180  
gatggaactg ttaaactcct gatctactac acatcaagat tacactcagg agtcccatca 240  
aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctotca ccattagcaa cctggagcaa 300  
gaagatattg ccacttactt ttgccaacag ggtaatacgc ttccgtggac gttcggtgga 360  
ggcaccaagc tggaatcaa acgaactgtg gctgcaccat ctgttctcat cttcccgcca 420  
tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgtttgtg gcctgctgaa taacttctat 480  
cccagagagg ccaaagtaca gtggaagtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 540  
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 600  
ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgctt gogaagtcaac ccatcagggc 660  
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gctag 705

<210> 123  
<211> 234  
<212> PRT  
5 <213> Chimaera sp.

<400> 123  
Met Met Ser Ser Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Leu Cys Phe Gln  
1 5 10 15  
Gly Thr Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser  
20 25 30  
Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp  
35 40 45  
Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val  
50 55 60

ES 2 736 324 T3

Lys Leu Leu Ile Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser  
65 70 75 80

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser  
85 90 95

Asn Leu Glu Gln Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn  
100 105 110

Thr Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg  
115 120 125

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln  
130 135 140

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr  
145 150 155 160

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser  
165 170 175

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr  
180 185 190

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys  
195 200 205

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro  
210 215 220

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
225 230

<210> 124

<211> 1521

<212> ADN

5 <213> Macaca mulatta

<220>

<221> gen

<222> (1).. (1521)

<400> 124

ES 2 736 324 T3

atgctgaagc ctcttcggag agcggcagtg acccccatgt ggccgtgctc catgctgccc 60  
 cgccgcctgt gggacagaga ggctggcacg ttgcaggcc tgggagtgtt ggctatgctg 120  
 tggctgggct ccatggctct tacctacctc ctgtggcaag tgcgctgtcc tcccacctgg 180  
 ggccaggtgc agcccaggga cgtgccagg tcctgggggc atggttccag cctagctctg 240  
 gagcccctgg aagcggaggt caggaagcag agggactcct gccagcttgt ccttgtggaa 300  
 agcatcccc aggacctgcc atttgcagcc ggccagcctc cggcccagcc tctgggccag 360  
 gcctggctgc agctgctgga cactgccag gagagcgtcc acgtggcttc atactactgg 420  
 tcctcacag ggcccacat tggggtcaac gactcatott ccagctggg agaggccctt 480  
 ctgcagaagc tgcagcagct gctgggcagg aacatttctt tggctgtggc caccagcagt 540  
 ccaacactgg ccaggaagtc caccgacctg caggtcctgg ctgcccagg tgcccaggta 600  
 cgacgggtgc ccatggggcg gtcaccagg ggcgttttgc actccaaatt ctgggttgtg 660  
 gatggacggc acatatacat ggcagtgcc aacatggact ggcggtccct gacgcaggtg 720  
 aaggagcttg gcgctgtcat ctataactgc agccacctgg cccaagacct ggagaagacc 780  
 ttccagacct actgggtgct gggggtgcc aaggctgtcc tccccaaac ctggcctcag 840  
 aacttctcat ctacatcaa ccgtttccag cccttccagg gcctcttga tggggtgcc 900  
 accactgcct acttctcagc atgccacc gcactctgtc ccagggccg caccctgac 960  
 ctggaggcgc tgttggoggt gatggggagc gccaggagt tcctctatgc ctccgtgatg 1020  
 gagtatttcc ctaccacgcg cttcagccac ccccgaggt actggccggt gctggacaac 1080  
 gcgctgcggg cggcagcctt cagcaagggt gtgcgctgc gcctgctggt cagctgcgga 1140  
 ctcaacacgg accccaccat gttcccctat ctgcggtccc tgcaggcgt cagcaacccc 1200  
 gggccaacg tctctgtgga cgtgaaagtc ttcatcgtgc cgggtgggaa tcattccaac 1260  
 atcccgttca gcagggtgaa ccacagcaag ttcatggtca cggagaaggc agcctacata 1320  
 ggcacctcca actggtcggg ggattacttc agcagcacga cgggggtggg cctggtggtc 1380  
 acccagagcc ccggcgcgca gccgcgggg gccacggtac aggagcagct gcggcagctc 1440  
 tttgagcggg actggagttc gcgctacgcc gtcggcctgg acggacaggc tccgggccag 1500  
 gactgcgttt ggcagggtg a 1521

<210> 125  
 <211> 2142  
 <212> ADN  
 5 <213> Homo sapiens  
 <400> 125

ES 2 736 324 T3

atggagtttc agaccaggt ctttgatc gtgttgctct gttgtctgg tttgatgga 60  
 gattacaagg atgacgacga taaaggatcc cccagagggc ccacaatcaa gccotgtcct 120  
 ccatgcaaat gccagcacc taacctcttg ggtggacat ccgtottcat cttccctcca 180  
 aagatcaagg atgtactcat gatctccctg agccccatag tcacatgtgt ggtggtgat 240  
 gtgagcgagg atgaccaga tgtccagatc agctggtttg tgaacaacgt ggaagtacac 300  
 acagctcaga cacaaacca tagagaggat tacaacagta ctctccgggt ggtcagtgcc 360  
 ctccccatcc agcaccagga ctggatgagt ggcaaggagt tcaaatgcaa ggtcaacaac 420  
 aaagacctcc cagcggccat cgagagaacc atctcaaac ccaagggtc agtaagagct 480  
 ccacaggtat atgtcttgcc tccaccagaa gaagagatga ctaagaaaca ggtcactctg 540  
 acctgatgg tcacagactt catgcctgaa gacatttac tggagtggac caacaacggg 600  
 aaaacagagc taaactaca gaacctgaa ccagtcctgg actctgatgg ttcttacttc 660  
 atgtacagca agctgagagt ggaaaagaag aactgggtgg aaagaaatag ctactctgt 720  
 tcagtggctc acgagggctc gcacaatcac cacacgacta agagcttctc cggactccg 780  
 ggtaaacgtc ctcccactg gggccaggtg cagcccaagg acgtgccag gtcctgggag 840  
 catggtcca gccagcttg ggagcccctg gaagcagagg ccaggcagca gagggactcc 900  
 tgccagcttg tccttggtga aagcatcccc caggacctgc catctgcagc cggcagcccc 960  
 tctgccagc ctctgggcca ggctggctg cagctgctgg acactgccca ggagagcgtc 1020  
 cacgtggctt catactactg gtccctcaca gggcctgaca tcgggtcaa cgactcgtct 1080  
 tcccagctgg gagaggctct tctgcagaag ctgcagcagc tgctgggcag gaacatttc 1140  
 ctggctgtgg ccaccagcag cccgacactg gccaggacat ccaccgacct gcagttctg 1200  
 gctgccgag gtgccatgt acgacagtg cccatggggc ggctcaccag gggtgtttg 1260  
 cactccaaat tctgggtgt ggatggacgg cacatataca tgggcagtgc caacatggac 1320  
 tggcgtctc tgaccaggt gaaggagctt ggcgtgtca tctataactg cagccacctg 1380  
 gcccaagacc tggagaagac cttccagacc tactgggtac tgggggtgcc caaggctgtc 1440  
 ctccccaaaa cctggcctca gaacttctca tctcaactca accgtttcca gcccttcac 1500  
 ggctctttg atgggtgcc caccactgcc tacttctcag cgtgccacc agcactctgt 1560  
 cccagggcc gcaccggga cctggaggcg ctgctggcgg tgatggggag cggccaggag 1620  
 ttcatctatg cctcgtgat ggagtattc cccaccacgc gttcagcca cccccgagg 1680  
 tactggcgg tgctggacaa cgcgtcgg gcggcagcct tcggcaaggg cgtgcgctg 1740

ES 2 736 324 T3

cgctgctgg tggctgctg actcaacacg gacccaccca tttccccta cctgctgctc 1800  
ctgcaggcgc tcagcaaccc cggggccaac gtctctgtgg acgtgaaagt cttcatogtg 1860  
ccggtgggga accattcca catccattc agcagggtga accacagcaa gttcatggtc 1920  
acggagaagg cagcctacat aggcacctcc aactggctgg aggattactt cagcagcagc 1980  
gccccgggtg gcttgggtgt caccagagc cctggcgcgc agcccgcggg ggccacggtg 2040  
caggagcagc tggcagcct ctttgagcgg gactggagtt cgcgctacgc cgtcggcctg 2100  
gacggacagg ctccgggcca ggactgcgtt tggcagggtc ga 2142

<210> 126  
<211> 713  
<212> PRT  
5 <213> Homo sapiens

<400> 126  
Met Glu Phe Gln Thr Gln Val Phe Val Phe Val Leu Leu Trp Leu Ser  
1 5 10 15  
Gly Val Asp Gly Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gly Ser Pro Arg  
20 25 30  
Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn  
35 40 45  
Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp  
50 55 60  
Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp  
65 70 75 80  
Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn  
85 90 95  
Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn  
100 105 110  
Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp  
115 120 125  
Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro  
130 135 140

ES 2 736 324 T3

Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala  
 145 150 155 160

Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys  
 165 170 175

Gln Val Thr Leu Thr Cys Met Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile  
 180 185 190

Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn  
 195 200 205

Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys  
 210 215 220

Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys  
 225 230 235 240

Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe  
 245 250 255

Ser Arg Thr Pro Gly Lys Arg Pro Pro Thr Trp Gly Gln Val Gln Pro  
 260 265 270

Lys Asp Val Pro Arg Ser Trp Glu His Gly Ser Ser Pro Ala Trp Glu  
 275 280 285

Pro Leu Glu Ala Glu Ala Arg Gln Gln Arg Asp Ser Cys Gln Leu Val  
 290 295 300

Leu Val Glu Ser Ile Pro Gln Asp Leu Pro Ser Ala Ala Gly Ser Pro  
 305 310 315 320

Ser Ala Gln Pro Leu Gly Gln Ala Trp Leu Gln Leu Leu Asp Thr Ala  
 325 330 335

Gln Glu Ser Val His Val Ala Ser Tyr Tyr Trp Ser Leu Thr Gly Pro  
 340 345 350

Asp Ile Gly Val Asn Asp Ser Ser Ser Gln Leu Gly Glu Ala Leu Leu  
 355 360 365

Gln Lys Leu Gln Gln Leu Leu Gly Arg Asn Ile Ser Leu Ala Val Ala

ES 2 736 324 T3

370 375 380

Thr Ser Ser Pro Thr Leu Ala Arg Thr Ser Thr Asp Leu Gln Val Leu  
 385 390 395 400

Ala Ala Arg Gly Ala His Val Arg Gln Val Pro Met Gly Arg Leu Thr  
 405 410 415

Arg Gly Val Leu His Ser Lys Phe Trp Val Val Asp Gly Arg His Ile  
 420 425 430

Tyr Met Gly Ser Ala Asn Met Asp Trp Arg Ser Leu Thr Gln Val Lys  
 435 440 445

Glu Leu Gly Ala Val Ile Tyr Asn Cys Ser His Leu Ala Gln Asp Leu  
 450 455 460

Glu Lys Thr Phe Gln Thr Tyr Trp Val Leu Gly Val Pro Lys Ala Val  
 465 470 475 480

Leu Pro Lys Thr Trp Pro Gln Asn Phe Ser Ser His Phe Asn Arg Phe  
 485 490 495

Gln Pro Phe His Gly Leu Phe Asp Gly Val Pro Thr Thr Ala Tyr Phe  
 500 505 510

Ser Ala Ser Pro Pro Ala Leu Cys Pro Gln Gly Arg Thr Arg Asp Leu  
 515 520 525

Glu Ala Leu Leu Ala Val Met Gly Ser Ala Gln Glu Phe Ile Tyr Ala  
 530 535 540

Ser Val Met Glu Tyr Phe Pro Thr Thr Arg Phe Ser His Pro Pro Arg  
 545 550 555 560

Tyr Trp Pro Val Leu Asp Asn Ala Leu Arg Ala Ala Ala Phe Gly Lys  
 565 570 575

Gly Val Arg Val Arg Leu Leu Val Gly Cys Gly Leu Asn Thr Asp Pro  
 580 585 590

Thr Met Phe Pro Tyr Leu Arg Ser Leu Gln Ala Leu Ser Asn Pro Ala  
 595 600 605



ES 2 736 324 T3

Ala Asn Val Ser Val Asp Val Lys Val Phe Ile Val Pro Val Gly Asn  
610 615 620

His Ser Asn Ile Pro Phe Ser Arg Val Asn His Ser Lys Phe Met Val  
625 630 635 640

Thr Glu Lys Ala Ala Tyr Ile Gly Thr Ser Asn Trp Ser Glu Asp Tyr  
645 650 655

Phe Ser Ser Thr Ala Gly Val Gly Leu Val Val Thr Gln Ser Pro Gly  
660 665 670

Ala Gln Pro Ala Gly Ala Thr Val Gln Glu Gln Leu Arg Gln Leu Phe  
675 680 685

Glu Arg Asp Trp Ser Ser Arg Tyr Ala Val Gly Leu Asp Gly Gln Ala  
690 695 700

Pro Gly Gln Asp Cys Val Trp Gln Gly  
705 710

<210> 127

<211> 490

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 127

Met Lys Pro Lys Leu Met Tyr Gln Glu Leu Lys Val Pro Ala Glu Glu  
1 5 10 15

Pro Ala Asn Glu Leu Pro Met Asn Glu Ile Glu Ala Trp Lys Ala Ala  
20 25 30

Glu Lys Lys Ala Arg Trp Val Leu Leu Val Leu Ile Leu Ala Val Val  
35 40 45

Gly Phe Gly Ala Leu Met Thr Gln Leu Phe Leu Trp Glu Tyr Gly Asp  
50 55 60

Leu His Leu Phe Gly Pro Asn Gln Arg Pro Ala Pro Cys Tyr Asp Pro  
65 70 75 80

Cys Glu Ala Val Leu Val Glu Ser Ile Pro Glu Gly Leu Asp Phe Pro  
85 90 95

ES 2 736 324 T3

Asn Ala Ser Thr Gly Asn Pro Ser Thr Ser Gln Ala Trp Leu Gly Leu  
 100 105 110

Leu Ala Gly Ala His Ser Ser Leu Asp Ile Ala Ser Phe Tyr Trp Thr  
 115 120 125

Leu Thr Asn Asn Asp Thr His Thr Gln Glu Pro Ser Ala Gln Gln Gly  
 130 135 140

Glu Glu Val Leu Arg Gln Leu Gln Thr Leu Ala Pro Lys Gly Val Asn  
 145 150 155 160

Val Arg Ile Ala Val Ser Lys Pro Ser Gly Pro Gln Pro Gln Ala Asp  
 165 170 175

Leu Gln Ala Leu Leu Gln Ser Gly Ala Gln Val Arg Met Val Asp Met  
 180 185 190

Gln Lys Leu Thr His Gly Val Leu His Thr Lys Phe Trp Val Val Asp  
 195 200 205

Gln Thr His Phe Tyr Leu Gly Ser Ala Asn Met Asp Trp Arg Ser Leu  
 210 215 220

Thr Gln Val Lys Glu Leu Gly Val Val Met Tyr Asn Cys Ser Cys Leu  
 225 230 235 240

Ala Arg Asp Leu Thr Lys Ile Phe Glu Ala Tyr Trp Phe Leu Gly Gln  
 245 250 255

Ala Gly Ser Ser Ile Pro Ser Thr Trp Pro Arg Phe Tyr Asp Thr Arg  
 260 265 270

Tyr Asn Gln Glu Thr Pro Met Glu Ile Cys Leu Asn Gly Thr Pro Ala  
 275 280 285

Leu Ala Tyr Leu Ala Ser Ala Pro Pro Pro Leu Cys Pro Ser Gly Arg  
 290 295 300

Thr Pro Asp Leu Lys Ala Leu Leu Asn Val Val Asp Asn Ala Arg Ser  
 305 310 315 320

ES 2 736 324 T3

Phe Ile Tyr Val Ala Val Met Asn Tyr Leu Pro Thr Leu Glu Phe Ser  
 325 330 335

His Pro His Arg Phe Trp Pro Ala Ile Asp Asp Gly Leu Arg Arg Ala  
 340 345 350

Thr Tyr Glu Arg Gly Val Lys Val Arg Leu Leu Ile Ser Cys Trp Gly  
 355 360 365

His Ser Glu Pro Ser Met Arg Ala Phe Leu Leu Ser Leu Ala Ala Leu  
 370 375 380

Arg Asp Asn His Thr His Ser Asp Ile Gln Val Lys Leu Phe Val Val  
 385 390 395 400

Pro Ala Asp Glu Ala Gln Ala Arg Ile Pro Tyr Ala Arg Val Asn His  
 405 410 415

Asn Lys Tyr Met Val Thr Glu Arg Ala Thr Tyr Ile Gly Thr Ser Asn  
 420 425 430

Trp Ser Gly Asn Tyr Phe Thr Glu Thr Ala Gly Thr Ser Leu Leu Val  
 435 440 445

Thr Gln Asn Gly Arg Gly Gly Leu Arg Ser Gln Leu Glu Ala Ile Phe  
 450 455 460

Leu Arg Asp Trp Asp Ser Pro Tyr Ser His Asp Leu Asp Thr Ser Ala  
 465 470 475 480

Asp Ser Val Gly Asn Ala Cys Arg Leu Leu  
 485 490

<210> 128

<211> 445

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 128

Met Gly Glu Asp Glu Asp Gly Leu Ser Glu Lys Asn Cys Gln Asn Lys  
 1 5 10 15

Cys Arg Ile Ala Leu Val Glu Asn Ile Pro Glu Gly Leu Asn Tyr Ser  
 20 25 30

ES 2 736 324 T3

Glu Asn Ala Pro Phe His Leu Ser Leu Phe Gln Gly Trp Met Asn Leu  
 35 40 45  
 Leu Asn Met Ala Lys Lys Ser Val Asp Ile Val Ser Ser His Trp Asp  
 50 55 60  
 Leu Asn His Thr His Pro Ser Ala Cys Gln Gly Gln Arg Leu Phe Glu  
 65 70 75 80  
 Lys Leu Leu Gln Leu Thr Ser Gln Asn Ile Glu Ile Lys Leu Val Ser  
 85 90 95  
 Asp Val Thr Ala Asp Ser Lys Val Leu Glu Ala Leu Lys Leu Lys Gly  
 100 105 110  
 Ala Glu Val Thr Tyr Met Asn Met Thr Ala Tyr Asn Lys Gly Arg Leu  
 115 120 125  
 Gln Ser Ser Phe Trp Ile Val Asp Lys Gln His Val Tyr Ile Gly Ser  
 130 135 140  
 Ala Gly Leu Asp Trp Gln Ser Leu Gly Gln Met Lys Glu Leu Gly Val  
 145 150 155 160  
 Ile Phe Tyr Asn Cys Ser Cys Leu Val Leu Asp Leu Gln Arg Ile Phe  
 165 170 175  
 Ala Leu Tyr Ser Ser Leu Lys Phe Lys Ser Arg Val Pro Gln Thr Trp  
 180 185 190  
 Ser Lys Arg Leu Tyr Gly Val Tyr Asp Asn Glu Lys Lys Leu Gln Leu  
 195 200 205  
 Gln Leu Asn Glu Thr Lys Ser Gln Ala Phe Val Ser Asn Ser Pro Lys  
 210 215 220  
 Leu Phe Cys Pro Lys Asn Arg Ser Phe Asp Ile Asp Ala Ile Tyr Ser  
 225 230 235 240  
 Val Ile Asp Asp Ala Lys Gln Tyr Val Tyr Ile Ala Val Met Asp Tyr  
 245 250 255  
 Leu Pro Ile Ser Ser Thr Ser Thr Lys Arg Thr Tyr Trp Pro Asp Leu

ES 2 736 324 T3

260 265 270

Asp Ala Lys Ile Arg Glu Ala Leu Val Leu Arg Ser Val Arg Val Arg  
275 280 285

Leu Leu Leu Ser Phe Trp Lys Glu Thr Asp Pro Leu Thr Phe Asn Phe  
290 295 300

Ile Ser Ser Leu Lys Ala Ile Cys Thr Glu Ile Ala Asn Cys Ser Leu  
305 310 315 320

Lys Val Lys Phe Phe Asp Leu Glu Arg Glu Asn Ala Cys Ala Thr Lys  
325 330 335

Glu Gln Lys Asn His Thr Phe Pro Arg Leu Asn Arg Asn Lys Tyr Met  
340 345 350

Val Thr Asp Gly Ala Ala Tyr Ile Gly Asn Phe Asp Trp Val Gly Asn  
355 360 365

Asp Phe Thr Gln Asn Ala Gly Thr Gly Leu Val Ile Asn Gln Ala Asp  
370 375 380

Val Arg Asn Asn Arg Ser Ile Ile Lys Gln Leu Lys Asp Val Phe Glu  
385 390 395 400

Arg Asp Trp Tyr Ser Pro Tyr Ala Lys Thr Leu Gln Pro Thr Lys Gln  
405 410 415

Pro Asn Cys Ser Ser Leu Phe Lys Leu Lys Pro Leu Ser Asn Lys Thr  
420 425 430

Ala Thr Asp Asp Thr Gly Gly Lys Asp Pro Arg Asn Val  
435 440 445

<210> 129

<211> 506

<212> PRT

5 <213> Macaca fascicularis

<400> 129

Met Leu Lys Pro Leu Arg Arg Ala Ala Val Thr Pro Met Trp Pro Cys  
1 5 10 15

ES 2 736 324 T3

Ser Met Leu Pro Arg Arg Leu Trp Asp Arg Glu Ala Gly Thr Leu Gln  
 20 25 30

Val Leu Gly Val Leu Ala Met Leu Trp Leu Gly Ser Met Ala Leu Thr  
 35 40 45

Tyr Leu Leu Trp Gln Val Arg Arg Pro Pro Thr Trp Gly Gln Val Gln  
 50 55 60

Pro Lys Asp Val Pro Arg Ser Trp Gly His Gly Ser Ser Pro Ala Leu  
 65 70 75 80

Glu Pro Leu Glu Ala Glu Val Arg Lys Gln Arg Asp Ser Cys Gln Leu  
 85 90 95

Val Leu Val Glu Ser Ile Pro Gln Asp Leu Pro Phe Ala Ala Gly Ser  
 100 105 110

Leu Ser Ala Gln Pro Leu Gly Gln Ala Trp Leu Gln Leu Leu Asp Thr  
 115 120 125

Ala Gln Glu Ser Val His Val Ala Ser Tyr Tyr Trp Ser Leu Thr Gly  
 130 135 140

Pro Asp Ile Gly Val Asn Asp Ser Ser Ser Gln Leu Gly Glu Ala Leu  
 145 150 155 160

Leu Gln Lys Leu Gln Gln Leu Leu Gly Arg Asn Ile Ser Leu Ala Val  
 165 170 175

Ala Thr Ser Ser Pro Thr Leu Ala Arg Lys Ser Thr Asp Leu Gln Val  
 180 185 190

Leu Ala Ala Arg Gly Ala Gln Val Arg Arg Val Pro Met Gly Arg Leu  
 195 200 205

Thr Arg Gly Val Leu His Ser Lys Phe Trp Val Val Asp Gly Arg His  
 210 215 220

Ile Tyr Met Gly Ser Ala Asn Met Asp Trp Arg Ser Leu Thr Gln Val  
 225 230 235 240

Lys Glu Leu Gly Ala Val Ile Tyr Asn Cys Ser His Leu Ala Gln Asp  
 245 250 255

ES 2 736 324 T3

Leu Glu Lys Thr Phe Gln Thr Tyr Trp Val Leu Gly Val Pro Lys Ala  
 260 265 270

Val Leu Pro Lys Thr Trp Pro Gln Asn Phe Ser Ser His Ile Asn Arg  
 275 280 285

Phe Gln Pro Phe Gln Gly Leu Phe Asp Gly Val Pro Thr Thr Ala Tyr  
 290 295 300

Phe Ser Ala Ser Pro Pro Ala Leu Cys Pro Gln Gly Arg Thr Pro Asp  
 305 310 315 320

Leu Glu Ala Leu Leu Ala Val Met Gly Ser Ala Gln Glu Phe Ile Tyr  
 325 330 335

Ala Ser Val Met Glu Tyr Phe Pro Thr Thr Arg Phe Ser His Pro Arg  
 340 345 350

Arg Tyr Trp Pro Val Leu Asp Asn Ala Leu Arg Ala Ala Ala Phe Ser  
 355 360 365

Lys Gly Val Arg Val Arg Leu Leu Val Ser Cys Gly Leu Asn Thr Asp  
 370 375 380

Pro Thr Met Phe Pro Tyr Leu Arg Ser Leu Gln Ala Leu Ser Asn Pro  
 385 390 395 400

Ala Ala Asn Val Ser Val Asp Val Lys Val Phe Ile Val Pro Val Gly  
 405 410 415

Asn His Ser Asn Ile Pro Phe Ser Arg Val Asn His Ser Lys Phe Met  
 420 425 430

Val Thr Glu Lys Ala Ala Tyr Ile Gly Thr Ser Asn Trp Ser Glu Asp  
 435 440 445

Tyr Phe Ser Ser Thr Thr Gly Val Gly Leu Val Val Thr Gln Ser Pro  
 450 455 460

Gly Ala Gln Pro Ala Gly Ala Thr Val Gln Glu Gln Leu Arg Gln Leu  
 465 470 475 480

Phe Glu Arg Asp Trp Ser Ser Arg Tyr Ala Val Gly Leu Asp Gly Gln  
 485 490 495

Ala Pro Gly Gln Asp Cys Val Trp Gln Gly  
 500 505

<210> 130

ES 2 736 324 T3

<211> 506  
 <212> PRT  
 <213> Macaca mulatta

<400> 130  
 Met Leu Lys Pro Leu Arg Arg Ala Ala Val Thr Pro Met Trp Pro Cys  
 1 5 10 15  
 Ser Met Leu Pro Arg Arg Leu Trp Asp Arg Glu Ala Gly Thr Leu Gln  
 20 25 30  
 Val Leu Gly Val Leu Ala Met Leu Trp Leu Gly Ser Met Ala Leu Thr  
 35 40 45  
 Tyr Leu Leu Trp Gln Val Arg Cys Pro Pro Thr Trp Gly Gln Val Gln  
 50 55 60  
 Pro Arg Asp Val Pro Arg Ser Trp Gly His Gly Ser Ser Leu Ala Leu  
 65 70 75 80  
 Glu Pro Leu Glu Ala Glu Val Arg Lys Gln Arg Asp Ser Cys Gln Leu  
 85 90 95  
 Val Leu Val Glu Ser Ile Pro Gln Asp Leu Pro Phe Ala Ala Gly Ser  
 100 105 110  
 Leu Ser Ala Gln Pro Leu Gly Gln Ala Trp Leu Gln Leu Leu Asp Thr  
 115 120 125  
 Ala Gln Glu Ser Val His Val Ala Ser Tyr Tyr Trp Ser Leu Thr Gly  
 130 135 140  
 Pro Asp Ile Gly Val Asn Asp Ser Ser Ser Gln Leu Gly Glu Ala Leu  
 145 150 155 160  
 Leu Gln Lys Leu Gln Gln Leu Leu Gly Arg Asn Ile Ser Leu Ala Val  
 165 170 175



ES 2 736 324 T3

Ala Thr Ser Ser Pro Thr Leu Ala Arg Lys Ser Thr Asp Leu Gln Val  
 180 185 190

Leu Ala Ala Arg Gly Ala Gln Val Arg Arg Val Pro Met Gly Arg Leu  
 195 200 205

Thr Arg Gly Val Leu His Ser Lys Phe Trp Val Val Asp Gly Arg His  
 210 215 220

Ile Tyr Met Gly Ser Ala Asn Met Asp Trp Arg Ser Leu Thr Gln Val  
 225 230 235 240

Lys Glu Leu Gly Ala Val Ile Tyr Asn Cys Ser His Leu Ala Gln Asp  
 245 250 255

Leu Glu Lys Thr Phe Gln Thr Tyr Trp Val Leu Gly Val Pro Lys Ala  
 260 265 270

Val Leu Pro Lys Thr Trp Pro Gln Asn Phe Ser Ser His Ile Asn Arg  
 275 280 285

Phe Gln Pro Phe Gln Gly Leu Phe Asp Gly Val Pro Thr Thr Ala Tyr  
 290 295 300

Phe Ser Ala Ser Pro Pro Ala Leu Cys Pro Gln Gly Arg Thr Pro Asp  
 305 310 315 320

Leu Glu Ala Leu Leu Ala Val Met Gly Ser Ala Gln Glu Phe Ile Tyr  
 325 330 335

Ala Ser Val Met Glu Tyr Phe Pro Thr Thr Arg Phe Ser His Pro Arg  
 340 345 350

Arg Tyr Trp Pro Val Leu Asp Asn Ala Leu Arg Ala Ala Ala Phe Ser  
 355 360 365

Lys Gly Val Arg Val Arg Leu Leu Val Ser Cys Gly Leu Asn Thr Asp  
 370 375 380

Pro Thr Met Phe Pro Tyr Leu Arg Ser Leu Gln Ala Leu Ser Asn Pro  
 385 390 395 400

Ala Ala Asn Val Ser Val Asp Val Lys Val Phe Ile Val Pro Val Gly

	405		410		415
Asn His Ser	Asn Ile Pro Phe Ser	Arg Val Asn His Ser	Lys Phe Met		
	420	425	430		
Val Thr Glu	Lys Ala Ala Tyr Ile	Gly Thr Ser Asn Trp	Ser Glu Asp		
	435	440	445		
Tyr Phe Ser	Ser Thr Thr Gly Val	Gly Leu Val Val Thr	Gln Ser Pro		
	450	455	460		
Gly Ala Gln	Pro Ala Gly Ala Thr	Val Gln Glu Gln Leu	Arg Gln Leu		
	465	470	475	480	
Phe Glu Arg	Asp Trp Ser Ser Arg	Tyr Ala Val Gly Leu	Asp Gly Gln		
	485	490	495		
Ala Pro Gly	Gln Asp Cys Val Trp	Gln Gly			
	500	505			

<210> 131  
 <211> 1512  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

5

<400> 131  
 atggacaaga agaaagagca cccagagatg oggataccac tccagacagc agtggaggtc 60  
 tctgattggc cctgctccac atctcatgat ccacatagcg gacttggcat ggtactgggg 120  
 atgctagctg tactgggact cagctctgtg actctcatct tgttctgtg gcaaggggcc 180  
 acttctttca ccagtcacg gatgttcctt gaggaagtgc cctcctggtc ctgggagacc 240  
 ctgaaaggag acgctgagca gcagaataac tcctgtcagc tcatccttgt ggaaagcatc 300  
 cccgaggact tgccatttgc agctggcagc cccactgocc agcccctggc ccaggcttgg 360  
 ctgcagcttc ttgacactgc tcgggagagc gtccacattg cctcgtacta ctggtccctc 420  
 actggactgg acattggagt caatgactcg tcttctcggc agggagaggc ctttctacag 480  
 aagtccaac agctttttct caggaacatc tctgtgtggg tggccacca cagccaaca 540  
 ttggccaaga catccactga cctccaggtc ttggctgccc atggtgccca gatacgacaa 600  
 gtgcccatga aacagcttac tgggggtgtt ctacactcca aattotgggt tgtggatggg 660  
 cgacacgtct acgtgggcag cgccaacatg gactggcggg cctgactca ggtgaaggaa 720  
 cttggtgcaa tcactacaa ctgcagcaac ctggctcaag accttgagaa aacattccag 780

ES 2 736 324 T3

acctactggg tgctaggac tcccaagct gttctoccta aaacctggcc toggaacttc 840  
 tcatcccaca tcaaccgctt ccatcccttg cggggtccct ttgatgggt tcccaccag 900  
 gcctatttct cggcctcccc tcctccctc tgcccgatg gccggaccg ggatctggac 960  
 gcagtgttg gagtgatgga ggggtctcgc cagttcatct atgtctcggg gatggagtat 1020  
 ttccctacca cgcgcttcac ccaccatgcc aggtactggc ccgtgctgga caatgcgcta 1080  
 cgggcagcgg ccctcaataa ggggtgtgcat gtgcgcttac tggtcagctg ctggttcaac 1140  
 acagacccca ccatgttcgc ttatctgagg tccctgcagg ctttcagtaa ccctcggct 1200  
 ggcatctcag tggatgtgaa agtcttcac gtgcctgtgg gaaatcattc caacatcccg 1260  
 ttcagccgcg tgaaccacag caagttcatg gtcacagaca agacagccta tgtaggcacc 1320  
 tctaactggt cagaagacta cttcagccac accgctggg tgggcctgat tgcagccag 1380  
 aagaccccca gagcccagcc aggogcaacc accgtgcagg agcagctgag gcaactctt 1440  
 gaacgagact ggagttocca ctatgctatg gacctagaca gacaagtccc gagccaggac 1500  
 tgtgtctggt ag 1512

<210> 132  
 <211> 503  
 <212> PRT  
 5 <213> Mus musculus

<400> 132  
 Met Asp Lys Lys Lys Glu His Pro Glu Met Arg Ile Pro Leu Gln Thr  
 1 5 10 15  
 Ala Val Glu Val Ser Asp Trp Pro Cys Ser Thr Ser His Asp Pro His  
 20 25 30  
 Ser Gly Leu Gly Met Val Leu Gly Met Leu Ala Val Leu Gly Leu Ser  
 35 40 45  
 Ser Val Thr Leu Ile Leu Phe Leu Trp Gln Gly Ala Thr Ser Phe Thr  
 50 55 60  
 Ser His Arg Met Phe Pro Glu Glu Val Pro Ser Trp Ser Trp Glu Thr  
 65 70 75 80  
 Leu Lys Gly Asp Ala Glu Gln Gln Asn Asn Ser Cys Gln Leu Ile Leu  
 85 90 95

ES 2 736 324 T3

Val Glu Ser Ile Pro Glu Asp Leu Pro Phe Ala Ala Gly Ser Pro Thr  
 100 105 110

Ala Gln Pro Leu Ala Gln Ala Trp Leu Gln Leu Leu Asp Thr Ala Arg  
 115 120 125

Glu Ser Val His Ile Ala Ser Tyr Tyr Trp Ser Leu Thr Gly Leu Asp  
 130 135 140

Ile Gly Val Asn Asp Ser Ser Ser Arg Gln Gly Glu Ala Leu Leu Gln  
 145 150 155 160

Lys Phe Gln Gln Leu Leu Leu Arg Asn Ile Ser Val Val Val Ala Thr  
 165 170 175

His Ser Pro Thr Leu Ala Lys Thr Ser Thr Asp Leu Gln Val Leu Ala  
 180 185 190

Ala His Gly Ala Gln Ile Arg Gln Val Pro Met Lys Gln Leu Thr Gly  
 195 200 205

Gly Val Leu His Ser Lys Phe Trp Val Val Asp Gly Arg His Val Tyr  
 210 215 220

Val Gly Ser Ala Asn Met Asp Trp Arg Ser Leu Thr Gln Val Lys Glu  
 225 230 235 240

Leu Gly Ala Ile Ile Tyr Asn Cys Ser Asn Leu Ala Gln Asp Leu Glu  
 245 250 255

Lys Thr Phe Gln Thr Tyr Trp Val Leu Gly Thr Pro Gln Ala Val Leu  
 260 265 270

Pro Lys Thr Trp Pro Arg Asn Phe Ser Ser His Ile Asn Arg Phe His  
 275 280 285

Pro Leu Arg Gly Pro Phe Asp Gly Val Pro Thr Thr Ala Tyr Phe Ser  
 290 295 300

Ala Ser Pro Pro Ser Leu Cys Pro His Gly Arg Thr Arg Asp Leu Asp  
 305 310 315 320

Ala Val Leu Gly Val Met Glu Gly Ala Arg Gln Phe Ile Tyr Val Ser



## REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo monoclonal o un fragmento de anticuerpo que contiene una región de unión al antígeno del mismo que se une a la proteína fosfolipasa D4 (PLD4) para el uso como un medicamento de inhibición de células B activadas en la prevención o el tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria provocada por células B activadas, o en la prevención o el tratamiento de una enfermedad alérgica.
2. El anticuerpo monoclonal o el fragmento de anticuerpo que contiene la región de unión al antígeno del mismo para el uso según la reivindicación 1, que comprende
- (a) una CDR1 de la cadena pesada expuesta en SEQ ID N°: 2, una CDR2 de la cadena pesada expuesta en SEQ ID N°: 3, una CDR3 de la cadena pesada expuesta en SEQ ID N°: 4, una CDR1 de la cadena ligera expuesta en SEQ ID N°: 5, una CDR2 de la cadena ligera como se expone en SEQ ID N°: 6, y una CDR3 de la cadena ligera expuesta en SEQ ID N°: 7;
- (b) una CDR1 de la cadena pesada expuesta en SEQ ID N°: 8, una CDR2 de la cadena pesada expuesta en SEQ ID N°: 9, una CDR3 de la cadena pesada expuesta en SEQ ID N°: 10, una CDR1 de la cadena ligera expuesta en SEQ ID N°: 11, una CDR2 de la cadena ligera expuesta en SEQ ID N°: 12 y una CDR3 de la cadena ligera expuesta en SEQ ID N°: 13;
- (c) una CDR1 de la cadena pesada expuesta en SEQ ID N°: 14, una CDR2 de la cadena pesada expuesta en SEQ ID N°: 15, una CDR3 de la cadena pesada expuesta en SEQ ID N°: 16, una CDR1 de la cadena ligera expuesta en SEQ ID N°: 17, una CDR2 de la cadena ligera expuesta en SEQ ID N°: 18 y una CDR3 de la cadena ligera expuesta en SEQ ID N°: 19;
- (d) una CDR1 de la cadena pesada expuesta en SEQ ID N°: 20, una CDR2 de la cadena pesada expuesta en SEQ ID N°: 21, una CDR3 de la cadena pesada expuesta en SEQ ID N°: 22, una CDR1 de la cadena ligera expuesta en SEQ ID N°: 23, una CDR2 de la cadena ligera expuesta en SEQ ID N°: 24 y una CDR3 de la cadena ligera expuesta en SEQ ID N°: 25;
- (e) una CDR1 de la cadena pesada expuesta en SEQ ID N°: 26, una CDR2 de la cadena pesada expuesta en SEQ ID N°: 27, una CDR3 de la cadena pesada expuesta en SEQ ID N°: 28, una CDR1 de la cadena ligera expuesta en SEQ ID N°: 29, una CDR2 de la cadena ligera expuesta en SEQ ID N°: 30 y una CDR3 de la cadena ligera expuesta en SEQ ID N°: 31;
- (f) una CDR1 de la cadena pesada expuesta en SEQ ID N°: 32, una CDR2 de la cadena pesada expuesta en SEQ ID N°: 33, una CDR3 de la cadena pesada expuesta en SEQ ID N°: 34, una CDR1 de la cadena ligera expuesta en SEQ ID N°: 35, una CDR2 de la cadena ligera expuesta en SEQ ID N°: 36 y una CDR3 de la cadena ligera expuesta en SEQ ID N°: 37; o
- (g) una CDR1 de la cadena pesada expuesta en SEQ ID N°: 38, una CDR2 de la cadena pesada expuesta en SEQ ID N°: 39, una CDR3 de la cadena pesada expuesta en SEQ ID N°: 40, una CDR1 de la cadena ligera expuesta en SEQ ID N°: 41, una CDR2 de la cadena ligera expuesta en SEQ ID N°: 42 y una CDR3 de la cadena ligera expuesta en SEQ ID N°: 43.
3. El anticuerpo monoclonal o el fragmento de anticuerpo que contiene la región de unión al antígeno del mismo para el uso según la reivindicación 1, que comprende
- (a) una región variable de la cadena pesada expuesta en los aminoácidos 36 a 153 de SEQ ID: 75 y una región variable de la cadena ligera expuesta en los aminoácidos 21 a 127 de SEQ ID: 95;
- (b) una región variable de la cadena pesada expuesta en los aminoácidos 20 a 135 de SEQ ID: 77 y una región variable de la cadena ligera expuesta en los aminoácidos 21 a 127 de SEQ ID: 97;
- (c) una región variable de la cadena pesada expuesta en los aminoácidos 20 a 142 de SEQ ID: 79 y una región variable de la cadena ligera expuesta en los aminoácidos 21 a 127 de SEQ ID: 99;
- (d) una región variable de la cadena pesada expuesta en los aminoácidos 20 a 142 de SEQ ID: 81 y una región variable de la cadena ligera expuesta en los aminoácidos 21 a 127 de SEQ ID: 101;
- (e) una región variable de la cadena pesada expuesta en los aminoácidos 20 a 139 de SEQ ID: 83 y una región variable de la cadena ligera expuesta en los aminoácidos 20 a 131 de SEQ ID: 103;
- (f) una región variable de la cadena pesada expuesta en los aminoácidos 20 a 140 de SEQ ID: 85 y una región variable de la cadena ligera expuesta en los aminoácidos 21 a 131 de SEQ ID: 105;
- (g) una región variable de la cadena pesada expuesta en los aminoácidos 20 a 140 de SEQ ID: 87 y una región variable de la cadena ligera expuesta en los aminoácidos 21 a 131 de SEQ ID: 107;

- (h) una región variable de la cadena pesada expuesta en los aminoácidos 19 a 142 de SEQ ID: 89 y una región variable de la cadena ligera expuesta en los aminoácidos 21 a 127 de SEQ ID: 109;
- (i) una región variable de la cadena pesada expuesta en los aminoácidos 19 a 142 de SEQ ID: 91 y una región variable de la cadena ligera expuesta en los aminoácidos 21 a 127 de SEQ ID: 111; o
- 5 (j) una región variable de la cadena pesada expuesta en los aminoácidos 19 a 142 de SEQ ID: 93 y una región variable de la cadena ligera expuesta en los aminoácidos 21 a 127 de SEQ ID: 113.
4. Un anticuerpo monoclonal o un fragmento de anticuerpo que contiene una región de unión al antígeno del mismo para el uso según la reivindicación 1, en el que el anticuerpo se produce mediante cualquiera de los hibridomas mp5B7, mp7B4, mp13D4 y mp13H11 de los n<sup>o</sup>s de depósito NITE BP-1211, NITE BP-1212, NITE BP-1213 y NITE  
10 BP-1214, o un fragmento de anticuerpo que contiene una región de unión al antígeno del mismo para el uso como un medicamento de inhibición de células B activadas.
5. El anticuerpo monoclonal o el fragmento de anticuerpo que contiene la región de unión al antígeno del mismo para el uso según la reivindicación 1, que está quimerizado o humanizado.
6. El anticuerpo monoclonal o el fragmento de anticuerpo que contiene la región de unión al antígeno del mismo para el uso según la reivindicación 1, que comprende una cadena pesada expuesta en SEQ ID: 121 y una cadena  
15 ligera expuesta en SEQ ID: 123.
7. Un método *in vitro* para detectar células B activadas, y el método incluye
- a) una etapa de puesta en contacto de un anticuerpo monoclonal que se une a un dominio extracelular de PLD4 o un fragmento de anticuerpo que contiene una región de unión al antígeno del mismo con las células  
20 a ensayar; y
- b) una etapa de detección del anticuerpo monoclonal o del fragmento de anticuerpo que contiene la región de unión al antígeno del mismo que se une a las células.
8. El uso de un anticuerpo monoclonal que se une a un dominio extracelular de PLD4 humana o un fragmento de anticuerpo que contiene una región de unión al antígeno del mismo para detectar células B activadas *in vitro*.
- 25 9. Un método *in vitro* para inhibir una actividad de células B activadas, y el método incluye una etapa de puesta en contacto de cualquiera de los siguientes componentes con las células B activadas:
- (a) un anticuerpo monoclonal o un fragmento de anticuerpo que contiene una región de unión al antígeno del mismo que se une a PLD4 e inhibe la actividad de las células B activadas o que tiene actividad citotóxica  
30 contra las células B activadas, y
- (b) una inmunoglobulina en la que están injertadas las regiones determinantes de la complementariedad del anticuerpo monoclonal de (a), o un fragmento de anticuerpo que contiene una región de unión al antígeno del mismo, en el que la actividad de las células B activadas es la producción de anticuerpos o la maduración hasta células secretoras de anticuerpos.
10. Un anticuerpo monoclonal o un fragmento de anticuerpo que contiene una región de unión al antígeno del mismo o una inmunoglobulina para el uso como un medicamento que inhibe células B activadas en la prevención o el  
35 tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria provocada por las células B activadas, o en la prevención o el tratamiento de una enfermedad alérgica, en el que:
- (a) el anticuerpo monoclonal o el fragmento de anticuerpo que contiene una región de unión al antígeno del mismo se une a PLD4 e inhibe la actividad de las células B activadas o tiene actividad citotóxica contra las  
40 células B activadas, o
- (b) la inmunoglobulina es una inmunoglobulina en la que están injertadas las regiones determinantes de la complementariedad del anticuerpo monoclonal de (a), o un fragmento de anticuerpo que contiene una región de unión al antígeno del mismo, en el que la actividad de las células B activadas es la producción de anticuerpos o la maduración hasta células secretoras de anticuerpos.

FIG.1

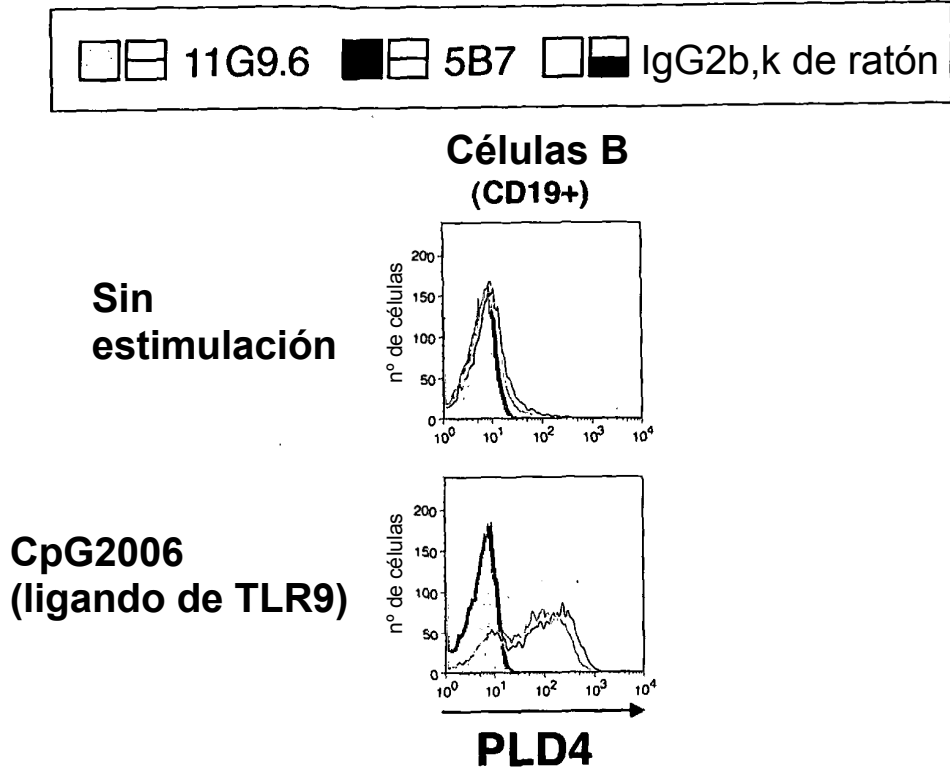


FIG.2

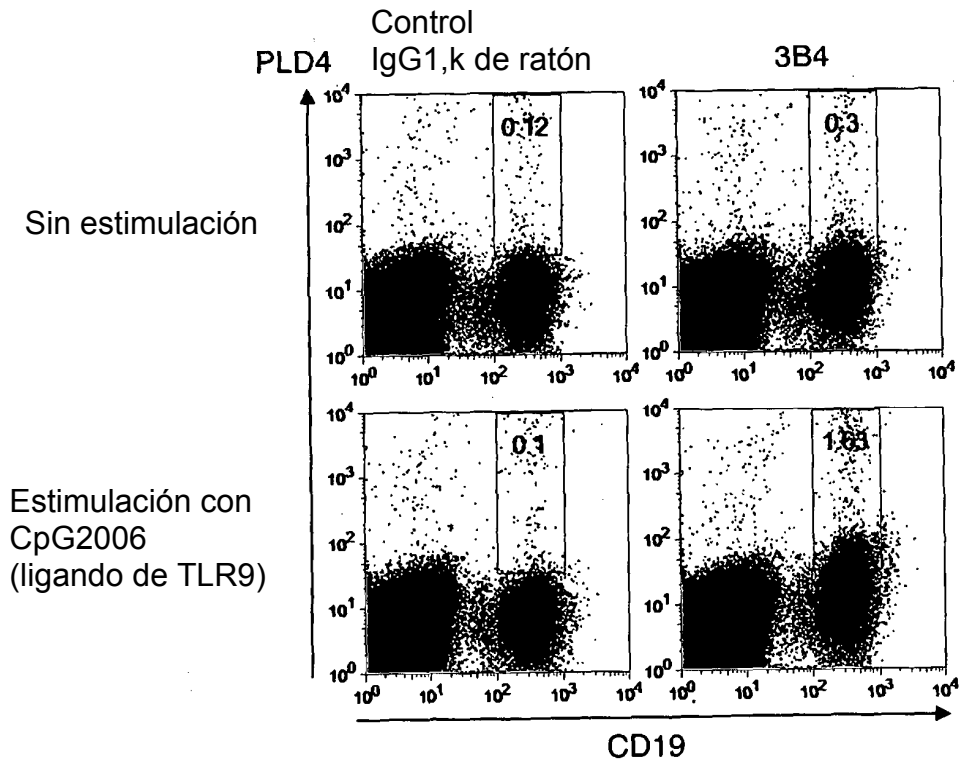




FIG.3

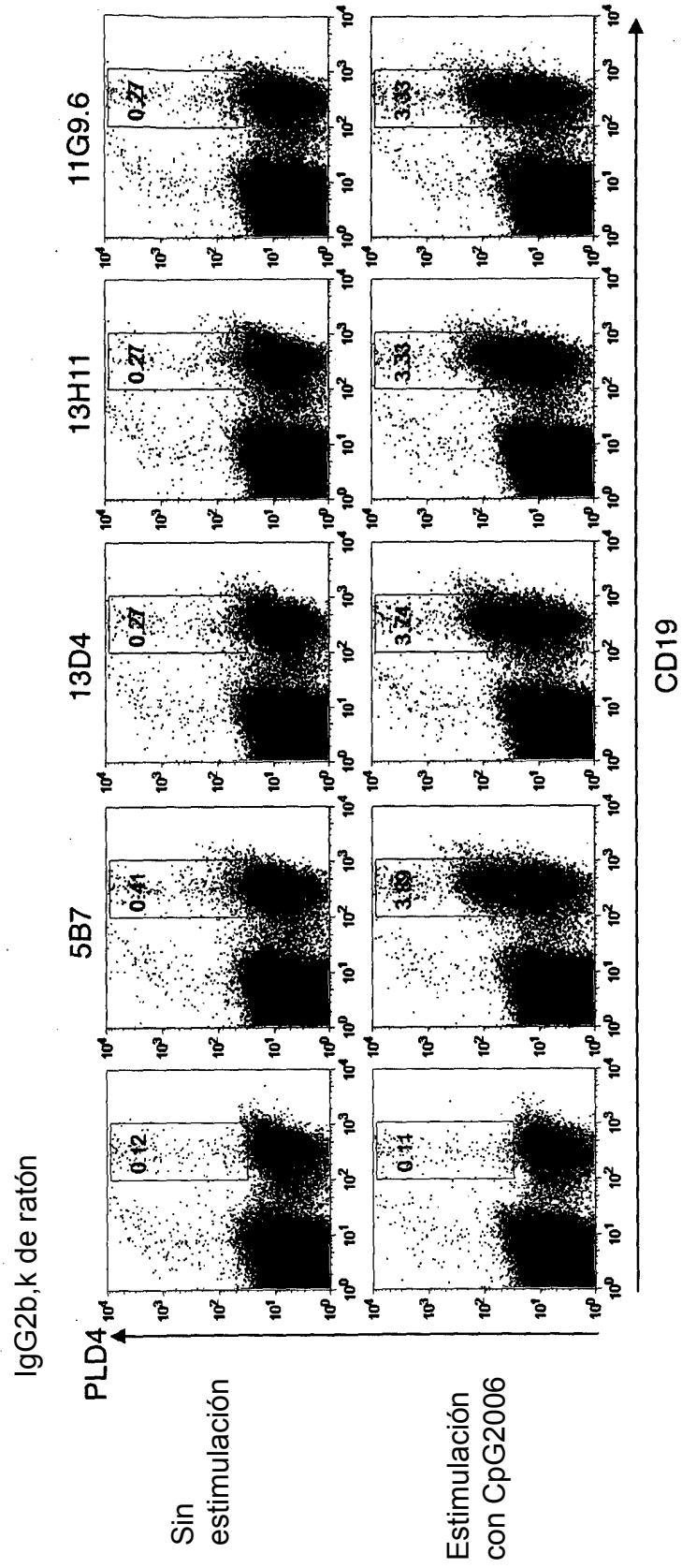
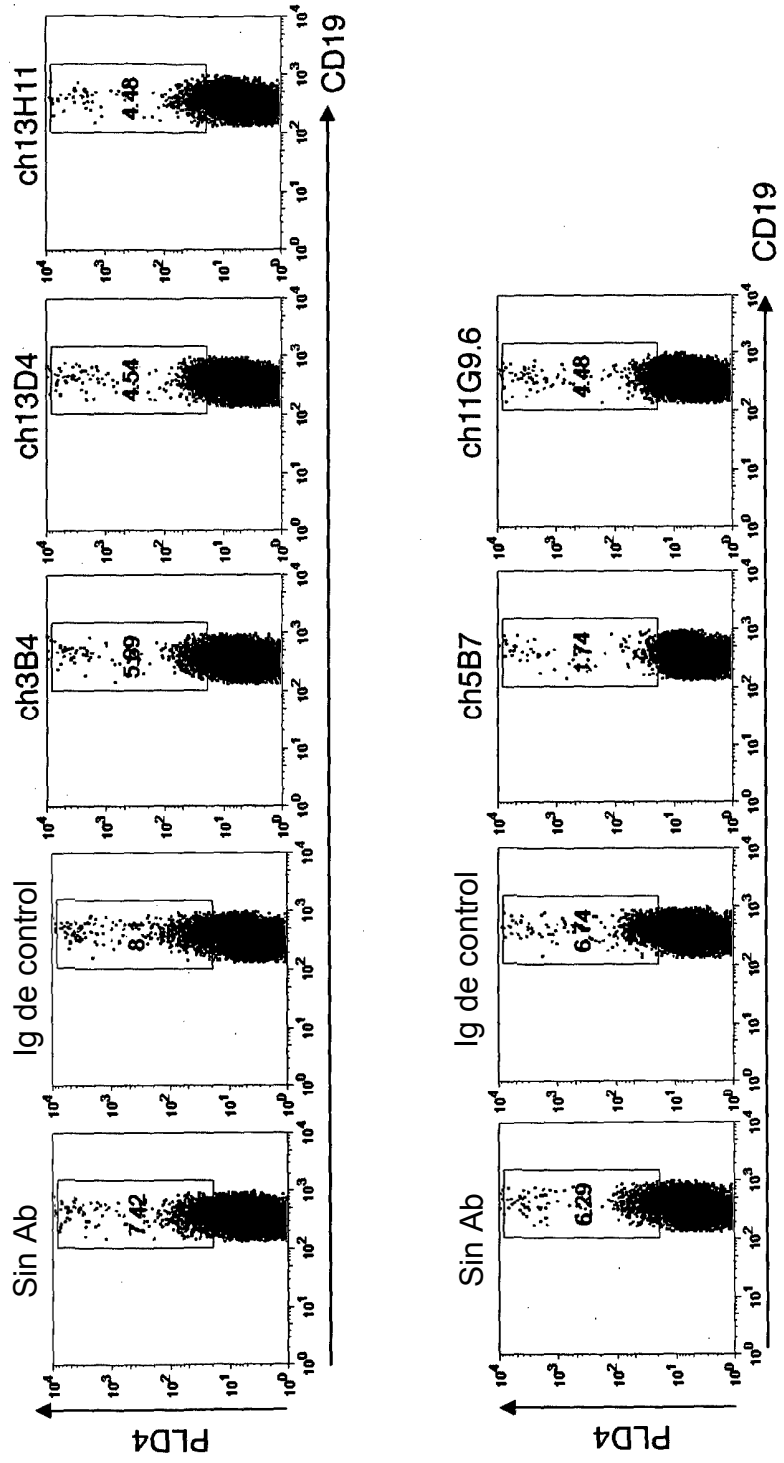


FIG.4



**FIG.5**

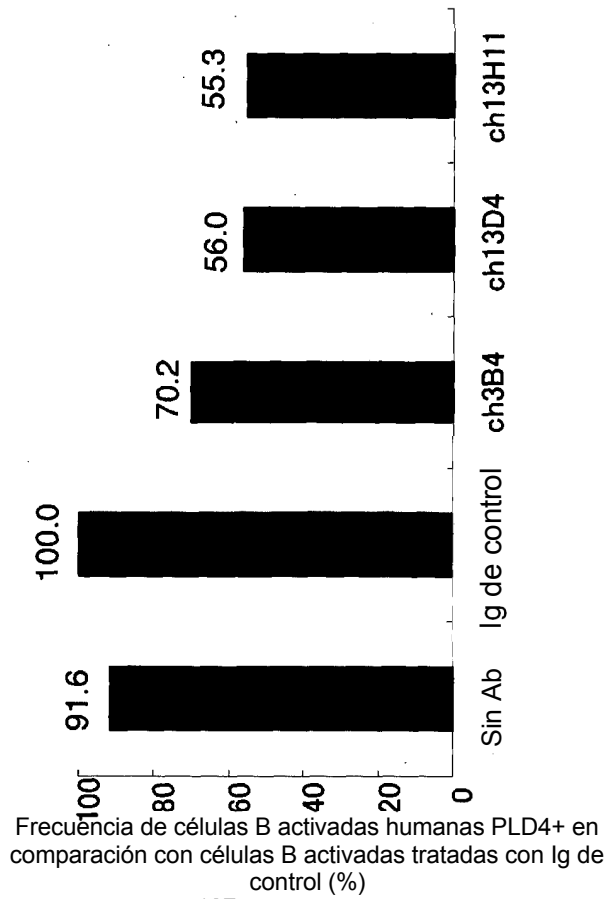
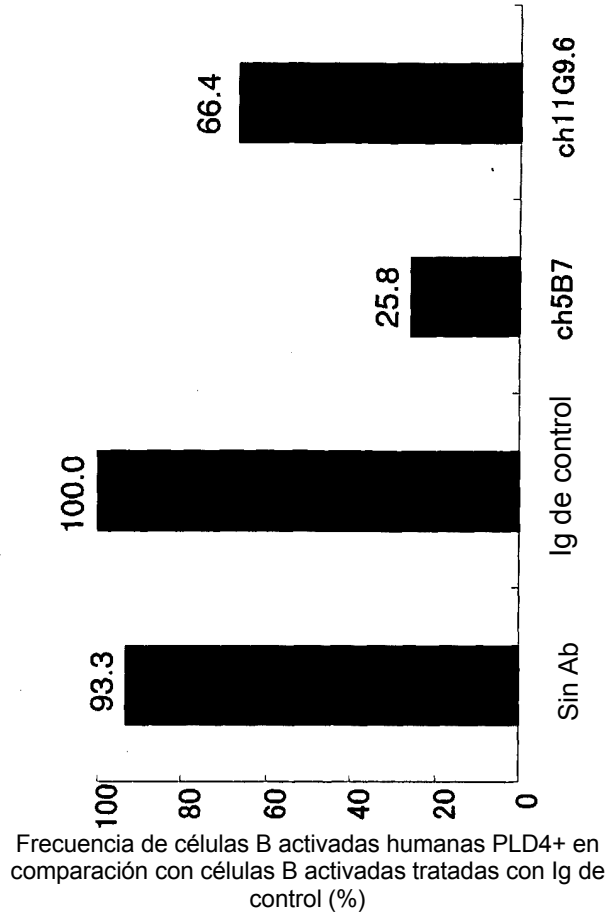


FIG.6

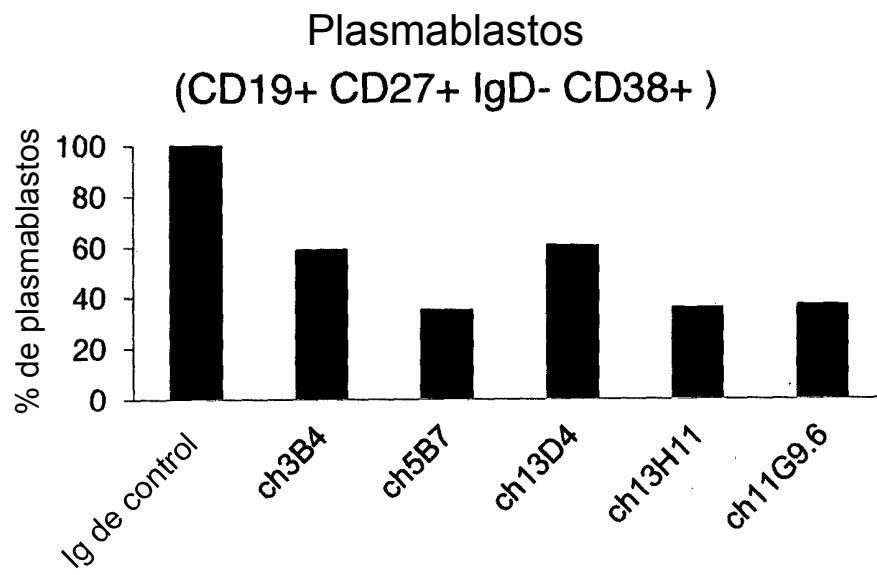


FIG.7

