

(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**

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 abbreviar como PLD, y "fosfolipasa D4" y similares se pueden abbreviar como PLD4 y similares.

**Técnica Antecedente**

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.

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, quimiotaxis y similares, y actúa principalmente sobre el sistema nervioso, el sistema inmunitario y similares.

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.

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.

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.

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).

Se ha hallado una expresión de mARN 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 mARN 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.

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 mARN de PLD4 de ratón también se observa en tejidos no neuronales, y principalmente se distribuye

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).

5 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 antigenicos 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 antigenicos 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 antigenicos 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).

25 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.

30 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.

45 55 IgG, la inmunoglobulina G, es un isótipo 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 prometedora para curar las enfermedades autoinmunitarias.

10 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+.

15 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".

20 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.

25 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] Jegó 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

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 Nº: 2) como CDR1, una secuencia DIYPGSDSTNYNEKFKS (SEQ ID Nº: 3) como CDR2 y GGWL DAMDY (SEQ ID Nº: 4) como una secuencia CDR3 en una región variable de una cadena pesada, y una secuencia RASQDISNYLN (SEQ ID Nº: 5) como CDR1, una secuencia YTSLRHS (SEQ ID Nº: 6) como CDR2 y una secuencia QQGNTLPW (SEQ ID Nº: 7) como CDR3 en una región variable de una cadena ligera;

30 (b) una secuencia TYWMH (SEQ ID Nº: 8) como CDR1, una secuencia AIYPGNSETSYNQKFKG (SEQ ID Nº: 9) como CDR2 y GYSDFDY (SEQ ID Nº: 10) como una secuencia CDR3 en la región variable de la cadena pesada, y una secuencia HASQGIRSNIG (SEQ ID Nº: 11) como CDR1, una secuencia HGTNLED (SEQ ID Nº: 12) como CDR2 y una secuencia VQYVQFP (SEQ ID Nº: 13) como CDR3 en la región variable de la cadena ligera;

35 (c) una secuencia DYNLH (SEQ ID Nº: 14) como CDR1, una secuencia YIYPYNGNTGYNQKFKR (SEQ ID Nº: 15) como CDR2 y GGIYDDYYD YAI DY (SEQ ID Nº: 16) como una secuencia CDR3 en la región variable de la cadena pesada, y una secuencia RASENIYSHIA (SEQ ID Nº: 17) como CDR1, una secuencia GATNLAH (SEQ ID Nº: 18) como CDR2 y una secuencia QHFWGTP (SEQ ID Nº: 19) como CDR3 en la región variable de la cadena ligera;

40 (d) una secuencia SYLY (SEQ ID Nº: 20) como CDR1, una secuencia LINPTNSDTIFNEKFKS (SEQ ID Nº: 21) como CDR2 y EGGYGYGPFAY (SEQ ID Nº: 22) como una secuencia CDR3 en la región variable de la cadena pesada, y una secuencia TSSQTLVHSNGNTYLH (SEQ ID Nº: 23) como CDR1, una secuencia KVSNRFS (SEQ ID Nº: 24) como CDR2 y una secuencia HSTHVP (SEQ ID Nº: 25) como CDR3 en la región variable de la cadena ligera;

45 (e) una secuencia SYGMS (SEQ ID Nº: 26) como CDR1, una secuencia TISSGGSYIYYPESVKG (SEQ ID Nº: 27) como CDR2 y LYGGRRGYGLDY (SEQ ID Nº: 28) como una secuencia CDR3 en la región variable de la cadena pesada, y una secuencia RSSKSLHSDGITYLY (SEQ ID Nº: 29) como CDR1, una secuencia QMSNLAS (SEQ ID Nº: 30) como CDR2 y una secuencia AQNLEL (SEQ ID Nº: 31) como CDR3 en la región variable de la cadena ligera;

50 (f) una secuencia SHYYWT (SEQ ID Nº: 32) como CDR1, una secuencia YISYDGSNNYNPSLKN (SEQ ID Nº: 33) como CDR2 y EGPLYGGNPYWYFDV (SEQ ID Nº: 34) como una secuencia CDR3 en la región variable de la cadena pesada, y una secuencia RASQDIDNYLN (SEQ ID Nº: 35) como CDR1, una secuencia YTSLRHS (SEQ ID Nº: 36) como CDR2 y una secuencia QQFNTLP (SEQ ID Nº: 37) como CDR3 en la región variable de la cadena ligera;

(g) una secuencia SHYYWS (SEQ ID Nº: 38) como CDR1, una secuencia YISYDGSNNYNPSLKN (SEQ ID Nº: 39) como CDR2 y EGPLYGGNPYWYFDV (SEQ ID Nº: 40) como una secuencia CDR3 en la región variable de la cadena pesada, y una secuencia RASQDIDNYLN (SEQ ID Nº: 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.

30 (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.

(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.

35 (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.

40 (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*.

(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:

- 45 (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
- (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

5 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:

10 (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

15 (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.

20 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.

25 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 construidos mediante recombinación genética.

30 Los ejemplos de anticuerpos construidos 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.

35 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.

40 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.

#### 45 **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.

45 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.

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

50 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.

55 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.

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, κ 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 químérico anti-PLD4 indicado. El co-cultivo de PBMCs con los anticuerpos químéricos 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 químérico anti-PLD4.

15 La Fig. 6 es un resultado de la citometría de flujo. Se cultivaron PBMCs con los anticuerpos hacia PLD4 químéricos 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.

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.

25 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.

30 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.

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

45 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 µg/ratón, y el volumen de la segunda a la cuarta administración fue 50 µg/ratón.

### 50 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.

55 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 µl 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 (κ, λ), y el desarrollo de color se detectó con OPD (ortofenilen 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, 5<sup>a</sup> 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 Nº: 74, y la secuencia de aminoácidos es SEQ ID Nº: 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 Nº: 2, SEQ ID Nº: 3 y SEQ ID Nº: 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 Nº: 76, y la secuencia de aminoácidos es SEQ ID Nº: 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 Nº: 8, SEQ ID Nº: 9 y SEQ ID Nº: 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 Nº: 78, y la secuencia de aminoácidos es SEQ ID Nº: 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 Nº: 14, SEQ ID Nº: 15 y SEQ ID Nº: 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 Nº: 80, y la secuencia de aminoácidos es SEQ ID Nº: 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 Nº: 14, SEQ ID Nº: 15 y SEQ ID Nº: 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 Nº: 82, y la secuencia de aminoácidos es SEQ ID Nº: 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 Nº: 20, SEQ ID Nº: 21 y SEQ ID Nº: 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 Nº: 84, y la secuencia de aminoácidos es SEQ ID Nº: 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 Nº: 26, SEQ ID Nº: 27 y SEQ ID Nº: 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 Nº: 86, y la secuencia de aminoácidos es SEQ ID Nº: 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 Nº: 26, SEQ ID Nº: 27 y SEQ ID Nº: 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 Nº: 88, y la secuencia de aminoácidos es SEQ ID Nº: 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 Nº: 32, SEQ ID Nº: 33 y SEQ ID Nº: 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 Nº: 90, y la secuencia de aminoácidos es SEQ ID Nº: 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 Nº: 38, SEQ ID Nº: 39 y SEQ ID Nº: 40, respectivamente.

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

SEQ ID Nº: 92, y la secuencia de aminoácidos es SEQ ID Nº: 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 Nº: 38, SEQ ID Nº: 39 y SEQ ID Nº: 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, 5 sin embargo, son diferentes (13H11 tiene la región constante de IgG2b de ratón y 14C1 tiene la región constante de IgG1 de ratón).

La secuencia de ácido nucleico de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo 11G9.6 de ratón es SEQ ID Nº: 94, y la secuencia de aminoácidos es SEQ ID Nº: 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 Nº: 5, SEQ ID Nº: 6 y SEQ 10 ID Nº: 7, respectivamente.

La secuencia de ácido nucleico de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo 3B4 de ratón es SEQ ID Nº: 96, y la secuencia de aminoácidos es SEQ ID Nº: 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 Nº: 11, SEQ ID Nº: 12 y SEQ ID Nº: 13, respectivamente.

15 La secuencia de ácido nucleico de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo 5B7 de ratón es SEQ ID Nº: 98, y la secuencia de aminoácidos es SEQ ID Nº: 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 Nº: 17, SEQ ID Nº: 18 y SEQ ID Nº: 19, respectivamente.

20 La secuencia de ácido nucleico de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo 7B4 de ratón es SEQ ID Nº: 100, y la secuencia de aminoácidos es SEQ ID Nº: 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 Nº: 17, SEQ ID Nº: 18 y SEQ ID Nº: 19, respectivamente.

25 La secuencia de ácido nucleico de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo 8C11 de ratón es SEQ ID Nº: 102, y la secuencia de aminoácidos es SEQ ID Nº: 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 Nº: 23, SEQ ID Nº: 24 y SEQ ID Nº: 25, respectivamente.

30 La secuencia de ácido nucleico de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo 10C3 de ratón es SEQ ID Nº: 104, y la secuencia de aminoácidos es SEQ ID Nº: 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 Nº: 29, SEQ ID Nº: 30 y SEQ ID Nº: 31, respectivamente.

La secuencia de ácido nucleico de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo 11D10 de ratón es SEQ ID Nº: 106, y la secuencia de aminoácidos es SEQ ID Nº: 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 Nº: 29, SEQ ID Nº: 30 y SEQ ID Nº: 31, respectivamente.

35 La secuencia de ácido nucleico de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo 13D4 de ratón es SEQ ID Nº: 108, y la secuencia de aminoácidos es SEQ ID Nº: 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 Nº: 35, SEQ ID Nº: 36 y SEQ ID Nº: 37, respectivamente.

40 La secuencia de ácido nucleico de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo 13H11 de ratón es SEQ ID Nº: 100, y la secuencia de aminoácidos es SEQ ID Nº: 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 Nº: 41, SEQ ID Nº: 42 y SEQ ID Nº: 43, respectivamente.

45 La secuencia de ácido nucleico de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo 14C1 de ratón es SEQ ID Nº: 112, y la secuencia de aminoácidos es SEQ ID Nº: 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 Nº: 41, SEQ ID Nº: 42 y SEQ ID Nº: 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: EGPLYGGNPYWYFDV, 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: EGPLYGGNPYWYFDV, 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 químico 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 químico 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, 25 13H11, 14C1, 11G9.6, etc.).

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 35 de una composición farmacéutica para la inhibición de células B activadas.

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 inmunoglobulina.

10 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 inhibidora 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 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 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.

20 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:

- 25 - 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);
- 30 - un anticuerpo químérico 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
- 35 - 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)).

40 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 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.

- 45 50 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 ( $1 \times 10^7$  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 ( $1 \times 10^7$  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 (Biolegend) 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 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.
- 10

15 Ejemplo 3

Actividad citotóxica de anticuerpos químéricos 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 químérico 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 químérico (ch3B4), un anticuerpo 3D4 químérico (ch3D4), o un anticuerpo 13H11 químérico (ch13H11) se tiñó con 25 5B7, y una muestra en la que las PBMC se trataron con un anticuerpo 5B7 químérico (ch5B7) o un anticuerpo 11G9.6 químérico (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 químérico 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 químéricos 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 químéricos 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 45 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 químéricos 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.

5 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)

```
ATGAGATCACAGTTCTTACAGTTACTGAGCACACAGAACCTCACCTTGG
GATGGAGCTGTATCATCCTCTTGGTAGCAACAGCTACAGGTGTCCACTC
CCAGGTCCAAC TG CAGCAGCCTGGGGCTGAAC TGGTGAAGCCTGGGACTTC
AGT GAAAATGTCCTGCAAGGCTCTGGCTACACCTCACCA GCTACTGGATG
CACTGGGTGAAGCAGAGGCCGGACAAGGCCTTGAGTGGATTGGAGATATT
TATCCTGGTAGTGATAGTACTAACTACAATGAGAAGTTCAAGAGCAAGGCC
ACACTGACTGTAGACACATCCTCCAGCACAGCCTACATGCAACTCAGCAGC
CTGACATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTACTGTGCAAGAGGAGGGTGGTTG
GATGCTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCAggcaaa
acaacaccccccattcactggccctaaggc
```

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).

```
MRSQFSIQLLSTQNLTLGWSCIILFLVATATGVHSQVQLQQPGAELVKPGTSVKMSCK
ASGYTFTSYWMHWVKQRPGQGLEWIGDIYPGSDSTNYNEKFK$ATLTVDTSSSTA
YMQLSSLTSEDSAVYYCARGGWLDAMDYWGQQGTSVTVSSaktppsvyplapkg
```

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)

```
ATGATGTCCTCTGCTCAGTTCTGGTCTCCTGTTGCTCTGTTCAAGGTAC
CAGATGTGATATCCAGATGACACAGACTACATCCTCCCTGTCTGCCTCTG
GGAGACAGAGTCACCATCAGTTGCAGGGCAAGTCAGGACATTAGCAATTAT
TTAAACTGGTATCAGCAGAAACCAGATGGAACTGTTAAACTCCTGATCTACT
ACACATCAAGATTACACTCAGGAGTCCCCTCAAGGTTAGTGGCAGTGGGT
CTGGAACAGATTATTCTCTCACCATAGCAACCTGGAGCAAGAAGATATTG
CCACTTACTTTGCCAACAGGGTAATACGCTTCCGTGGACGTTGGTGGAGG
CACCAAGCTGGAAATCAAAcgggctgtgctgaccaactgtatccatcaagggcgaat
```

25 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).

MMSSAQFLGLLLLCFQGTRCDIQMTQTTSSLASLGDRVTISCRASQDISNYLNWYQ  
KQPDGTVKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLP  
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].

ATGGAATGTAACTGGATACTTCCTTTATTCTGTCGGTAATTTCAGGGGTCT  
CCTCAGAGGTTCAGCTCCAGCAGTCTGGACTGTGCTGTCAAGGCCTGGGG  
CTTCCGTGACGATGTCCTGCAAGGCTTCTGGCAGACAGCTTACCACTACTG  
GATGCACTGGTAAAACAGAGGCCTGGACAGGGTCTAGAATGGATTGGTGC  
TATCTATCCTGGAAATAGTGAACACTAGCTACAACCAAGAGTCAGGGCAA  
GCCAAACTGACTGCAGTCACATCCGCCAGCACTGCCTATATGGAGTTCACT  
AGCCTGACAAATGAGGACTCTGCGGTCTATTACTGTACGGGGGTTATTCCG  
ACTTGACTACTGGGCCAAGGCACCACTCTCACAGTCTCCTCAgccaaaacgaca  
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).

MECNWILPFILSVISGVSSEVQLQQSGTVLSRPGASVTMSCKASGDSFTTYWMHWVK  
QRPGQGLEWIGAIYPGNSETSYNQKEFKGKAKITAVTSASTAYMEFTSLTNEDSAVYY  
CTGGYSDFDYWGQGTTLVSSak1ppsvyp

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 AIYPGNSETSYNQKFKG

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

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.

25 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]

ATGATGGCCTGCTCAGTTCTGCATTCTGTTGCTTGGTTCCAGGTGC  
AGGATGTGACATCCTGATGACCCAATCTCCATCCTCCATGTCTGTATCTCTG  
GGAGACACAGTCAGCATCACTGCCATGCAAGTCAGGGCATTAGAAGTAAT  
ATAGGGTGGTTGCAGCAGAAACCAGGGAAATCATTAAGGGCCTGATCTT

CATGGAACCAACTGGAAAGATGGAGTTCCATCAAGGTCAGTGGCAGAGGA  
 TCTGGAGCAGATTATTCTCTCACCATCAACAGCCTGGAATCTGAAGATTTG  
 CAGACTATTACTGTGTACAGTATGTTCAAGTTCAGTTCCAAACGTTGGCTCGGG  
 GACAAAGTTGGAAATAAAGAcgggctgatgctgaccaactgtatccatctccaccatccagtgagcagt  
 aacatctggaggtgcctcagtcgt

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  
QKPGKSFKGLIFHGTNLEDGVPSRFSGRGSGADYSLTINSLESEDFADYYCVOYVQFP  
PTFGSGTKLEIRradaaptvsifppsseqltsggasvv

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].

ATGGGATGGAGCTGGATCTTCTCTCCTCTGTCAAGGAACTGCAGGCGTCC  
ACTCTGAGGTCCAGCTTCAGCAGTCAGGACCTGAACTGGTGAAAACCTGGGG  
 CCTCAGTGAAGATATCCTGCAAGGCTTCTGGATACACATTCACTGACTACAA  
 CTTGCACTGGGTGAAGCAGAGCCATGGAAAGAGCCTTGAGTGGATTGGATA  
 TATTTATCCTTACAATGGTAATACTGGCTACAACCAGAAGTTCAAGAGGAA  
 GCCCACATTGACTGTAGACAATTCCCTCCGGCACAGTCTACATGGAGCTCCGC  
 AGCCTGACATCTGAGGACTCTGCAGTCTATTACTGTCAAGAGGGAGGGATC  
 TATGATGATTACTACGACTATGCTATCGACTATTGGGTCAAGGAACCTCAG  
 TCACCGTCTCCTCAgccaaaacaacaccccccacgtctatccactggccctaagggcgaat

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).

MGWSWIFLLSGTAGVHSEVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYTFTDYNLHWV  
KQSHGKSLEWIGYIYPYNGNTGYNQKFKRATLTVDNSSGTVYMELRSLTSEDSAV  
YYCARGGIYDDYYDYAIDYWGQGTSVTVSSakttppsvyplapkge

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 GGIYDDYYDYAIDY

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]

ATGAGTGTGCCCACTCAGGTCTGGGTTGCTGCTGCTGTGGCTTACAGATG  
 CCAGATGTGACATCCAGATGACTCAGTCTCCAGCCTCCCTATCTGTATCTGT  
 GGGAGAAACTGTCGCCATCACATGTCGAGCAAGTGAGAATATTACAGTCA  
 TATAGCATGGTATCAGCAGAAAGAGGGAAAATCTCCTCAGCGCCTGGTCTA  
 TGGTGCAACAAACTTAGCACATGGTGTGCCATCAAGGTCAGTGGCAGTGG  
 ATCAGGCACACAGTATTCCCTCAAGATCAACAGCCTCAGTCTGAAGATT  
 GGGAGTTATTACTGTCAACATTGGGTACTCCGTGGACGTTGGTGGAG  
 GCACCAAGCTGGAAATCAAAcgggctgatgcaccaactgttatccatctccaccatccagtgagcag  
 ttaacatctggaggtgcctcagtcgtgtcttctt

- 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).

MSVPTQVLGLLLLWLTDARCDIQMTQSPASLSVSVGETVAITCRASENIYSHIAWYQ  
QKEGKSPQRLVYGATNLAHGVP<sub>S</sub>RFSGSGTQYSLKINSLQSEDFGSYYCQHFWGT

PWTFGGGTKLEIKradaaptvsifppssseqltsggasvvcf

- 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 QHFWGTP

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].

ATGGGATGGAGCTGGATCTTCTTCCTCAGGA<sub>ACTGCAGGCGTCC</sub>  
 ACTCTGAGGTCCAGCTCAGCAGTCAGGACCTGA<sub>ACTGGTGA</sub>AAACCTGGGG  
 CCTCAGTGAAGATATCCTGCAAGGCTCTGGATA<sub>CACATTCA</sub>CTGACTACAA  
 CTTGCACTGGGTGAAGCAGAGCCATGGAAAGAGCCTTGAGTGGATTGGATA  
 TATTATCCTACAATGGTAATACTGGCTACAACCAGAAGTCAAGAGGAA  
 GGCCACATTGACTGTAGACAATTCCCTCCGGCACAGTCTACATGGAGCTCCGC  
 AGCCTGACATCTGAGGACTCTGCAGTCTATTACTGTGCAAGAGGGAGGGATC  
 TATGATGATTACTACGACTATGCTATCGACTATTGGGTCAAGGAACCTCAG  
 TCACCGTCTCCTCAAgccaaaacaacacccccatcagtctatccactggcccctaaggg

- 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).

MGWSWIFLFLSGTAGVHSEVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYTFTDYNLHWV  
KQSHGKSLEWIGYIYPYNGNTGYNQKFKRKATLTVDNSSGTVYMELRSLTSEDSAV  
 YYCARGGIYDDYYDYAIDYWGQGTSVTVSSakttppsvyplapk

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

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]

ATGAGTGTGCCCACTCAGGTCTGGGTTGCTGCTGTGGCTTACAGATG  
 CCAGATGTGACATCCAGATGACTCAGTCTCCAGCCTCCATCTGTATCTGT  
 GGGAGAAAATGTCGCCATCACATGTCGAGCAAGTGAGAATATTACAGTCA  
 TATAGCATGGTATCAGCAGAAAGAGGGAAAATCTCCTCAGCGCCTGGTCTA  
 TGGTGCAACAAACTTAGCACATGGTGTGCCATCAAGGTTAGTGGCAGTGG  
 ATCAGGCACACAGTATTCCCTCAAGATCAACAGCCTCAGTCTGAAGATT  
 GGGAGTTATTACTGTCAACATTGGGGTACTCCGTGGACGTTGGTGGAG  
 GCACCAAGCTGGAAATCAAAcgggctgatgctgaccaactgttatccatccaccatccagtgagcag  
 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).

MSVPTQVLGLLLLWLTDARCDIQMTQSPASLSVSVGETVAITCRASENIYSHIAWYQ  
 QKEGKSPQRI.VYGATNLAHGVP~~S~~RGSGSGTQYSI.KINSIQSEDFGSYYCQHFWGT  
PWTFGGGTKI.EIKradaaptvsifppsseqltsggas

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

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.

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].

ATGGGATGGAGCTATCATCCTCTTTGGTAGCAACAGCAACAGGGTCC  
 ACTCCCAGGTCCAACTGCAGCAGTCGGGGCTGAACTGGTGAAGCCTGGGG  
 CTTCAGTGAAGTTGTCTGCAAGGCTTGGCTACACCTTCACCAGCTACTA  
 TTTGTACTGGGTGAGGCAGAGGCCTGGACAAGGCCTGAGTGGATTGGACT  
 GATTAATCCTACCAATAGTGATAACTATCTTCAATGAGAAGTTCAAGAGCAA  
 GGCCACACTGACTGTAGACAAATCCTCCAGCACAGCATACATGCAACTCAG  
 CAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTACTGTACACGAGAGGGGG  
 ATATGGTTACGGCCCGTTTGCTTACTGGGGCAAGGGACTCTGGTCACTGTC  
 TCTGCAgccaaaacaaccccccatcatcactggcccctaaggc

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).

**MGWSYIILFLVATATGVHSQVQLQQSGAELVKPGASVKLSCKASGYTFT**SYYLYWV****  
**RQRPGGLEWIGLINPTNSDTIFNEKFFKSKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYY**  
**CTREGGYGYGPFAYWGQTLTVVAakttppsvyplapkg**

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

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 EG<sup>Y</sup>GYGPFAY

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.

10 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]

ATGAAGTTGCCTGTTAGGCTGTTGGTGCTGATGTTCTGGATTCCCTGCTTCCA  
 GCAGTGATGTTGTGATGACCCAAACTCCACTCTCCCTGCCTGTCAGTCTTGG  
 AGATCAAGCCTCCATCTCTGCACATCTAGTCAGACCCCTGTACACAGTAAT  
 GGAAACACCTATTACATTGGTACCTGCAGAAGCCAGGCCAGTCTCCAAAG  
 CTCCTGATCTACAAAGTTCCAACCGATTCTGGGTCCAGACAGGTTCA  
 GTGGCAGTGGATCAGGGACAGATTTCACACTCAAGATCAGCAGAGTGGAGG  
 CTGAGGATCTGGGAGTTATTCTGCTCTCACAGTACACATGTTCCATTAC  
 GTTCGGCTCGGGACAAAGTTGGAAATAAAAcgggctgatgctgcaccaactgttatccatctcc  
 ccaccatccagtgagcagttaacatctggag

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).

**MKLPVRLLVLMFWIPASSSDVVMTQTPLSLPVSLGDQ**ASISCTSSQLVHSNGNTYLH****  
**WYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSH**ST****  
**HVPFTFGSGTKLEIKKradaptvsifppsseqltsg**

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

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].

ATGAACTTCGGGCTCAGCTGATTTCTTGCCCTCATTAAAAGGTGTCC  
 AGTGTGAGGTGCAGCTGGAGTCTGGGGAGACTTAGTGAGGCCTGGAG  
 GGTCCCTGAAACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTAGCTAGTAGCTATGG  
 CATGTCTTGGTTCGCCAGACTCCAGACAAAGAGGCTGGAGTGGGTGCAAC  
 CATTAGTAGTGGTGGTAGTTACATCTACTATCCAGAAAGTGTGAAGGGCG  
 ATTCAACCACATCTCAGAGACAATGCCAGGAACATCCTGTACCTGCAAATGAG  
 CAGTCTGAAGTCTGAGGACACAGCCATGTATTATTGTGTAAGACTTACGGT  
 GGTAGGAGAGGCTATGGTTGGACTACTGGGTCAAGGAACCTCAGTCACC  
 GTCTCCTCAgccaacaacagccccatcggtatcca

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).

5 MNFGISLIFLALIILKGVQCEVQLVESGGDLVRPGGSLKI**SCAASGFSFSSY**GMSWFRQ  
 TPDKRLEWVATISSGGSYIYYPESVKGRFTISRDNARNIILYQMSSLKSEDTAMYYCV  
RLYGGRRGYGLDYWGQGTSVTVSSakttapsvyp

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 TISSGGSYIYYPESVKKG

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 κ de ratón]

ATGAGGTTCTCTGCTCAGCTCTGGGGCTGCTTGCTCTGGATCCCTGGAT  
 CCACTGCGGAAATTGTGATGACGCAGGCTGCATTCTCAATCCAGTCACTCT  
 TGGAACATCAGCTTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTAAGAGTCTCCTACATAGT  
 GATGGCATCACTTATTGTATTGGTATCTGCAGAACGCCAGGCCAGTCTCCTC  
 AGCTCCTGATTATCAGATGTCCAACCTTGCCTCAGGAGTCCCAGACAGGTT  
 CAGTAGCAGTGGTCAGGAACTGATTCACACTGAGAACATCAGCAGAGTGGAA  
 GGCTGAGGATGTGGGTGTTATTACTGTGCTAAAATCTAGAACCTTACACG  
 TTCGGAGGGGGACCAAGCTGGAAATAAAAcggcgtatgtcaccaactgtatccatc

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

MRFSAQIILGII.VI.WIPGSTAEIVMTQAAFSNPVTLGTSASISCRSSKSLI.HSDGITYLY  
 WYLQKPGQQSPQLLIYQMSNLASGVPDRFSSSGSGTDFTLRISRVEAEDVGVYYCAQN  
LELYTFGGGTKLEIKradaaptvsi

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

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].

ATGAACCTCGGGCTCAGCTGATTTCTGCCCTCATTTAAAAGGTGTCC  
AGTGTGAGGTGCAGCTGGTGGAGACTTAGTGAGGCCTGGAG  
GGTCCCTGAAACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCAGTTCA  
GTAGCTTGTTGCCAGACTCCAGACAAAGAGGCTGGAGTGGGTC  
GCAACCATAGTAGTGGTGGTAGTTACATCTACTATCCAGAA  
AGTGTGAAGGCTGGACTACTGGGGTCAAGGAACCTCAGTC  
ACCTGACAGACAATGCCAGAACATCCTGTACCTGCAAATGAG  
CAGTCTGAAGTCTGAGGACACAGCCATGTATTATGTGTAAG  
ACTCTACGGTGGAGAGGCTATGGTTGGACTACTGGGGTCAAG  
GAACCTCAGTCACccaaacaacacccccatcagtatcca

- 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).

MNFGLSLIFLALILKGVQCEVQLVESGGDLVRPGGSLKLSCAASGFSFSSYGMSWFRQ  
TPDKRLEWVATISSGGSYIYYPESVKGRFTISRDNARNII.YLQMSSLKSEDTAMYYCV  
RLYGGRRGYGLDYWGQGTSVTVSS aktpssvyp

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 TISSGGSYIYYPESVKG

- 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]

ATGAGGTTCTCTGCTCAGCTCTGGGGCTGCTTGCTGGATCCCTGGAT  
CCACTGCGGAAATTGTGATGACGCAGGCTGCATTCTCAATCCAGTC  
ACTCTGGAACATCAGCTTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTAAGAGTCT  
CCTACATAGTGATGGCATCACTTATTGTATTGGTATCTGCAGAAC  
GCCAGGCCAGTCTCAGCTCAGGAGTCCCAGACAGGTT  
CAGTAGCAGTGGGTCAAGGAACTGATTCACACTGAGAAC  
TCAGCAGAGTGAGGCTGAGGATGTGGGTGTTATTACTGTGCT  
CAAAATCTAGAACCTTACACGTT  
TCGGAGGGGGACCAAGCTGGAAATAAAcggctgatgctgcaccaactgtatccatc

- 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).

MRFSAQLLGLLVWIPGSTAEIVMTQAAFSNPVTLGTSASISCRSSKLLHSDGITYLY  
WYLQKPGQSPQLLIYQMSNLASGVPDRFSSSGSGTDFTLRISRVEADVGVYYCAQN  
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 Nº: 88, y la secuencia de aminoácidos es SEQ ID Nº: 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 Nº: 32, SEQ ID Nº: 33 y SEQ ID Nº: 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].

ATGAAAGTGGTGGAGTCTGTTGACCTGTTGACAGCCATTCTGGTATCCTGT  
 CTGATGTACAGCTTCAGGAGTCAGGACCTGGCCTCGTAAACCTCTCAATC  
 TCTGTCTCTCACCTGCTCTGTCAGTGGCTACTCCATCACCAGTCATTATTACT  
 GGACCTGGATCCGGCAGTTCCAGGAAACAAACTGGAATGGATGGGCTACA  
 TAAGCTACGACGGTAGCAATAACTACAACCCATCTCTCAAAAATCGAATCT  
 CCATCACTCGTGACACATCTAAGAACCAAGTTTCCTGAAGTTGAATTCTGT  
 GACTACTGAGGACACAGCTACATATAACTGTGCAAGAGAGGGCCGCTCTA  
 CTATGGTAACCCCTACTGGTATTGATGTCTGGGCGCAGGGACCACGGTC  
 ACCGTCTCCTCAgccaaaacaacaccccatcgtctatccactggccctaaggcg

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).

MMSSAQFLGLLLLCFQGTRCDIQMTQTTSSLASLGDRVTISCRASQDIDNYLNWYQ  
QKPDGTVKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGTDYSLTISNLEQEDVATYFCQQFNTLPR  
 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 EGPLYYGNPYWYFDV

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 Nº: 108, y la secuencia de aminoácidos es SEQ ID Nº: 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 Nº: 35, SEQ ID Nº: 36 y SEQ ID Nº: 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]

ATGATGTCCTCTGCTCAGTTCTGGTCTCCTGTTGCTCTGTTCAAGGTAC  
 CAGATGTGATATCCAGATGACACAGACTACATCCTCCCTGTGCCTCTG  
 GGGGACAGAGTCACCATCAGTTGCAGGGCAAGTCAGGACATTGACAATTAT  
 TTAAACTGGTATCAGCAGAAACCAAGATGGAACACTGTTAAACTCCTGATCTACT  
 ACACATCAAGATTACACTCAGGAGTCCCATCAAGGTTAGTGGCAGTGGGT  
 CTGGAACAGATTATTCTCTCACCATTAGCAACCTGGAGCAAGAAGATGTTG  
 CCACTTACTTTGCCAGCAGTTAATACGCTCCTCGGACGTTGGTGGAGG  
 CACCAAACGGAAATCAAACgggctgatgctgcaccaactgt

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).

MMSSAQFLGLLLL.CFQGTRCDIQMTQTTSSLASILGDRVTISRASQDIDNYLNWYQ  
QKPDGTVKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDVATYFCQQFNTLPR  
TFGGGTKLEIKradaapt

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 YTSRLH

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].

ATGAAAGTGTGAGTCTGTTGACCTGTTGACAGCCATTCTGGTATCCTGT  
 CTGATGTACAGCTTCAGGAGTCAGGACCTGGCCTCGTGAACCTTCTCAGTC  
 TCTGTCTCTCACCTGCTCTGTCAGTGGCTACTCCATCTCCAGTCATTATTACT  
 GGAGITGGATCCGGCAGTTCCAGGAAACAGACTGGAATGGATGGGCTACA  
 TAAGCTACGACGGTAGCAATAACTACAACCCATCTCTAAAAATCGAATCT  
 CCATCACTCGTGACACATCTAAGAACCAAGTTCTGAAGTTGAATTCTGT  
 GACTACTGAGGACACAGCTACATATAACTGTGCAAGAGAGGGCCGCTCTA  
 CTATGGTAACCCCTACTGGTATTCGATGTCTGGGCGCAGGGACCACGGTC  
 ACCGTCTCCTCAgccaaaacaacaccccccatcagtctatccactggccctaaggc

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).

MKVLSLLYLLTAIPGILSDVQLQESGPGLVKPSQSLTCSVTGYSISSHYYWSWIRQF  
PGNRLEWMGYISYDGSNNYNPSLKNRISITRDTSKNQFFLKLNSVTTEDTATYNCARE  
GPLYYGNPYWYFDVWGAGTTVTVSSakttppsvyplapkg

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 EGPLYYGNPYWYFDV

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.

25 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]

ATGATGTCCTCTGCTCAGTCCTGGTCTCCTGTTGCTCTGTTCAAGGTAC  
 CAGATGTGATATCCAGATGACACAGACTACATCCTCCCTGTCGCCTCTG  
 GGGGGCAGCGTCACCATCAGTTGCAGGGCAAGTCAGGACATTGACAATTAT  
 TTAAACTGGTATCAGCAAAAACCAGATGGAACTGTTAAACTCCTGATCTACT  
 ACACATCAAGATTACACTCAGGAGTCCCCTCAAGGTTCAAGTCAGTGGCAGTGGGT  
 CTGGAACAGATTATTCTCTCACCATTAGCAACCTGGAACAAGAAGATAATTG  
 CCACTTACTTTGCCAACAGTTAACACGCTTCCTCGGACGTTCGGTGGAGG  
 CACCAAGCTGGAAATCAAAcgggctgatgctgcaccaactgtatccatctc

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

MMSSAQFLGLLLLCFQGTRCDIQMTQITSSLSASLGGSVTISCRASQDIDNYLNWYQ  
 QKPDGTVKLLIYYYTSRLIISGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQFNTLPR  
 TFGGGTKLEIKradaaptvsif

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].

ATGAAAGTGTGAGTCTGTTGACCTGTTGACAGCCATTCTGGTATCCTGT  
 CTGATGTACAGCTTCAGGAGTCAGGACCTGGCCTCGTGAAACCTCTCAGTC  
 TCTGTCTCTCACCTGCTCTGTCACTGGCTACTCCATCTCCAGTCATTATTACT  
 GGAGTTGGATCCGGCAGTTCCAGGAAACAGACTGGAATGGATGGCTACA  
 TAAGCTACGACGGTAGCAATAACTACAACCCATCTCTCAAAATCGAATCT  
 CCATCACTCGTGACACATCTAAGAACCAAGTTTCCTGAAGTTGAATTCTGT  
 GACTACTGAGGACACAGCTACATATAACTGTGCAAGAGAGGGCCGCTCTA  
 CTATGGTAACCCCTACTGGTATTGATGTCTGGGCGCAGGGACCACGGTC  
 ACCGTCTCCTCAgccaaaacgacaccccatctgtctatccactggccctaagg

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).

MKVLSLLYLLTAIPGILSDVQLQESGPGLVKPSQSLTCSVTVGYSISSHYYWSWIRQF  
PGNRLEWMGYISYDGSNYYNPSLKNRISITRDTSKNQFFLKLNSVTTEDTATYNCARE  
GPLYYGNPYWYFDVWGAGTTVTVSS 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 YISYDGSNYYNPSLKN

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

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

obtenido es SEQ ID Nº: 112, y la secuencia de aminoácidos es SEQ ID Nº: 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 Nº: 41, SEQ ID Nº: 42 y SEQ ID Nº: 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 K de ratón]

```
ATGATGTCCTCTGCTCAGTCCTGGTCTCCTGTTGCTCTGTTCAAGGTAC
CAGATGTGATATCCAGATGACACAGACTACATCCTCCCTGTCTGCCTCTG
GGGGGCAGCGTCAACCATCAGTTGCAGGGCAAGTCAGGACATTGACAATTAT
TTAAACTGGTATCAGAAAAACCAGATGGAACTGTTAAACTCCTGATCTACT
ACACATCAAGATTACACTCAGGAGTCCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGGT
CTGGAACAGATTATTCTCTCACCATAGCAACCTGGAACAAGAAGATATTG
CCACTTACTTTGCCAACAGTTAATACGCTCCTCGGACGTTGGTGGAGG
CACCAAGCTGGAAATCAAAcgggctgatgctcaccaactgtatccatcccaccatccagtgagcagt
aacatctggaggtgcctcagtcgtgtgcctc
```

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

```
MMSSAQFLGLLLLCFQGTRCDIQMTQTTSSLASLGGSVTISCRASQDIDNYLNWYQ
QKPDGTVKLLIYYTSRLIISGVPSRFSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQFNTLPR
TFGGGTKLEIKradaaptvsifppsseqltsggasvvcf
```

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 Nº: 120 (secuencia de bases)

SEQ ID Nº: 121 (secuencia de aminoácidos)

Cadena Ligera

SEQ ID Nº: 122 (secuencia de bases)

SEQ ID Nº: 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 Nº: 120)

ATGAAAGTGTGAGTCTGTTACCTGTTGACAGCCATTCCTGGTATCCTGT  
 CTcagGTCCAAC TGCAAGCAGCCTGGGCTGAAC TGGTGAAGCCTGGACTTC  
 AGTAAAATGTCCTGCAAGGCTCTGGCTACACCTCACAGCTACTGGATG  
 CACTGGGTGAAGCAGAGGCCGGACAAGGCCTGAGTGGATTGGAGATATT  
 TATCCTGGTAGTGTAGTACTAACATGAGAACATGAGAAGTCAAGAGCAAGGCC  
 ACACTGACTGTAGACACATCCTCCAGCACAGCCTACATGCAACTCAGCAGC  
 CTGACATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTACTGTGCAAGAGGAGGGTGGTTG  
 GATGCTATGGACTACTGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCAgctagc  
 accaaggcccattcggcttccccctggcaccctcetccaaagagcacccttggggcacagcggccctggctgcctggc  
 aaggactacttccccgaaccgggtacgggtcgactcaggccctgaccagcggccgtgcacaccctccggctgtcc  
 tacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtggccctccagcagcttggcaccacagacactacatctgcaac  
 gtgaatcacaagcccagcaacaccaagggtggacaagaaaagttaggccccaaatctgtgacaaaactcacacatgcccaccgt  
 gcccagcacctgaactctgggggaccgtcagttcccttccccccaaaacccaaggacaccctcatgtatccggacc  
 cctgagggtcacatgcgtgggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtaactggtaactggtaactggcgtggag  
 gtgcataatgccaagacaagccgcgggaggaggcagtacaacacgacgtaccgtgtggcagcgtccctaccgtccgtcac  
 caggactggctgaatggcaaggagtacaactgtcaaggctccaaacaaaggcccccacccatcgagaaaaccatctcc  
 aaagccaaagggcagcccgagaaccacaggtgtacaccctgccccatccggatgagctgaccaagaaccaggta  
 gcctgacctgcgtggtaaaggcttctatccctcagcagcatgcgtggagtgggagagcaatggcagccggagaacaact  
 acaagaccacgcctccgtgctggactccgacggcttctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggca  
 gcaggggaacgtcttcatgctccgtatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctccctgtctccgg  
 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)

MKVLSLLYLLTAIPGILSQVQLQQPGAELVKPGTSVKMSCKASGYTFTSYWMH  
 WVKQRPGQGLEWIGDIYPGSDSTNYNEFKSKATLTVDTSSTA YMQLSSLTSE  
 DSAVYYCARGGWLDAMDYWQQGTSVTVSSastkgpsvfplapsskstsgtaalglvkdylfpc  
 pvtvswnsgaltsgvhtfpavlvqssglylssvvtpvssslgtqyicnvnhkpsntkvdkvepkscdkthtcpcpape  
 llggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvsvltvlhqd  
 wlngkeykckvsnkalpapiektskakgqpqrepqvytlppsrdeltkvnqsvltclvkgfypsdiavewesngpenny

5 ktpvvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscvmhcalhnhytqkslslspgk

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 k humana] (SEQ ID N°: 122)

ATGATGTCCTCTGCTCAGTCCTGGCTCCTGTTGCTCTGTTCAAGGTAC  
 CAGATGTGATATCCAGATGACACAGACTACATCCTCCCTGTCTGCCTCTG  
 GGAGACAGAGTCACCACATCAGTTGCAGGGCAAGTCAGGACATTAGCAATTAT  
 TTAAACTGGTATCAGCAGAAACCAAGATGGAAC TGTAAACTCCTGATCTACT  
 ACACATCAAGATTACACTCAGGAGTCCCCTCAAGGTTAGTGGCAGTGGGT  
 CTGGAACAGATTATTCTCTACCATTAGCAACCTGGAGCAAGAAGATATTG  
 CCACTTACTTTGCCAACAGGGTAATACGCTTCCGTGGACGTTGGTGGAGG  
 CACCAAGCTGGAAATCAAAGaactgtggctgcaccatgtcttcattccgc  
 aaatctggactgcctctgtgtgcctgctgaataacttctatccagagaggcc  
 aactacggtaactccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagc  
 accctcagcagcaccctgacgctgacgacaccctgac  
 gctgagcaagcagactacgagaaaacacaaagtctacgcctgcaagtca  
 caccatcagggcctgagctcgcccgac  
 gagcttcaacagggagagtgctag  
 10 gagcttcaacagggagagtgctag

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 k humana] (SEQ ID N°: 123)

MMSSAQFLGLLLLCFQGTRCDIQMTQTTSSLSASLGDRVVTISCRASQDISNYLN  
 WYQQKPDGTVKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSTDYSLTISNLEQEDIAFYFCQ  
 QGNTLPWTFGGGTKLEIKrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvcellnnfypeakvqwkvcdnalqsgnsq  
 esvteqdskdsty whole sequence

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

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

ATGCTGAAGCCTCTTGAAAGCAGCAGTGGCCCCACATGCCATGCTCC  
 ATGCCGCCCCGCCGCCGTGGACAGAGAGGCTGGCACGTTGCAGGTCTG  
 GGAGCGCTGGCTGTGCTGGCTGGCTCCGTGGCTTTATCTGCCTCCTGT  
 GGCAAGTGCCCCGTCCCTCCCACCTGGGCCAGGTGCAGCCCAAGGACGTGC  
 CCAGGTCTGGGAGCATGGCTCCAGCCAGCTGGGAGCCCTGGAAAGCAG  
 AGGCCAGGCAGCAGAGGGACTCCTGCCAGCTTGTCTGTGGAAAGCATCC  
 CCCAGGACCTGCCATCTGCAGCCGGCAGCCCCCTGCCAGCCTCTGGCCA  
 GGCCTGGCTGCAGCTGGACACTGCCAGGAGAGCGTCCACGTGGCTTC  
 ATACTACTGGTCCCTCACAGGGCTGACATGGGGTCAACGACTCGTCTTCC  
 CAGCTGGGAGAGGGCTTTCTGCAGAAGCTGCAGCAGCTGCTGGGAGGAAC  
 ATTTCCCTGGCTGTGGCCACCAGCAGCCGACACTGGCCAGGACATCCACC  
 GACCTGCAGGTTCTGGCTGCCAGGTGCCATGTACGACAGGTGCCATG  
 GGGCGGCTCACCAAGGGTGTTCGACTCCAAATTCTGGGTGTGGATGGAC  
 GGCACATATACATGGCAGTGCAACATGGACTGGCGGTCTGACGCAGG  
 TGAAGGAGCTGGCGCTGTCACTATAACTGCAGCCACCTGGCCAAAGGAC  
 TGGAGAAGACCTCCAGACCTACTGGGTACTGGGGTGGCCAAAGGCTGTCC  
 TCCCCAAACCTGGCCTCAGAACTCTCATCTCACTTCAACCAGTTCCAGCC  
 CTTCCACGGCCTTTGATGGGTGCCACCAGTGCCTACTCTCAGCGTCG  
 CCACCAGCACTCTGCCAGGGCCGACCCGGGACCTGGAGGCGCTGCTG  
 GCGGTGATGGGAGCGCCAGGAGTTCATCTATGCCTCCGTGATGGAGTAT  
 TTCCCCACCAACCGCCTCAGCCACCCCCCGAGGTACTGGCGGTGCTGGACA  
 ACGCGCTCGGGCGGCAGCCTCGGCAAGGGCGTGCAGCGTGCCTGCTGG  
 TCGGCTCGGACTCAACACGGACCCACCATGTTCCCTACCTGCAGGCTCC  
 GCAGGGCGCTCAGCAACCCCGGGCAACGTCTCTGTGGACGTGAAAGTCTT  
 CATCGTCCGGTGGGAACCATCCAAACATCCCATTCAAGCAGGGTGAACCA  
 CAGCAAGTTCATGGTCAGGAGAAGGCAGCCTACATAGGCACCTCCAAC  
 GTCGGAGGATTACTTCAGCAGCACGGCGGGGTGGCTTGGTGGTCACCCA  
 GAGCCCTGGCGCGCAGCCCGGGGGCACGGTGCAGGAGCAGCTGCAGG  
 AGCTCTTGAGCGGGACTGGAGTTCGCGTACGCCGTGGCCTGGACGGAC  
 AGGCTCCGGGCCAGGACTCGCTTGGCAGGGCTGA

5

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

MLKPLWKA AVAPTWPCSMPPRRPWDREAGTLQVLGALAVLWLGSVALICLL  
 WQVPRPPTWGQVQPKDVP RSWEHGSSPAWEPLEAEARQQRDSCQLV  
 DLPSAAGSPSAQPLGQAWLQLLDTAQESVHVASYWSLTGP  
 DIGVNDSSSQLGEALLQKLQQLLGRNISLAVATSSPTLARTSTD  
 LQVLAARGAHVRQVPMGRLTRGVLSKFWVVDGRHIYMG  
 SANMDWRSLTQVKELGAVIYNCSHLAQDLEKTFQTYWVLGV  
 PKAVLPKTWPQNFSSHFNRFQPFHGLFDGVPTTAYFSASPP  
 ALCPQGRTRDLEALLAVMGSQA  
 FEIYASVMEYFPTTRFSHPPRYWPVLDNALRAA  
 FGKGVRVRLLVGCGLNTDPTMFPYLRSLQALSNPA  
 ANVSVDVKVFIVPGNHSNIPFSRVNHSKFMVTEKA  
 AYIGTSNWSEDYFSSTAGVGLVVTQSPGAQ  
 PAGATVQEQLRQLFERDWSSRYAVGLDGQAPGQDC  
 VWQG

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

ATGCTGAAGCCTCTCGAGAGCgGCAGTGACCCCCATGTGGCCGTGCTCCA  
 TGCTCCCCGCCCTGTGGACAGAGAGGCTGGCACGTTGCAGGTCTGG  
 GAGTGCTGGCTATGCTGTGGCTGGCTCCATGGCTCTTACCTACCTCTGTG  
 GCAAGTGCGCCCTCCCACCTGGGGCAGGTGCAGCCCAAGGACGTGCC  
 CAGGTCTGGGGCATGGTCCAGCCCAGCTCTGGAGCCCCTGGAAGCGGA  
 GGTCAAGGAAGCAGAGGGACTCCTGCCAGCTTGTCCCTGTGAAAGCATCCC  
 CCAGGACCTGCCATTGCAGCCGGCAGCCTCTCCGCCAGCCTCTGGCCAG  
 GCCTGGCTGCAGCTGCTGGACACTGCCAGGAGAGCGTCCACGTGGCTTCA  
 TACTACTGGTCCCTCACAGGGCCGACATTGGGGTCAACGACTCATCTTCCC  
  
 AGCTGGGAGAGGCCCTCTGCAGAAAGCTGCAGCAGCTGCTGGCAGGAACA  
 TTTCCCTGGCTGTGGCCACCAGCAGTCCAACACTGGCCAGGAAGTCCACCG  
 ACCTGCAGGTCTGGCTGCCAGGTGCCAGGTACGACGGGTGCCATGG  
 GGCAGCTCACCAGGGCGTTTGCACCTCAAATTCTGGGTTGTGGATGGACg  
 GCACATATAACATGGGCAGTGCeAACATGGACTGGCGGTCCCTGACGCAGGT  
 GAAGGAGCTTGGCGCTGTCATCTAACTGCAGCCACCTGGCCAAGACCT  
 GGAGAAGACCTCCAGACCTACTGGGTGCTGGGGTGCCAAGGCTGTCCCT  
 CCCCCAAACCTGGCCTCAGAACTTCTCATCTCACATCAACCGTTCCAGCCC  
 TTCCAGGGCCTCTTGATGGGGTCCCACCACTGCCACTTCTCAGCATCGC  
 CACCeGCACTCTGTCCCCAGGGCGCACCCCTGACCTGGAGGGCGTGTGGC  
 GGTGATGGGAGCGCCAGGAGTTCATCTATGCCTCCGTGATGGAGTATTTC  
 CCTACCACgCGCTTCAGCCACCCCGCAGGTACTGGCCGGTGTGGACAACG  
 CGCTGCGGGCGGCAGCCTCAGCAAGGGTGTGCGCGTGCCTGCTGGTCA  
 GCTGCGGACTCAACACGGACCCCACCATGTTCCCTATCTGCGGTCCCTGCA  
 GGCGCTCAGCAACCCCGCGCCAACGTCTGTGGACGTGAAAGTCTTCAT  
 CGTCCGGTGGGAATCATTCAAACATCCGTTCAAGCAGGGTGAACCACAG  
 CAAGTTCATGGTCACGGAGAAGGCAGCCTACATAGGCACCTCCAACGGTC  
 GGAGGATTACTCAGCAGCACGGGGTGGCCTGGTGGTACCCAGAG  
 CCCCCGGCGCGAGCCCGGGGCCACGGTACAGGAGCAGCTGCGGCAGCT  
 CTTGAGCGGGACTGGAGTTCGCCTACGCCGTGGCCTGGACGGACAGGC  
 TCCGGGCCAGGACTGCGTTGGCAGGGCTGA

> Proteína PLD4 de mono Cynomolus (506 aminoácidos) (SEQ ID N°: 129)

MLKPLRRAAVTPMWPCMLPRLWDREAGTLQVLGVLAQWLGSMALTYLL  
 WQVRRPPTWGQVQPKDVPRTSWGHGSSPALEPLEAEVRKQRDSCQLV  
 LVEISIPQDLPFAAGSLSAQPLGQAWLQLLDTAQESVHVASYWSLTGP  
 DIGVNDSSSQLGEALLQKLQQLLGRNISLAVATSSPTLARKSTD  
 LQVLAARGAQVRRVPMGRLTRGVLHSKFVVDGRHIYMG  
 SANMDWRSLTQVKELGAVIYNCSHLAQDLEKTFQTYWVLGV  
 PKAVLPKTWPQNFS  
 SHINRFQPFQGLFDGVPTTAYFSASPPALCPQGRTPDLE  
 ALLAVMGSAQEFIYASVMEYFPTTRFSHP  
 RRYWPVLDNALRAA  
 AFSKGVRVRLLVSCGLNTDPTMFPYLSLQALSNPA  
 ANVSDVKVFIVPVGNHSNIPFSRVNHSKF  
 MVTEKAAYIGTSNW  
 SEDYFSSTTGVGLV  
 VTQSPGAQ  
 PAGATV  
 QEQLRQLFERDW  
 SSRYAVGLDGQAPGQDC  
 CVWQG

5 > cADN de PLD4 de mono Rhesus (1521 pb) (SEQ ID N°: 124)

ATGCTGAAGCCTCTCGGAGAGCGGCAGTGACCCCCATGTGGCCGTGCTCC  
 ATGCTGCCCGCCGCTGTGGACAGAGAGGCTGGCACGTGCAGGTCTG  
 GGAGTGCTGGCTATGCTGTGGCTGGCTCCATGGCTCTACCTACCTCCTGT  
 GGCAAGTGCCTGTCCTCCCACCTGGGCCAGGTGCAGCCCAGGGACGTGC  
 CCAGGTCTGGGGCATGGTCCAGCCTAGCTCTGGAGCCCCTGGAAGCGG  
 AGGTCAAGGAAGCAGAGGGACTCCTGCCAGCTGTCCCTGTGGAAAGCATCC  
 CCCAGGACCTGCCATTGCAGCCGGCAGCCTCTCCGCCAGCCTCTGGCCA  
 GCCCTGGCTGCAGCTGGACACTGCCAGGAGAGCGTCCACGTGGCTTC  
 ATACTACTGGTCCCTCACAGGGCCGACATTGGGTCAACGACTCATCTCC  
  
 CAGCTGGAGAGGCCCTCTGCAGAAGCTGCAGCAGCTGCTGGCAGGAAC  
 ATTTCTTGGCTGTGGCCACCAGCAGTCAAACACTGGCAGGAAGTCCACC  
 GACCTGCAGGTCTGGCTGCCAGGTGCCAGGTACGACGGGTGCCATG  
 GGGCGGCTCACCAGGGCGTTTGCACCTCAAATTCTGGGTGTGGATGGA  
 CGGCACATATAACATGGGCAGTGCCAACATGGACTGGCGGTCCCTGACGCAG  
 GTGAAGGAGCTGGCGCTGTCACTATAACTGCAGCCACCTGGCCCAAGAC  
 CTGGAGAAGACCTTCCAGACCTACTGGGTGCTGGGGTGCCAAGGCTGTC  
 CTCCCCAAAACCTGGCCTCAGAACTCTCATCTCACATCAACCCTTCAGC  
 CCTTCCAGGGCCTTTGATGGGTGCCACCACTGCCTACTTCTCAGCAGCATC  
 GCCACCCGCACTCTGTCCCCAGGGCGCACCCCTGACCTGGAGGCCTGTTG  
 GCGGTGATGGGAGCGCCAGGAGTTCATCTATGCCTCCGTGATGGAGTAT  
 TTCCCTACCACCGCCTTCAGCCACCCCCCGCAGGTACTGGCCGGTGTGGACA  
 ACGCGCTGGGGCGGAGCCTTCAGCAAGGGTGTGCGCGTGCCTGCTGG  
 TCAGCTGCGGACTCAACACGGACCCCACCATGTTCCCCTATCTCGGGTCCCT  
 GCAGGCCTCAGCAACCCCGGCCAACGTCTGTGGACGTGAAAGTCTT  
 CATCGTGCCGGTGGGAATCATCCAACATCCCGTTCAGCAGGGTGAACCA  
 CAGCAAGTTCATGGTCACGGAGAAGGCAGCCTACATAGGCACCTCAAATG  
 GTCGGAGGATTACTTCAGCAGCACGACGGGGTGGCCTGGTGGTCACCCA  
 GAGCCCCGGCGCGCAGCCCGGGGCCACGGTACAGGAGCAGCTGCC  
 AGCTTTGAGCGGGACTGGAGTTCGCGTACGCCGTGGCCTGGACGGAC  
 AGGCTCCGGGCCAGGACTGCCTTGGCAGGGCTGA

> Proteína PLD4 de mono Rhesus (506 aminoácidos) (SEQ ID Nº: 130)

MLKPLRRAAVTPMWPCMLPRLWDREAGTLQVLGVLAQWLGSMALTYLL  
 WQVRCPPTWGVQPRDVPRSWGHGSSLALEPLEAEVRKQRDSCQLVLESIPQ  
 DLPFAAGSLSAQPLGQAWLQLLDTAQESVHVASYWSLTPDGVNDSSSQLG  
 EALLQKLQQLLGRNISLAVATSSPTLARKSTDQLQVLAARGAQVRRVPMGRLTR  
 GVLHSKFVVDGRHIYMGSANMDWRSLTQVKELGAVIYNCSHLAQDLEKTFQ  
 TYWVLGVPKAVLPKTWPQNFSSSHINRFQPFQGLFDGVPTTAYFSASPPALCPQG  
 RTPDLEALLAVMGSQAQEFIYASVMEYFPTTRFSHPRRYWPVLDNALRAAFSK  
 GVRVRLLVSCGLNTDPTMFPYLRSLQALSNPAANVSDVKVFIVPVGNHSNIPF  
 SRVNHSKFMVTEKAAYIGTSNWSEDYFSSSTGVGLVVTQSPGAQPAGATVQEQQ  
 LRQLFERDWSSRYAVGLDGQAPGQDCVWQG

5 > cADN de PLD4 de ratón (1512 pb) (SEQ ID Nº: 131)

ATGGACAAGAAGAAAGAGCACCCAGAGATGCGGATACCACTCCAGACAGC  
 AGTGGAGGTCTCTGATTGCCCTGCTCCACATCTCATGATCCACATAGCGGA  
 CTTGGCATGGTACTGGGATGCTAGCTACTGGGACTCAGCTCTGTGACTC  
 TCATCTTGTCTGTGGCAAGGGGCCACTCTTCAACCAGTCATCGGATGTT  
 CCCTGAGGAAGTGCCTCCTGGCCTGGAGACCCCTGAAAGGAGACGCTGA  
 GCAGCAGAATAACTCCTGTCAGCTCATCCTGTGGAAAGCATCCCCGAGGA  
 CTTGCCATTGCACTGGCAGCCCCACTGCCAGCCCCCTGGCCCAGGCTTGG  
 CTGCAGCTCTTGACACTGCTCGGGAGAGCGTCCACATTGCCTCGTACTACT  
 GGTCCCTCACTGGACTGGACATTGGAGTCAATGACTCGTCTCTCGGCAGGG  
 AGAGGCCCTTACAGAAGTTCCAACAGCTTCTCAGGAACATCTCTGTG  
 GTGGTGGCCACCCACAGCCAACATTGCCAAGAGACATCCACTGACCTCCAG  
 GTCTTGGCTGCCATGGTCCCAGATACGACAAGTCCCCATGAAACAGCTT  
 ACTGGGGGTGTTCTACACTCCAAATTCTGGGTTGTGGATGGCGACACGTCT  
 ACGTGGGCAGGCCAACATGGACTGGCGGTCCCTGACTCAGGTGAAGGAAC  
 TTGGTCAATCATCTACAACCTGCAGCAACCTGGCTCAAGACCTTGAGAAAAA  
 CATTCCAGACCTACTGGGTGCTAGGGACTCCCCAAGCTGTTCTCCCTAAAC  
 CTGGCCTCGGAACCTCTCATCCCACATCAACCCTCCATCCCTGGGGT  
 CCCTTGATGGGGTCCCACACGGCTATTCTCGGCCTCCCTCCCT  
 CTGCCCCATGGCGGACCCGGATCTGGACGCAGTGTGGAGTGTGA  
 GGGTCTGCCAGTTCATCTATGTCGGTGTGGAGTATTCCCTACACG  
 CGCTTCACCCACCATGCCAGGTACTGGCCGTGCTGGACAATGCGCTACGG  
 GCAGCGCCCTCAATAAGGGTGTGCATGTGCCTACTGGTCAGCTGCTGGT  
 TCAACACAGACCCACCATGTCGCTTATCTGAGGTCCCTGCAGGCTTCAG  
 TAACCCCTCGGCTGGCATCTCAGTGGATGTGAAAGTCTCATCGTGCCTGTG  
 GGAAATCATTCCAACATCCCGTCAGCCCGTGAACCACAGCAAGTTCATG  
 GTCACAGACAAGACAGCCTATGTAGGCACCTCTAACTGGTCAGAAGACTAC  
 TTCAGCCACACCGCTGGTGTGGCCTGATTGTCAGCCAGAAGACCCCCAGA  
 GCCCAGCCAGGCACACCACCGTGCAGGAGCAGCTGAGGCAACTCTTGAA  
 CGAGACTGGAGTCCCACTATGCTATGGACCTAGACAGACAAGTCCCAGC  
 CAGGACTGTGTCTGGTAG

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

MDKKKEHPEMRIPLQTAVEVSDWPCSTSHDPHSGLGMVLGMLAVLGLSSVTLLI  
 LFLWQGATSFTHRMFPEEVPSWSWETLKGDAEQQQNNSCQLILVESIPEDLPFA  
 AGSPTAQPLAQAWLQLLDTARESVHIASYYWSLTGLDIGVNDSSSRQGEALLQ  
 KFQQQLLRNISVVVATHSPTLAKTSTDQLVLAHGAQIRQVPMKQLTGGVLHS  
 KFWVVDGRHVYVGSANMDWRSLTQVKELGAIYNCNSNLAQDLEKTFQTYWV  
 LGTPQAVLPKTWPRNFSSHINRFHPLRGFDGVPTTAYFSASPPSLCPHGRTRDL  
 DAVLGVMEGARQFIYVSVMEYFPTTRFTHHARYWPVLDNALRAALNKGVH  
 VRLLVSCWFNTDPTMFAYLRLSLQAFSNPSAGISVDVKVFIVPVGNHSNIPFSRVN  
 HSKFMVTDKTAYVGTSNWSEDYFSHTAGVGLIVSQKTPRAQPGATTVQEQLR  
 QLFERDWSSHYAMDLDRQVPSQDCVW

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

ATGAAGCCTAAACTGATGTACCAGGAGCTGAAGGTGCCTGCAGAGGAGCCC  
 GCCAATGAGCTGCCCATGAATGAGATTGAGGCGTGGAAAGGCTGCGGAAAA  
 GAAAGCCCGCTGGGTCTGCTGGTCCTCATTCTGGCGGTGTGGGCTTCGGA  
 GCCCTGATGACTCAGCTGTTCTATGGGAATACGGCGACTTGCATCTCTTG  
 GGCCCAACCAGCGCCCAGCCCCCTGCTATGACCCCTGCGAAGCAGTGCCTGG  
 TGGAAAGCATTCTGAGGGCCTGGACTTCCCAATGCCCTCCACGGGAACC  
 CTTCCACCAGCCAGGCCTGGCTGGCCTGCTCGCCGGTGCACAGCAGCC  
 TGGACATGCCCTCCTCTACTGGACCCTACCAACAATGACACCCACACGCA  
 GGAGCCCTCTGCCAGCAGGGTGAGGAGGTCCCGCAGCTGCAGACCCCT  
 GGCACCAAAGGGCGTGAACGTCCGCATCGCTGTGAGCAAGCCCAGCGGCC  
 CCAGCCACAGGGGACCTGCAGGCTCTGCTGCAGAGCGGTGCCAGGTCCG  
  
 CATGGTGGACATGCAGAAGCTGACCCATGGCGCCTGCATACCAAGTTCTG  
 GGTGGTGGACCAGACCCACTTCTACCTGGGCAGTGCCAACATGGACTGGCG  
 TTCACTGACCCAGGTCAAGGAGCTGGCGTGGTCATGTACAACACTGCAGCTG  
 CCTGGCTCGAGACCTGACCAAGATCTTGAGGCCTACTGGTTCTGGCCAG  
 GCAGGCAGCTCCATCCCCTCAACTTGGCCCCGGTCTATGACACCCGCTACA  
 ACCAAGAGACACCAATGGAGATCTGCCTCAATGGAACCCCTGCTCTGGCCT  
 ACCTGGCGAGTGCAGCCCCCAGCCCTGTGTCCAAGTGGCCGCACTCCAGACCT  
 GAAGGCTCTACTCAACGTGGTGGACAATGCCGGAGTTCATCTACGTGCT  
 GTCATGAACTACCTGCCACTCTGGAGTTCTCCACCCCTCACAGGTTCTGGC  
 CTGCCATTGACGATGGGCTGCAGCGGGCACCTACGAGCGTGGCGTCAAGG  
 TCGCCCTGCTCATCAGCTGCTGGGACACTCGGAGCCATCCATGCCCTT  
 CCTGCTCTCTGGCTGCCCTGCGTGACAACCATAACCACTCTGACATCCAG  
 GTGAAACTCTTGTTGGTCCCCGGATGAGGCCAGGCTCGAATCCATATG  
 CCCGTGTCAACCACAACAAGTACATGGTACTGAACGCCACCTACATCG  
 GAACCTCCAACGGTCTGGCAACTACTCACGGAGACGGCGGGCACCTCGC  
 TGCTGGTGACGCGAGAATGGGAGGGCGGCCTGCGGAGCCAGCTGGAGGCC  
 ATTTCTGAGGGACTGGACTCCCTACAGCCATGACCTTGACACCTCAG  
 CTGACAGCGTGGCAACGCCCTGCCGCTGCTCTGA

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

MKPKLMLYQELKVPAAEPEANELPMNEIEAWKAAEKKARWVLLVLILAVVGF  
 LMTQLFLWEYGDLHLFGPNQRPAAPCYDPCEAVLVEPIEGLDFPNASTGNPSTS  
 QAWLGLLAGAHSSLDIASFYWTLTNNDHTQEPSAQQGEEVLRQLQTLAPKG  
 NVRIAVSKPSGPQPQADLQALLQSGAQVRMVDMQKLTHGVLHTKFWVVDQT  
 HFYLGSAANMDWRSLTQVKELGVVMYNCSCLARDLTKIFEAYWFLGQAGSSIPS  
 TWPRFYDTRYNQETPMEICLNGTPALAYLASAPPPLCPSGRTPDLKALLNV  
 ARSFYVAVMNYLPTLEFSHPHRFWPAIDDGLRRATYERGVKVRLLISC  
 PSMRAFLSLAALRDNHTHSIDIQVKLFVVADEAQARIPYARVNHNKYM  
 VTERATYIGTSNSGNYFTETAGTSLLVTQNGRGLRSQLEAIFLRDW  
 DSPYSHDLDT  
 SADSVGNACRLL

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

ATGGGAGAGGATGAGGATGGACTCTCAGAAAAAAATTGCCAAAATAATG  
 TCGAATTGCCCTGGTGGAAAATATTCTGAAGGCCTTAACATTAGAAAAT  
 GCACCATTCACTTATCACTTCCAAGGCTGGATGAATTACTCAACATGG  
 CCAAAAAGTCTGTTGACATAGTGTCTCCCATTGGATCTCAACCACACTCA  
 TCCATCAGCATGTCAGGGTCAACGTCTTTGAAAAGTTGCTCCAGCTGACT  
 TCGAAAATATTGAAATCAAGCTAGTGAGTGATGAACTGACTGATTCAAAG  
 GTATTAGAAGCCTTGAAATTAAAGGGAGCCGAGGTGACGTACATGAACATG  
 ACCGCTTACAACAAGGGCCGGCTGCAGTCCTCCTGGATCGTGGACAAA  
 CAGCACGTGTATATCGGCAGTGCCGGTTGGACTGGCAATCCCTGGGACAG  
 ATGAAAGAACTCGGTGTCATCTTCTACAACACTGCAGCTGCCCTGGTAGATT  
 TACAAAGGATATTGCTCTATAGTTCACTAAAGCAGAGTGCC  
 TCAAACCTGGTCAAAAGACTCTATGGAGTCTATGACAATGAAAAGAAATT  
 GCAACTTCAGTTGAATGAAACCAAATCTCAAGCATTGATCGAATTCTCCA  
 AAAACTCTTGCCTAAAAACAGAAGTTGACATAGATGCCATCTACAGTG  
 TGATAGATGATGCCAAGCAGTATGTGTACATCGCTGTATGGACTACCTGCC  
 TATCTCCAGCACAAGCACCAAAAGGACTTACTGCCAGACTTGGATGCAAA  
 AATAAGAGAACGATTAGTTACGAAGCGTTAGAGTTGACTCCTTTAAC  
 TTCTGGAAGGAAACTGATCCCCCTACGTTAACCTTATTTCATCTCTAAAGC  
 GATTGCACTGAAATAGCCAACACTGCAGTTGAAAGTTAAATTGGATCTG  
 GAAAGAGAGAACGTTGCTACAAAAGAACAAAAGAACATCACACCTTCCT  
 AGGTTAAATCGCAACAAGTACATGGTGACAGATGGAGCAGCTTATATTGGA  
 AATTGGTAGGGTAGGAAATGATTCACTCAGAATGCTGGCACGGGCCTG  
 TTATCAACCAGGCAGATGTGAGGAACAACAGAACGATCATTAAGCAACTTA  
 AAGATGTGTTGAAAGGGACTGGTATTCAACGTATGCCAAACCTTACAGC  
 CAACCAAACAGCCGAACTGCTCAAGCCTGTCAAACTCAAACCCCTCTCCA  
 ACAAAACTGCCACAGACGACACAGGCGAAAGGATCCCCGGAACGTATGA

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

MGEDEDGLSEKNCQNKRIALVENIPEGLNYSNAPFHLSLFQGWMNLLNMA  
 KKSVDIVSSHWDLNHThPSACQGQRLFEKLLQLTSQNIEIKLVSDVTADSKVLE  
 ALKLKGAEVTYMNMTAYNKGRLQSSFWIVDKQHVVYIGSAGLDWQSLGQMKE  
 LGVIFYNCSCLVLDLQRIFALYSSLKFKSRVPQTWSKRLYGVYDNEKKLQLQN  
 ETKSQAFVSNSPKLFCPKNRSFDIDAIYSVIDDAKQYVYIAVMDYLPISSTSTKRT  
 YWPDLDAKIREALVLSVRVRLLSFWKETDPLTFNFISSLKAICTEIANCSLK  
 KFFDLERENACATKEQKNHTFPRLNRNKMVTDGAAAYIGNFDWVGNDFTQNA  
 GTGLVINQADVRNNRSIIKQLKDVFERDWYSPYAKTLQPTKQPNCSSLFKLKPL  
 SNKTATDDTGGKDPRNV

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

ATGGAGTTCAGACCCAGGTCTTGTATCGTGGCTCTGGTTGTCTGGTGT  
 TGATGGAgattacaaggatgacgacgataaaGGATCCccagagggcccacaatcaagccctgtccatgc  
 aatgcccagcacctaacccttgggtggaccatccgtctcatctccatccaaagatcaaggatgactcatgatctccctgac  
 cccatagtcacatgtgtgtggatgtgagcgaggatgaccagatgtccagatcagctggttgtgaacaacgtgaaagt  
 acacacagtcagacacaaacccatagagaggattacaacagtactctccgggtggcagtgcctcccatccagcaccag  
 gactggatgagtggcaaggagttcaatgcaaggtaacaacaaagacctccagcgcacatcgagagaaccatctcaaaa  
 cccaaagggtcagtaagagactccacaggatgtcttgcctccaccagaagaagagatgactaagaaacaggtcactgac  
 ctgcattgttcacagacttcatgcctgaagacattacgtggagtggaccaacaacggaaaacagagactaaactacaagaac  
 actgaaccagtctggactctgtggttacttcatgtacagcaagctgagatggaaaagaagaactgggtggaaagaaat  
 agctactctgttcagtggccacagggctgcacaatcaccacacgactaagagacttctccggactccggtaaaCGT  
 CCTCCCACCTGGGGCCAGGTGCAGCCCCAAGGACGTGCCAGGTCTGGAG  
 CATGGCTCCAGCCCCAGCTTGGGAGGCCCTGGAAAGCAGAGGCCAGGCAGCAG  
 AGGGACTCCTGCCAGCTTGTGGAAAGCATCCCCCAGGACCTGCCAT  
 CTGCAGCCGGCAGCCCCCTGCCCAGCCTCTGGGCCAGGCCTGGCTGCAGCT  
 GCTGGACACTGCCAGGAGAGCGTCCACGTGGCTTCATACTACTGGTCCCTC  
 ACAGGGCTGACATCGGGTCAACGACTCGTCTCCCAGCTGGGAGAGGCT  
 CTTCTGCAGAACGCTGCAGCAGCTGCTGGCAGGAACATTCCCTGGCTGTG  
 GCCACCAGCAGCCCCGACACTGGCCAGGACATCCACCGACCTGCAGGTTCTG  
 GCTGCCCGAGGTGCCATGTACGACAGGTGCCATGGGGCGGCTACCAGG  
  
 GGTGTTTGCCTCCAAATTCTGGGTGGATGGACGGCACATATACATGG  
 GCAGTGCCAAACATGGACTGGCGGTCTCTGACGCAGGTGAAGGAGCTGGCG  
 CTGTCATCTATAACTGCAGCCACCTGGCCAAGACCTGGAGAACACCTTCC  
 AGACCTACTGGGTACTGGGGTCCAGGCTGTCTCCCAGCCCTCCACGGCCTCTT  
 CTCAGAACTTCTCATCTCACTCAACCCTTCCAGCCCTCCACGGCCTCTT  
 GATGGGGTCCCACCACTGCCTACTTCTCAGCGTCGCCACCAGCACTCTGTC  
 CCCAGGGCCGCACCCGGGACCTGGAGGGCGCTGCTGGCGGTGATGGGGAGCG  
 CCCAGGAGTTCATCTATGCCTCCGTGATGGAGTATTCCCTACCACCGCCTT  
 CAGCCACCCCCCGAGGTACTGGCCGGTGCTGGACAAACCGCCTGGGGCGGC  
 AGCCTTCGGCAAGGGCGTGCCTGCGCTGCTGGTGGCTGCGGACTCAA  
 CACGGACCCCCACCATGTTCCCACCTGCGGTCCCTGCAGGCGCTCAGCAAC  
 CCCGCGGCCAACGTCTGTGGACGTGAAAGTCTTCTACGTGCCGGTGGGG  
 AACCATTCCAACATCCCATTCAAGCAGGGTGAAACCACAGCAAGTTCATGGTC  
 ACGGAGAACGGCAGCCTACATAGGCACCTCCAACCTGGTGGAGGATTACTTC  
 AGCAGCACGGCGGGGGTGGGCTGGTGGTACCCAGAGCCCTGGCGCAG  
 CCCGCGGGGGCCACGGTGCAAGGAGCAGCTGCAGCTGGTGGAGGAC  
 TGGAGTTCGCGTACGCCGTGGCCTGGACGGACAGGCTCCGGGCCAGGAC  
 TGCCTTGGCAGGGCTGA

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

MEFQTQVFVFVLLWLSGVGDYKDDDDKGSPRGPTIKPCPPCKCPAPNLLGGP  
 SVFIFPPKIKDVLMISSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQTHR  
 EDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLPAPIERTISKPKGSVRAPQ  
 VYVLPPPEEEMTKKQVTLTCMVTDFMPEDIYVEWTNNNGKTELNYKNTEPVLD  
 DGSYFMYSKLRVEKKNVERNSYSCSVVHEGLHHHTTSRTPGKRPTW  
 GQVQPKDVPRTSWEHGSSPAWEPLEAEARQQRDSCQLVLESIPQDLSAAGSPS  
 AQPLGQAWLQLLDTAQESVHVASYWSLTGPDIGVNDSSSQLGEALLQKLQQ  
 LLGRNISLAVATSSPTLARTSTDLQVLAARGAHVRQVPMGRLTRGVLHSKF  
 VDGRHIYMGSANMDWRSLTQVKELGAVIYNCNSHLAQDLEKTFQTYWVLGVP  
 KAVLPKTWPQNFSHFNRQPFHGLFDGVPTTAYFSASPPALCPQGRTRDLEAL  
 LAVMGSAQEYIYASVMEYFPTTRFSHPPRYWPVLDNALRAAAGKGVRVRLLV  
 GCGLNTDPTMFPYLRSLQALSNPAANVSDVKVIVPVGNHSNIPFSRVNHSKF  
 MVTEKAAYIGTSNWSEDYFSSTAGVGLVVTQSPGAQPAGATVQEQLRQLFERD  
 WSSRYAVGLDGQAPGQDCVWQG

## NÚMEROS DE ACCESO

NITE ABP-1211

5 NITE ABP-1212

NITE ABP-1213

NITE ABP-1214

## 10 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

30 SEQ ID Nº: 53: Cebador directo

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

40 SEQ ID Nº: 72: Cebador

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

<220>

20 <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

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 Phe Gly

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	

<210> 2

<210> 2

<211> 5  
<212> PRT

5 <213> *Homo sapiens*

<400> 2

Ser Tyr Trp Met

1

<210> 3

<210> 3

<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  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 15 <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 Gin 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  
 15 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 18

Gly Ala Thr Asn Leu Ala His  
 1 5

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

<400> 19

Gln His Phe Trp Gly Thr Pro  
 1 5

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

30 <400> 20

Ser Tyr Tyr Leu Tyr  
 1 5

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

<400> 21

1 Leu Ile Asn Pro Thr Asn Ser Asp Thr Ile Phe Asn Glu Lys Phe Lys  
 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  
 <212> PRT  
 10 <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  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 15 <213> Homo sapiens

<400> 24  
 Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser  
 1 5

<210> 25  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 20 <213> Homo sapiens

<400> 25  
 His Ser Thr His Val Pro  
 1 5

<210> 26  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 25 <213> Homo sapiens

<400> 26  
 Ser Tyr Gly Met Ser  
 1 5

<210> 27  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 30 <213> Homo sapiens

<400> 27

1 Thr Ile Ser Ser Gly Gly Ser Tyr Ile Tyr Tyr Pro Glu Ser Val Lys  
 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  
 15 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 30

Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser  
 1 5

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

<400> 31

Ala Gln Asn Leu Glu Leu  
 1 5

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

30 <400> 32

Ser His Tyr Tyr Trp Thr  
 1 5

<210> 33  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 35 <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

5 <210> 34  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 34  
 Glu Gly Pro Leu Tyr Tyr Gly Asn Pro Tyr Trp Tyr Phe Asp Val  
 1 5 10 15

10 <210> 35  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 35  
 Arg Ala Ser Gln Asp Ile Asp Asn Tyr Leu Asn  
 1 5 10

15 <210> 36  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 36  
 Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser  
 1 5

20 <210> 37  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 37  
 Gln Gln Phe Asn Thr Leu Pro  
 1 5

25 <210> 38  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

30 <400> 38  
 Ser His Tyr Tyr Trp Ser  
 1 5

<210> 39  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 35 <213> Homo sapiens

<400> 39

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  
 10 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 41  
 Arg Ala Ser Gln Asp Ile Asp Asn Tyr Leu Asn  
 1 5 10

<210> 42  
 15 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 42  
 Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser  
 1 5

20 <210> 43  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 43  
 Gln Gln Phe Asn Thr Leu Pro  
 1 5

25 <210> 44  
 <211> 1521  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

30 <400> 44

atgctgaagc ctctttggaa agcagcagtg gccccacat ggccatgctc catgccccc 60  
 cgccggccgt gggacagaga ggctggcacg ttgcagggcc tggagcgct ggctgtgctg 120  
 tggctggctt ccgtggctct tatctgcctc ctgtggcaag tgcccggtcc tcccacctgg 180  
 ggccaggtgc agcccaagga cgtgcccagg tccctggagc atggctccag cccagcttgg 240  
 gagccctgg aagcagaggc caggcagcag agggactcct gccagcttgt ccttggaa 300  
 agcatccccc aggacactgcc atctgcagcc ggcagccccct ctgcccagcc tctggccag 360  
 gcctggctgc agctgtgga cactgcccag gagagcgctcc acgtggcttc atactactgg 420  
 tccctcacag ggctgacat cgggtcaac gactcgctt cccagctgg agaggctt 480  
 ctgcagaagc tgcagcagct gctggcagg aacattccc tggctgtggc caccagcagc 540  
 ccgacactgg ccaggacatc caccgacactg caggttctgg ctgcccagg tgcccatgta 600  
 cgacaggtgc ccatgggcgc gctcaccagg ggtgtttgc actccaaatt ctgggttgt 660  
 gatggacgac acatatacat gggcagtgcc aacatggact ggccgtctct gacgcagg 720  
 aaggagcttgc ggcgtgtcat ctataactgc agccacacttgg cccaaagacct ggagaagacc 780  
 ttccagacacttggacttggacttggcc aaggctgtcc tccccaaac ctggcctcag 840  
 aacttctcat ctcacttcaa ccgtttccag cccttccacg gcctcttga tgggtggcc 900  
 accactgcct acttctcagc gtgcacca cactctgtc cccagggccg caccgggac 960  
 ctggaggcgc tgctggcggt gatgggagc gcccaggagt tcatctatgc ctccgtatgc 1020  
 gagtatttcc ccaccacgcg cttagccac ccccccgggt actggccgggt gtcggacaac 1080  
 ggcgtgcggg cggcagccctt cggcaaggc gtgcgtgc gcctgtggc cggctgcgg 1140  
 ctcaacacgg accccacccat gttccctac ctgcggtccc tgcaggcgct cagcaacccc 1200  
 gcccggcaacg tctctgtggc cgtgaaagtc ttcatctgtc cgggtgggaa ccattccaaac 1260  
 atcccattca gcagggtgaa ccacagcaag ttcatggtca cggagaaggc agcctacata 1320  
 ggcacccatcca actggtcggc ggattacttc agcagcacgg cgggggtggc ttgggtggc 1380  
 acccagagcc ctggcgcgcgca gcccggggg gcccacggcaggctc gcccggcc 1440  
 tttgagcggg actggagttc ggcgtacgccc gtcggcctgg acggacaggc tccggccag 1500  
 gactgcgttt ggcaggcgt a 1521

&lt;210&gt; 45

&lt;211&gt; 18

&lt;212&gt; ADN

5 &lt;213&gt; Artificial

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; cebador directo

&lt;400&gt; 45

atggactggc ggtctctg 18

10 &lt;210&gt; 46

&lt;211&gt; 20

<212> ADN  
 <213> Artificial  
 <220>  
 <223> cebador inverso  
 5 <400> 46  
 tggaaggctctctccaggc 20  
 <210> 47  
 <211> 19  
 <212> ADN  
 10 <213> Artificial  
 <220>  
 <223> cebador directo  
 <400> 47  
 agccacatcg ctcagacac 19  
 15 <210> 48  
 <211> 19  
 <212> ADN  
 <213> Artificial  
 <220>  
 20 <223> cebador inverso  
 <400> 48  
 gcccaatacg 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  
 tggaaggctctctccaggc 20  
 <210> 51  
 40 <211> 19  
 <212> ADN  
 <213> Artificial  
 <220>  
 <223> cebador directo  
 45 <400> 51  
 agccacatcg ctcagacac 19  
 <210> 52  
 <211> 19  
 <212> ADN  
 50 <213> Artificial

<220>  
<223> cebador inverso

<400> 52  
gcccaatacg accaaatcc 19

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

<220>  
10 <223> cebador directo

<400> 53  
tttgaattcg ccggccacat gctgaaggct 30

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

<220>  
<223> cebador inverso

<400> 54  
20 aaagcgcccg ctcagccctg ccaaacgcag tcct 34

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

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

<400> 55

atgaaggccta aactgatgta ccaggagctg aaggtgcctg cagaggagcc cgccaatgag	60
ctgcccattga atgagattga ggcgttggaaag gctgcggaaa agaaagcccg ctgggtcctg	120
ctggtcctca ttctggcggt tttgggttgc ggagccctga tgactcagct gtttctatgg	180
gaatacggcg acttgcattct ctttgggccc aaccagccgc cagccccctg ctatgaccct	240
tgcgaaggcag tgctgggttga aagcatttctt gagggttgcgacttccaa tgcctccacg	300
gggaaccctt ccaccagcca ggcctggctg ggcctgtcg ccgtgcgca cagcagcctg	360
gacatgcct ctttctactg gaccctcacc aacaatgaca cccacacgca ggagccctct	420
gcccagcagg gtgaggaggt cttccggcag ctgcagaccc tggcacaaaa gggcgtgaac	480
gtccgcattcg ctgtgagcaa gcccagcggg ccccagccac aggccggacct gcaggctctg	540
ctgcagagcg gtgcccagggt ccgcattgtt gacatgcaga agctgaccca tggcgttgc	600
cataccaagt tctgggttggt ggaccagacc cacttctacc tggcagtgc caacatggac	660
tggcgttacac tgacccagggt caaggagctg ggcgtggtca tgtacaactg cagctgcctg	720
gctcgagacc tgaccaagat ctttgggttcc tactgggttcc tggccaggc aggcagctcc	780
atccccatcaa cttggccccc gtttctatgac acccgctaca accaagagac accaatggag	840
atctgcctca atggaaacccc tgccttggcc tacctggcga gtgcggccccc acccctgtgt	900
ccaagtggcc gcactccaga cctgaaggct ctactcaacg tggtgacaa tgcccgagg	960
ttcatctacg tcgctgtcat gaactacctg cccactctgg agtttccca ccctcacagg	1020
ttctggcctg ccattgacga tggcgttgcgg cggccaccc acgagcgtgg cgtcaagg	1080
ccgcctgcata tcagctgttgc gggacactcg gagccatcca tgcggccctt cctgtctct	1140
ctggctgcctt tgcgtgacaa ccataccac tctgacatcc aggtgaaact ctttgggtc	1200
cccgcggtatg aggcccaggc tcgaatccca tatgcccgtt tcaaccacaa caagtacatg	1260
gtgactgaac gcccaccta catcgaaacc tccaaactggc ctggcaacta cttcacggag	1320
acggcgggca cctcgctgtgtt ggtgacgcag aatgggagggg gcggccctgcg gagccagctg	1380
gaggccattt tcctggggta ctgggactcc ctttacagcc atgacccatggc cacctcagct	1440
gacagcgtgg gcaacgcctg ccgcctgc tga	1473

5 <210> 56  
 <211> 1338  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

10 <220>  
 <221> gen  
 <222> (1).. (1338)  
 <400> 56

atggggagagg atgaggatgg actctcagaa aaaaattgcc aaaataaatg tcgaattgcc	60
ctgggtggaaa atattcctga aggccttaac tattcagaaa atgcaccatt tcacttatca	120
cttttccaag gctggatgaa ttactcaac atggccaaaa agtctgtga catagtgtct	180
tcccatggg atctcaacca cactcatcca tcagcatgtc agggtcaacg tcttttcaa	240
aagttgctcc agctgacttc gcaaaaatatt gaaatcaagc tagtgagtga tgtaacagct	300
gattcaaagg tattagaagc cttgaaatta aagggagccg aggtgacgta catgaacatg	360
accgcttaca acaagggccg gtcgcagtcc tccttctgga tcgtggacaa acagcacgt	420
tatatcgca gtgcggttt ggactggcaa tccctggac agatgaaaga actcggtgtc	480
atcttctaca actgcagctg cctggctcta gatttacaaa ggatattgc tctatatagt	540
tcattaaat tcaaaagcag agtgcctcaa acctggtcca aaagactcta tggagtctat	600
gacaatgaaa agaaattgca acttcagttg aatgaaacca aatctcaagc atttgtatcg	660
aattctccaa aactcttttgc ccctaaaaac agaagtttg acatagatgc catctacagt	720
gtgatagatg atgccaagca gtatgttac atgcgtgtca tggactaccc gcctatctcc	780
agcacaagca cccaaaaggac ttactggcca gacttggatg caaaaataag agaagcatta	840
gttttacgaa gcgttagagt tcgactccctt ttaagcttctt ggaaggaaac tgatcccctt	900
acgtttaact ttatttcatac tcttaaagcg atttgcactg aaatagccaa ctgcagtttgc	960
aaagttaaat ttttgatct gaaaaagagag aatgcgtgtc ctacaaaaga acaaaaagaat	1020
cacaccccttc cttagttaaa tcgcaacaag tacatggtga cagatggagc agcttatatt	1080
gaaaatttttgc attgggttagg gaatgatttc actcagaatg ctggcacggg cttgttatac	1140
aaccaggcag atgtgaggaa caacagaagc atcattaagc aacttaaaga tgtgtttgaa	1200
gggactggc attcaccgtt tgccaaaacc ttacagccaa ccaaacagcc gaactgctca	1260
gcctgttca aactcaaacc cctctccaaac aaaaactgcca cagacgacac aggcggaaag	1320
atccccggaa acgtatga	1338

	<210> 57	
5	<211> 39	
	<212> ADN	
	<213> Artificial	
	<220>	
	<223> cebador directo	
10	<400> 57	
	ttaagcttg ccgccaccat gaaggctaaa ctgatgtac	39
	<210> 58	
	<211> 57	
	<212> ADN	
15	<213> Artificial	
	<220>	
	<223> cebador inverso	

5 <400> 58  
 tttgaattct cacttatcgt cgtcatcctt gtaatcgagc aggcggcagg cgttgcc 57  
 <210> 59  
 <211> 39  
 <212> ADN  
 <213> Artificial  
 <220>  
 <223> cebador directo  
 10 <400> 59  
 ttaagcttg ccgccaccat gggagaggat gaggatgga 39  
 <210> 60  
 <211> 57  
 <212> ADN  
 <213> Artificial  
 15 <220>  
 <223> cebador inverso  
 <400> 60  
 tttgaattct cacttatcgt cgtcatcctt gtaatctacg ttccggggat cctttcc 57  
 20 <210> 61  
 <211> 26  
 <212> ADN  
 <213> Artificial  
 <220>  
 <223> cebador directo  
 25 <400> 61  
 agatgctgaa gcctttcgg agagcg 26  
 <210> 62  
 <211> 25  
 <212> ADN  
 30 <213> Artificial  
 <220>  
 <223> cebador inverso  
 <400> 62  
 tcagccctgc caaacgcagt cctgg 25  
 35 <210> 63  
 <211> 1521  
 <212> ADN  
 <213> Macaca fascicularis  
 <220>  
 40 <221> gen  
 <222> (1).. (1521)  
 <400> 63

atgctgaagc	ctcttcggag	agcggcagtgc	acccccagtgc	ggccgtgc	catgctgccc	60
cgccgcctgt	gggacagaga	gggtggcacgc	ttgcagggtcc	tgggagtgtgt	ggctatgtgt	120
tggctgggt	ccatggctct	tacctacctc	ctgtggcaag	tgccgcgtcc	tcccacctgg	180
ggccagggtgc	agcccaagga	cgtgcccagg	tcctgggggc	atggttccag	cccagctctg	240
gagccctgg	aagcggaggt	caggaagcag	agggactcct	gccagttgt	cottgtggaa	300
agcatcccc	aggacactgcc	atttgcagcc	ggcagccct	cgcgcagcc	tctggccag	360
gcctggctgc	agctgtgg	cactgcccag	gagagcgtcc	acgtggttc	atactactgg	420
tccctcacag	ggccgcacat	tgggtcaac	gactcattt	cccagctgg	agaggccctt	480
ctgcagaagc	tgcagcagct	gctgggcagg	aacatttct	tgggtgtggc	caccagcagt	540
ccaaacactgg	ccaggaagtc	caccgacactg	caggtcctgg	ctgcccagg	tgcccaggta	600
cgacgggtgc	ccatggggcg	gctcaccagg	ggcggtttgc	actccaaatt	ctgggttgt	660
gatggacg	acatatacat	ggcagtgc	aacatggact	ggcggtccct	gacgcagg	720
aaggagttt	gcgctgtcat	ctataactgc	agccacactgg	cccaagacct	ggagaagacc	780
ttccagac	actgggtg	gggggtgccc	aaggctgtcc	tcccaaaac	ctggcctcag	840
aacttctcat	ctcacatcaa	ccgtttccag	cccttccagg	gcctcttga	tgggtgccc	900
accactgcct	acttctcagc	atcgccaccc	gcactctgc	cccaggccg	caccctgac	960
ctggaggcgc	tgttggcggt	gatggggagc	gcccaggagt	tcatctatgc	ctccgtgatg	1020
gagtatttcc	ctaccacg	cttcagccac	cccccaggt	actggcgg	gtggacaac	1080
gctgcgtgg	cggcagcc	cagcaagggt	gtgcgcgtgc	gcctgtgtt	cagctgcgg	1140
ctcaacacgg	acccacccat	gttcccctat	ctgcggtccc	tgcaggcgt	cagcaacccc	1200
goggccaacg	tctctgtgg	cgtaaaagtc	ttcatgtgc	cgggtgggaa	tcattccaac	1260
atcccg	tcgtgg	ccacagcaag	ttcatggtca	cgagaaggc	agctacata	1320
ggcac	actgg	ggattacttc	agcagcacga	cgggggtgg	cctgggtgg	1380
acccagagcc	cggcgcgc	gcccgcggg	gccacggtac	aggaggag	gcggcagctc	1440
tttgagcgg	actgg	gtcgctacg	gtcggttgg	acggacaggc	tccggccag	1500
gactgcgtt	ggcagg	ctgt	a			1521

&lt;210&gt; 64

&lt;211&gt; 36

&lt;212&gt; ADN

&lt;213&gt; Artificial

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; cebador

10 &lt;400&gt; 64

ccaggagagt gggagaggct cttctcagta tgggtgg

<210> 65  
 <211> 32  
 <212> ADN  
 <213> Artificial  
 5 <220>  
 <223> cebador  
 <400> 65  
 ggctcaggga aatagccctt gaccaggcat cc 32  
 10 <210> 66  
 <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>

<221> característica\_misc  
 <222> (29).. (30)  
 <223> n es desoxiisosina.  
 <220>  
 5 <221> característica\_misc  
 <222> (34).. (35)  
 <223> n es desoxiisosina.  
 <400> 70  
 gcccacgcgt cgactagtac gggnnnnnn gggnnng 36  
 10 <210> 71  
 <211> 20  
 <212> ADN  
 <213> Artificial  
 <220>  
 15 <223> cebador AUAP  
 <400> 71  
 gcccacgcgt cgactagtac 20  
 <210> 72  
 <211> 31  
 20 <212> ADN  
 <213> Artificial  
 <220>  
 <223> cebador  
 <400> 72  
 25 cactacttcc ttttgaagct ttgtacgtat 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  
 ttttatcatcc ttttcttgggt agcaacagct acagggttcc actcccgagg ccaactgcag 120  
 40

cagcctgggg ctgaactggc	180
ggctacacct tcaccagct	240
gagtggattt gagatattt	300
agcaaggcca cactgactgt	360
ctgacatctg aggactctgc	420
gactactggg gtcaaggaac	480
gtctatccac tggccctaa	504

&lt;210&gt; 75

&lt;211&gt; 168

&lt;212&gt; PRT

5 &lt;213&gt; Mus musculus

&lt;400&gt; 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

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

atggaatgt	actggatact	tcctttatt	ctgtcgtaa	tttcagggt	ctccctcagag	60
gttcagctcc	agcagtctgg	gactgtgctg	tcaaggcctg	gggcttcgt	gacgatgtcc	120
tgcaaggctt	ctggcgacag	cittaccacc	tactggatgc	actggtaaa	acagaggcct	180
ggacagggtc	tagaatggat	tggtgctatc	tatcctggaa	atagtgaaac	tagtacaac	240
cagaagtca	agggcaaggc	caaactgact	gcagtcacat	cgcgcagcac	tgccatatatg	300
gagttcacta	gcctgacaaa	tgaggactct	gcggtctatt	actgtacggg	gggttattcc	360
gactttgact	actggggcca	aggcaccact	ctcacagtct	cctcagccaa	aacgacaccc	420
ccatctgtct	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 Gin Leu Gin Gin 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 Gin Arg Pro Gly Gin 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

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 tctcttcctc ctgtcaggaa ctgcaggcgt ccactctgag 60

gtccagcttc agcagtcagg acctgaactg gtgaaacctg gggcctcagt gaagatatacc 120

tgcaaggctt ctggatacac attcaactgac tacaacttgc actgggtgaa gcagagccat 180

ggaaagagcc ttgagtggat tggatataatt tatccttaca atggtataac tggctacaac 240

cagaagttca agaggaaggc cacattgact gtagacaatt cctccggcac agtctacatg 300

gagctccgca gcctgacatc tgaggactct gcagtctatt actgtgcaag aggagggatc 360

tatgtatgatt actacgacta tgctatcgac tattgggtc aaggaacctc agtcaccgtc 420

tcctcagcca aaacaacacc cccatcagtc tatccactgg cccctaaggg 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

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 gctggatctt tctttccctc ctgtcaggaa ctgcaggcgt ccactctgag 60  
 gtccagcttc agcagtcaagg acctgaactg gtgaaacctg gggcctcagt gaagatatcc 120  
 tgcaaggctt ctggatacac attcaactgac tacaacttgc actgggtgaa gcagagccat 180  
 ggaaagagcc ttgagtggat tggatataatt tatccttaca atggtaatac tggctacaac 240  
 cagaagttca agaggaaggc cacattgact gtagacaatt cctccggcac agtctacatg 300  
 gagctccgca gcctgacatc tgaggactct gcagtctatt actgtgcaag aggagggatc 360  
 tatgatgatt actacgacta tgctatcgac tattgggtc aaggaacctc agtcaccgtc 420  
 tcctcagccca aaacaacacc cccatcagtc tatccactgg cccctaaggg 470

<210> 81

<211> 156

10 <212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 81

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 Gin Leu Gin Gin 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 Gin 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

atggatgga gctatatcat cctttttt gtagcaacag caacaggggt ccactcccag 60  
 gtccaaactgc agcagtcggg ggctgaactg gtgaaggctg gggcttcagt gaagttgtcc 120  
 tgcaaggctt ctggctacac cttcaccagc tactatttgt actgggttag gcagaggcct 180  
 ggacaaggcc ttgagtggat tggactgatt aatcctacca atagtatac tatcttcaat 240

gagaagttca agagcaaggc cacactgact gtagacaaat cctccagcac agcatacatg 300  
 caactcagca gcctgacatc tgaggactct ggggtctatt actgtacacg agagggggga 360  
 tatggttacg gcccgttgc ttactgggc caagggactc tggtaactgt ctctgcagcc 420  
 aaaacaacac ccccatcagt ctatccactg gcccctaagg gc 462

10 <210> 83  
 <211> 154

<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 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

atgaacttcg ggctcagctt gatttcctt gccctcattt taaaagggtgt ccagtgttag	60
gtgcagctgg tggagtctgg gggagactta gtgaggcctg gagggtccct gaaactctcc	120
tgtgcagcct ctggattcag tttcagtagc tatggcatgt ctgggttcg ccagactcca	180
gacaagaggc tggagtgggt cgcaaccatt agtagtggtg gtatgttacat ctactatcca	240
gaaagtgtga aggggcgatt caccatctcc agagacaatg ccaggaacat cctgtacctg	300
caaattgagca gtctgaagtc tgaggacaca gccatgttatt attgtgttaag actctacgg	360
ggtaggagag gctatggttt ggactactgg ggtcaaggaa cctcagtcac cgtctcctca	420
gcacaaaacaa cagccccatc ggtcttatcca	450

&lt;210&gt; 85

&lt;211&gt; 150

&lt;212&gt; PRT

5 &lt;213&gt; Mus musculus

&lt;400&gt; 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

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

5 <400> 86  
 atgaacttcg ggctcagctt gattttcctt gccctcattt taaaagggtt ccagtgttag 60  
 gtgcagctgg tggagtcgtt gggagactta gtgaggcctt gagggtccct gaaactctcc 120  
 tgtcagccctt ctggatttcag ttccatgtatgtt ctgggtttcg ccagactcca 180  
 gacaagaggc tggagtggtt cgcaaccatt agtagtgggtt gtagttacat ctactatcca 240  
 gaaagtgtga agggggattt caccatctcc agagacaatg ccaggaacat cctgtacctg 300  
 caaatgagca gtctgaagtc tgaggacaca gccatgtatt attgtgttaag actctacgg 360  
 gtaggagag gctatgtttt ggactactgg ggtcaaggaa cctcagtcac cgtctccctca 420  
 gccaaaacaa caccatctcc agtctatcca 450

10 <210> 87  
 <211> 150  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<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

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

atgaaaagtgt tgagtctgtt gtacctgttg acagccattc ctggtatcct gtctgatgt 60  
 cagcttcagg agtcaggacc tggcctcggt aaaccttctc aatctctgtc tctcacctgc 120  
 tctgtcaactg gctactccat caccagtcat tattactgga cctggatccg gcagtttcca 180  
 ggaaacaaac tggaatggat gggctacata agctacgacg gtagcaataa ctacaaccca 240  
 tctctcaaaa atcgaatctc catcactcggt gacacatcta agaaccagggtt tttcctgaag 300  
 ttgaattctg tgactactga ggacacagct acatataact gtgcaagaga gggcccgctc 360  
 tactatggta acccctactg gtatccgtat gtctggggcg cagggaccac ggtcaccgtc 420  
 tcctcagccca aaacaacacc cccatcagtc tatccactgg cccctaaggg 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

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

atgaaaagtgt tgagtctgtt gtacactgttg acagccattc ctggtatcct gtctgatgta	60
cagcttcagg agtcaggacc tggcctcggt aaaccttctc agtctctgtc ttcacactgc	120
tctgtcactg gctactccat ctccagtcat tattactgga gttggatccg gcagtttcca	180
ggaaacagac tggaaatggat gggctacata agctacgacg gtagcaataa ctacaaccca	240
tctctcaaaa atcgaatctc catcactcggt gacacatcta agaaccagggtt tttcctgaag	300
ttgaattctg tgactactga ggacacagct acatataact gtgcaagaga gggcccgctc	360
tactatggta acccctactg gtatccgtat gtctggggcg cagggaccac ggtcaccgtc	420
tcctcagccca aaacaacacc cccatcagtc tatccactgg cccctaaggg c	471

<210> 91

<211> 157

10 <212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 91

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 tgagtctgtt gtacctgttg acagccattc ctggtatcct gtctgatgtta	60
cagcttcagg agtcaggacc tggcctcgta aaaccttctc agtctctgtc ttcacacctgc	120
tctgtcaactg gctactccat ctccagtcata tattactgga gttggatccg gcagtttcca	180

ggaaacagac tggaaatggat gggctacata agctacgacg gtagcaataa ctacaaccca	240
tctctcaaaa atcgaatctc catcactcgt gacacatcta agaaccagtt tttcctgaag	300
ttgaattctg tgactactga ggacacagct acatataact gtgcaagaga gggcccgctc	360
tactatggta acccctactg gtatccat gtctggggcg cagggaccac ggtcaccgtc	420
tcctcagcca aaacgacacc cccatctgtc tatccactgg cccctaaggg	470

<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

10 <213> Mus musculus

<400> 94

atgatgtcct	ctgctcagtt	ccttggcttc	ctgttgctct	gtttcaagg	taccagatgt	60
gatatccaga	tgacacagac	tacatccctcc	ctgtctgcct	ctctgggaga	cagagtcacc	120
atcagttgca	ggccaagtca	ggacatttagc	aattatcaa	actggtatca	gcagaaacca	180
gatggaactg	ttaaactcct	gatctactac	acatcaagat	tacactcagg	agtcccatca	240
aggttcagtg	gcagtgggtc	tggaacagat	tattctctca	ccattagcaa	cctggagcaa	300
gaagatattg	ccacttactt	ttgccaacag	gtaatacgc	ttccgtggac	gttcggtgga	360
ggcaccaagc	tggaaatcaa	acgggctgat	gctgcaccaa	ctgtatccat	caagggcgaa	420
t						421

&lt;210&gt; 95

&lt;211&gt; 140

&lt;212&gt; PRT

5 &lt;213&gt; Mus musculus

&lt;400&gt; 95

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					

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	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 &lt;210&gt; 96

&lt;211&gt; 459

&lt;212&gt; ADN

&lt;213&gt; Mus musculus

<400> 96  
 atgatggtcc ttgctcagtt tcttcattc ttgttgottt ggtttccagg tgcaggatgt 60  
 gacatcctga tgacccaatc tccatcctcc atgtctgtat ctctgggaga cacagtcagc 120  
 atcacttgcg atgcaagtca gggcattaga agtaatatacg ggtgggtgca gcagaaacca 180  
 gggaaatcat ttaagggcct gatotttcat ggaaccaact tggaaagatgg agttccatca 240  
 aggttcagtg gcagaggatc tggagcagat tattctctca ccatcaacag cctggaatct 300  
 gaagattttg cagactattt ctgtgtacag tatgttcagt ttccctccaaac gttcggtctg 360  
 gggacaaagt tggaaataag acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca 420  
 tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtg 459

5 <210> 97  
 <211> 153  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <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

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

5 <213> Mus musculus

<400> 98

atgagtgtgc ccactcaggt cctgggttg ctgctgctgt ggcttacaga tgccagatgt	60
gacatccaga tgactcagtc tccagcctcc ctatctgtat ctgtgggaga aactgtcgcc	120
atcacatgtc gagcaagtga gaatatttac agtcatatacg catggtatca gcagaaagag	180
gaaaaatctc ctcagcgcct ggtctatggt gcaacaaact tagcacatgg tgtgccatca	240
aggttcagtg gcagtggatc aggacacacag tattccctca agatcaacag ctttcagtc	300
gaagattttg ggagttatta ctgtcaacat ttttgggtta ctccgtggac gttcggtgga	360
ggcaccaagc tggaaatcaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttccacca	420
tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gtttc	467

<210> 99

<211> 155

10 <212> PRT

<213> Mus musculus

<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	

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 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 ccactcaggt cctggggttg ctgctgtgt ggcttacaga tgccagatgt	60
gacatccaga tgactcagtc tccagccctcc ctatctgtat ctgtgggaga aactgtcgcc	120
atcacatgtc gagcaagtga gaatatttac agtcatatacg catggatca gcagaaaagag	180
ggaaaatctc ctcagccct ggtctatgggt gcaacaaact tagcacatgg tgtgccatca	240
aggttcagtg gcagtggatc aggcacacag tattccctca agatcaacag ctttcagttct	300
gaagattttg ggagtttata ctgtcaacat ttttgggtt ctcgtggac gttcgggttga	360
ggcaccaagg tggaaatcaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttccacca	420
tccagtggagc agttaacatc tggaggtgcc tcag	454

<210> 101

<211> 151

10 <212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 101

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 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

atgaaggtagc	ctgttaggct	gttggtgctg	atgttctgga	ttcctgcttc	cagcagtgtat	60
gttgtatga	cccaaactcc	actctccctg	cctgtcagtc	ttggagatca	agcctccatc	120
tcttgcacat	ctagtcagac	ccttgtacac	agtaatggaa	acacctattt	acattggtag	180
ctgcagaagc	caggccagtc	tccaaagctc	ctgatctaca	aagtttccaa	cogatttct	240

ggggtcccgag	acaggttcag	tggcagtgg	tcagggacag	atttcacact	caagatcagc	300
agagtggagg	ctgaggatct	gggagtttat	ttctgctctc	acagtacaca	tgttccatc	360
acgttccgct	cggggacaaa	gttggaaata	aaacgggctg	atgctgcacc	aactgtatcc	420
atcttccac	catccagtg	gcagttaca	tctggag			457

<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

atgaggttct ctgctcagct tctggggctg cttgtgcctc ggatccctgg atccactgcg	60
gaaattgtga tgacgcaggc tgcattctcc aatccagtc aatccaggtaa ggtctccata catagtatgc gcatcaacttta tttgtattgg	120
atctcctgca ggtcttagtaa ggtctccata catagtatgc gcatcaacttta tttgtattgg	180
tatctgcaga agccaggcca gtctccatc ctcctgattt atcagatgtc caacccgtcc	240
tcaggaggcc cagacagggtt cagtagcagt gggtcaggaa ctgatttcac actgagaatc	300
agcagagtttgg aggctgagga tgtgggtgtt tattactgtt ctcaaaatct agaactttac	360
acgttcggag gggggaccaa gctggaaata aaacgggctg atgctgcacc aactgtatcc	420
atc	423

&lt;210&gt; 105

&lt;211&gt; 141

&lt;212&gt; PRT

5 &lt;213&gt; Mus musculus

&lt;400&gt; 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 &lt;210&gt; 106

&lt;211&gt; 423

&lt;212&gt; ADN

&lt;213&gt; Mus musculus

<400> 106  
 atgaggttct ctgctcagct tctggggctg cttgtgtctt ggtatccctgg atccactgcg 60  
 gaaattgtga tgacgcaggc tgcattctcc aatccagtca ctcttggAAC atcagcttcc 120  
 atctcctgca ggtcttagtaa gagtctccta catagtgtatgc gcatcactta tttgtattgg 180  
 tatctgcaga agccaggcca gtctcctcag ctcctgattt atcagatgtc caaccttgcc 240  
 tcaggaggcc cagacagggtt cagtagcagt gggtcaggaa ctgatttcac actgagaatc 300  
 agcagagtgg aggctgagga tgtgggtgtt tattactgtg ctcaaaatct agaactttac 360  
 acgttcggag gggggaccaa gctggaaata aaacgggctg atgctgcacc aactgttatcc 420  
 atc 423

&lt;210&gt; 107

&lt;211&gt; 141

5 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

&lt;400&gt; 107

Met	Arg	Phe	Ser	Ala	Gln	Leu	Leu	Gly	Leu	Leu	Val	Leu	Trp	Ile	Pro
1															
															15

Gly	Ser	Thr	Ala	Glu	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ala	Ala	Phe	Ser	Asn	Pro
															30
20															

Val	Thr	Leu	Gly	Thr	Ser	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Arg	Ser	Ser	Lys	Ser
															45
35															

Leu	Leu	His	Ser	Asp	Gly	Ile	Thr	Tyr	Leu	Tyr	Trp	Tyr	Leu	Gln	Lys
															60
50															

Pro	Gly	Gln	Ser	Pro	Gln	Leu	Leu	Ile	Tyr	Gln	Met	Ser	Asn	Leu	Ala
															80
65															

Ser	Gly	Val	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Ser	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe
															95
85															

Thr	Leu	Arg	Ile	Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr	Tyr
															110
100															

Cys	Ala	Gln	Asn	Leu	Glu	Leu	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu
															125
115															

Glu	Ile	Lys	Arg	Ala	Asp	Ala	Ala	Pro	Thr	Val	Ser	Ile			
															140
130															

10

&lt;210&gt; 108

&lt;211&gt; 404

&lt;212&gt; ADN

&lt;213&gt; Mus musculus

<400> 108	atgatgtcct ctgctcagg ttccgttctc ctgttgctct gttttcaagg taccagatgt	60
	gatatccaga tgacacagac tacatccctcc ctgtctgcct ctctggggga cagagtcacc	120
	atcagttgca gggcaagtca ggacattgac aattatttaa actggatca gcagaaacca	180
	gatggaaactg tttaaactctt gatctactac acatcaagat tacactcagg agtccccatca	240
	aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccattagcaa cctggagcaa	300
	gaagatgttg ccacttactt ttgccagcag tttaatacgc ttccctggac gttcggtgaa	360
	ggcacccaaac tggaaatcaa acgggctgat gctgcaccaa ctgt	404

5 &lt;210&gt; 109

&lt;211&gt; 134

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Mus musculus

&lt;400&gt; 109

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	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	

15 &lt;210&gt; 110

&lt;211&gt; 414

&lt;212&gt; ADN

&lt;213&gt; Mus musculus

<400> 110  
 atgatgtcct ctgctcagg ttgtggtctc ctgttgcctt gttttcaagg taccagatgt 60  
 gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggggg cagcgtcacc 120  
 atcagttgca gggcaagtca ggacattgac aattatcaa actggatca gcaaaaacca 180  
 gatggaactg tttaactctt gatctactac acatcaagat tacactcagg agtcccatca 240  
 aggttcagtgc agtgggttc tggAACAGAT tattctctca ccattagcaa cctggAACAA 300  
 gaagatatttgc ccaattactt ttgccaacag tttaatacgc ttctcgac gttcggtgga 360  
 ggcaccaagc tggAAatcaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttc 414

5 <210> 111  
 <211> 138  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 111

Met	Met	Ser	Ser	Ala	Gln	Phe	Leu	Gly	Leu	Leu	Leu	Cys	Phe	Gln
1														

														15
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	----

Gly Thr Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser

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

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

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 Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser

Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Tyr	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

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

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 Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

Thr	Leu	Pro	Arg	Thr	Phe	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Gl	Ile	Lys	Arg

														115	120	125
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	-----	-----	-----

10 Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe

Ala	Asp	Ala	Ala	Pro	Thr	Val	Ser	Ile	Phe

														130	135
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	-----	-----

15 <210> 112  
 <211> 465  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

<400> 112

atgatgtcct	ctgctcagtt	cctggcttc	ctgttgctct	gttttcaagg	taccagatgt	60
gatatccaga	tgacacagac	tacatcctcc	ctgtctgctc	ctctgggggg	cagcgtcacc	120
atcagttgca	ggccaagtca	ggacattgac	aattatttaa	actggtatca	gcaaaaacca	180
gatggaactg	ttaaactcct	gatctactac	acatcaagat	tacactcagg	agtcccacca	240
aggttcagtg	gcagtgggtc	tggaacagat	tattctctca	ccattagcaa	cctggaaacaa	300
gaagatattg	ccacttactt	ttgccaacag	ttaataacgc	ttcctcgac	gttcggtgga	360
ggcaccaagc	tggaaatcaa	acgggctgat	gctgcaccaa	ctgtatccat	cttcccacca	420
tccagtgagc	agttaacatc	tggaggtgcc	tcagtcgtgt	gttc		465

&lt;210&gt; 113

&lt;211&gt; 155

&lt;212&gt; PRT

5 &lt;213&gt; Mus musculus

&lt;400&gt; 113

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					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	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		

<211> 93  
 <212> ADN  
 <213> Artificial  
 <220>  
 5 <223> cebador  
 <400> 114  
 accaagcttg ccgccaccat gaaagtgtt gatctgttgt acctgttgac agccattcct 60  
 ggtatcctgt ctcaggtcca actgcagcag cct 93

<210> 115  
 <211> 42  
 10 <212> ADN  
 <213> Artificial  
 <220>  
 <223> cebador  
 <400> 115  
 15 ccatggcc ttggcttag ctgaggagac ggtgactgag gt 42  
 <210> 116  
 <211> 39  
 <212> ADN  
 <213> Artificial  
 20 <220>  
 <223> cebador  
 <400> 116  
 accaagcttg ccgccaccat gatgtctct gtcagttc 39

<210> 117  
 25 <211> 33  
 <212> ADN  
 <213> Artificial  
 <220>  
 <223> cebador

30 <400> 117  
 agccacagtt cgttgattt ccagctgg ggc 33  
 <210> 118  
 <211> 33  
 <212> ADN  
 35 <213> Artificial  
 <220>  
 <223> cebador  
 <400> 118  
 ctgaaatca aacgaactgt ggctgcacca tct 33

40 <210> 119  
 <211> 30  
 <212> ADN  
 <213> Artificial  
 <220>  
 45 <223> cebador  
 <400> 119  
 aaagaattcc tagcactctc ccctgtgaa 30

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

5 <400> 120  
 atgaaaagtgt tgagtctgtt gtacacctttt acagccattc ctggtatcct gtctcaggc 60  
 caactgcagc agcctggggc tgaactgggt aagcctggga cttcagtgaa aatgtcctgc 120  
 aaggcttctg gctacacccctt caccagctac tggatgcact gggtaagca gaggccggga 180  
 caaggcccttgc agtggattgg agatattttt cctggtagtg atagtactaa ctacaatgag 240  
 aagttcaaga gcaaggccac actgactgtt gacacatcctt ccagcacagc ctacatgcaa 300  
 ctacagcagcc tgacatctga ggactctgcg gtcttattact gtgcaagagg agggtgggtt 360  
 gatgctatgg actactgggg tcaaggaacc tcagtcacccg tctcctcagc tagcaccaag 420  
 ggcccatcggtt tttttccctt ggcacccctcc tccaagagca cctctggggg cacagccggcc 480  
 ctgggcgtgcc tggtaagga ctacttccccca gaaccgggttga cgggtgcgttga gaactcaggc 540  
 gcccgtgacca gggcggttca caccctcccg gctgtccttac agtccctcagg actctactcc 600  
 ctccagcagcg tggtaaccgtt gcccctccagc agcttgggca cccagaccta catctgcaac 660  
 gtgaatcaca agcccagcaa caccaagggtt gacaagaaaat ttgagccaaat atcttgcac 720  
 aaaactcaca catgcccacc gtgcccagca cctgaactcc ttgggggacc gtcagtcttc 780  
 ctcttccccca caaaacccaa ggacacccttc atgatctccc ggacccttga ggtcacatgc 840  
 gtgggtggtttggt acgtgagcca cgaagaccctt gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc 900  
 gtggagggtgc ataatgcca gacaaagccg cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgt 960  
 gtggtcagcg tcctcacccgtt cctgcaccaggactggcttga atggcaagggta gtacaagtgc 1020  
 aaggcttccca acaaaggccctt cccagccccc atcgagaaaaa ccatctccaa agccaaagg 1080  
 cagcccccggag aaccacagggtt gtacacccttgc ccccatcccg gggatgagctt gaccaagaac 1140  
 caggtcagcc tgacctgcctt ggtcaaaaggc ttctatccca ggcacatgcg cgtggagtgg 1200  
 gagagcaatggc ggcagccggaa gacaaactac aagaccacgc ctccctgtgtt ggcactccgac 1260  
 ggctccttctt tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaagggtggca gcaaggaaac 1320  
 gtcttctcat gtcgggtat gcatgaggctt ctgcacaacc actacacgcgaa gacagccctc 1380  
 tccctgtctc cggtaaaatg a 1401

10 <210> 121  
 <211> 466  
 <212> PRT  
 <213> Chimaera sp.  
 <400> 121

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 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

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

<210> 122

<211> 705

<212> ADN

<213> Chimaera sp.

<400> 122

atgatgtcct	ctgctcagtt	ccttggtctc	ctgttgctct	gttttcaagg	taccagatgt	60
gatatccaga	tgacacagac	tacatcctcc	ctgtctgctc	ctctgggaga	cagagtcacc	120
atcagttgca	ggccaagtca	ggacattagc	aattatttaa	actggtatca	gcagaaacca	180
gatggaaactg	ttaaactcct	gatctactac	acatcaagat	tacactcagg	agtcccatca	240
aggttcagtg	gcagtgggtc	tggaacagat	tattctctca	ccattagcaa	cctggagcaa	300
gaagatattg	ccacttactt	ttgccaacag	ggttaatacgc	ttccgtggac	gttcggtgga	360
ggcaccaagc	tgaaatcaa	acgaactgtg	gctgcaccat	ctgtcttcat	cttcccgc	420
tctgtatgac	agttgaaatc	tggaactgccc	tctgttggt	gcctgctgaa	taacttctat	480
cccaagagg	ccaaagtaca	gtggaaggtg	gataacgccc	tccaatcggg	taactccag	540
gagagtgtca	cagagcagga	cagcaaggac	agcacctaca	gcctcagcag	caccctgacg	600
ctgagcaaag	cagactacga	gaaacacaaa	gtctacgcct	gcgaagtcac	ccatcaggc	660
ctgagctcgc	ccgtcacaaaa	gagcttcaac	aggggagagt	gctag		705

&lt;210&gt; 123

&lt;211&gt; 234

&lt;212&gt; PRT

5 &lt;213&gt; Chimaera sp.

&lt;400&gt; 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				

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 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

atgctgaagc	ctcttoggag	agcggcagtg	accccccattgt	ggccgtgctc	catgctgccc	60
cgccgcctgt	gggacagaga	ggctggcacg	ttgcagggtcc	tgggagtgct	ggctatgctg	120
tggctgggtct	ccatggctct	tacctacctc	ctgtggcaag	tgcgctgtcc	tcccacctgg	180
ggccagggtgc	agcccaggga	cgtgcccagg	tcctggggc	atggttccag	cctagctctg	240
gagccctgg	aagcggaggt	caggaagcag	agggactcct	gccagcttgt	ccttggaa	300
agcatcccccc	aggacctgcc	atttgcagcc	ggcagccctct	cgcggcagcc	tctggccag	360
gcctggctgc	agctgtgtga	cactgcccag	gagagcgtcc	acgtggcttc	atactactgg	420
tccctcacag	ggccgcacat	tgggtcaac	gactcatctt	cccagctgg	agaggccctt	480
ctgcagaagc	tgcagcagct	gctggcagg	aacatttcct	tggctgtggc	caccagcagt	540
ccaaacactgg	ccaggaagtc	caccgacactg	caggtcctgg	ctgcccggg	tgcccaggta	600
cgacgggtgc	ccatggggcg	gctcaccagg	ggcggtttgc	actccaaatt	ctgggttgt	660
gatggacggc	acatatacat	ggcgagtgcc	aacatggact	ggcggtccct	gacgcaggta	720
aaggagcttgc	gcgcgtgtcat	ctataactgc	agccacctgg	ccaaagacct	ggagaagacc	780
ttccagaccc	actgggtgt	gggggtgccc	aaggctgtcc	tccccaaac	ctggcctcag	840
aacttctcat	ctcacatcaa	ccgtttccag	cccttccagg	gccttttgta	tgggtgccc	900
accactgcct	acttctcagc	atcgccaccc	gcactctgc	cccaggccg	cacccctgac	960
ctggaggcgc	tgttggcggt	gatggggagc	gcccaggagt	tcatctatgc	ctccgtgtat	1020
gagtatttcc	ctaccacgcg	cttcagccac	ccccgcaggt	actggccgg	gtggacaac	1080
gcgctgcggg	cggcagccctt	cagcaagggt	gtgcgcgtgc	gcctgctgg	cagctgcgga	1140
ctcaacacgg	accccacccat	gttcccctat	ctgcggtccc	tgcaggcgct	cagcaacccc	1200
gcggccaaacg	tctctgtgga	cgtgaaagtc	ttcatcggtc	cgggtggaa	tcattccaac	1260
atcccgttca	gcagggtgaa	ccacagcaag	ttcatggtca	cggagaaggc	agcctacata	1320
ggcacctcca	actggtcgga	ggattacttc	agcagcacga	cgggggtgg	cctgggtgtc	1380
acccagagcc	ccggcgcgcga	gcccgccgggg	gccacgggtac	aggagcagct	gcccgcagctc	1440
tttgagcggg	actggagttc	gcgcgtacgcc	gtcggcctgg	acggacaggc	tccggccag	1500
gactgcgtt	ggcagggtct	a				1521

&lt;210&gt; 125

&lt;211&gt; 2142

&lt;212&gt; ADN

5 &lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 125

atggagtttc agacccaggt ctttgttattc gtgttgtctt ggttgtctgg tggatggaa	60
gattacaagg atgacgacga taaaggatcc cccagagggc ccacaatcaa gcccgttcct	120
ccatgcaaat gcccagcacc taaccttgc ggtggaccat ccgttctcat cttccctcca	180
aagatcaagg atgtactcat gatctccctg agccccatag tcacatgtgt ggtgggtggat	240
gtgagcgagg atgacccaga tgtccagatc agctggttt gtaacaacgt ggaagtacac	300
acagctcaga cacaacccca tagagaggat tacaacagta ctctccgggt ggtcagtgcc	360
ctccccatcc agcaccagga ctggatgagt ggcaaggagt tcaaatacgaa ggtcaacaac	420
aaagacctcc cagcgcctt cggagaacc atctcaaaac ccaaagggtc agtaagagct	480
ccacaggtat atgttttgc tccaccagaa gaagagatga ctaagaaaca ggtcactctg	540
acctgcatttgc tcaagactt catgcctgaa gacatttacg tggagtggac caacaacggg	600
aaaacagagc taaactacaa gaacactgaa ccagtccctgg actctgtatgg ttcttacttc	660
atgtacagca agctgagagt ggaaaagaag aactgggtgg aaagaaatag ctactcctgt	720
tcagttgtcc acgagggtct gcacaatcac cacacgacta agagtttctc ccggactccg	780
ggtaaacgtc ctcccacactg gggccaggtg cagcccaagg acgtgcccag gtccctggag	840
catggctcca gcccagcttgg gggcccttgc gaagcagagg ccaggcagca gaggactcc	900
tgccagcttgc tccttgcgaa aagcatcccc caggacctgc catctgcagc cggcagcccc	960
tctgcccagc ctctggccca ggcctggctg cagctgttgc acactgcccggagcggcagc	1020
cacgtggctt catactactg gtccctcaca gggctgaca tgggggtcaaa cgactcgtct	1080
tcccagctgg gagaggctct tctgcagaag ctgcagcagc tgctggcag gaacatttcc	1140
ctggctgtgg ccaccagcag cccgacactg gccaggacat ccaccgaccc gtgggtctgt	1200
gctggccgag gtgcccattgt acgacaggtg cccatggggc gggttccacgggggttttgc	1260
cactccaaat tctgggttgtt ggtggacgg cacatataca tggcagtgc caacatggac	1320
tggcggtctc tgacgcaggtaa gaggaggctt ggcgtgtca tctataactg cagocacactg	1380
gccaagaccc tggagaagac cttccagacc tactgggtac tgggggtgcc caaggctgtc	1440
ctccccaaaaa cctggccatca gaacttctca tctcacttca accgtttcca gccccttccac	1500
ggccttgcgttgc atgggggtgcc caccactgccc tacttctcag cgtcgccacc agcactctgt	1560
ccccagggcc gcaccggcgc cctggaggcg ctgtggcgg tggatggggag cggccaggag	1620
ttcatctatgcctccgtatggatatttc cccaccacgc gttcagcca ccccccggagg	1680
tactggccgg tgctggacaa cgcgtgcgg gggcagccctc tggcaaggg cgtgcgcgtg	1740

cgccctgctgg	tcggctgcgg	actcaacacg	gaccccacca	tgttccctta	cctgcggtcc	1800
ctgcaggcgc	tcagcaaccc	cgcggccaac	gtctctgtgg	acgtgaaagt	tttcatcgta	1860
ccgggtggga	accattccaa	catcccattc	agcagggtga	accacagcaa	gttcatggtc	1920
acggagaagg	cagcctacat	aggcacctcc	aactggtcgg	aggattactt	cagcagcacg	1980
gcgggggtgg	gcttggttgt	caccagagc	cctggcgcgc	agcccgccgg	ggccacggtg	2040
caggagcago	tgoggcagct	ctttgagcgg	gactggagtt	cgcgctacgc	cgtcggcctg	2100
gacggacagg	ctccggccca	ggactgcgtt	tggcagggct	ga		2142

&lt;210&gt; 126

&lt;211&gt; 713

&lt;212&gt; PRT

5 &lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 126

Met	Glu	Phe	Gln	Thr	Gln	Val	Phe	Val	Phe	Val	Leu	Leu	Trp	Leu	Ser
1															

Gly	Val	Asp	Gly	Asp	Tyr	Lys	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	Glù	Phe	Lys	Cys	Lys	Val	Asn	Asn	Lys	Asp	Leu	Pro

130															

135															

140															

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

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

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

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

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 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

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

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

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

Val Leu Gln Val Leu Ala Met Leu Trp Leu Gln 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

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 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

&lt;211&gt; 506

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Macaca mulatta

&lt;400&gt; 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	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

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 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

&lt;210&gt; 131

&lt;211&gt; 1512

&lt;212&gt; ADN

5 &lt;213&gt; Mus musculus

&lt;400&gt; 131

atggacaaga	agaaagagca	ccagagatg	cgataccac	tccagacago	agtggaggtc	60
tctgattggc	cctgctccac	atctcatgtat	ccacatagcg	gacttggcat	ggtaactgggg	120
atgctagctg	tactggact	cagctctgtg	actctcatct	tgttccctgtg	gcaaggggcc	180
acttcttca	ccagtcatcg	gatgttccct	gaggaagtgc	cctcctggc	ctgggagacc	240
ctgaaaggag	acgctgagca	gcagaataac	tcctgtcago	tcatccctgt	ggaaagcato	300
cccgaggact	tgccatttgc	agctggcagc	cccactgccc	agccctggc	ccaggcttgg	360
ctgcagcttc	ttgacactgc	tcggagagc	gtccacattg	cctcgacta	ctggcccttc	420
actggactgg	acattggagt	caatgactcg	tcttctcgcc	agggagaggc	ccttctacag	480
aagttccaac	agtttcttct	caggaacatc	tctgtgggtt	tggccaccca	cagcccaaca	540
ttggccaaga	catccactga	cctccaggc	ttggctgccc	atggtgcaca	gatacgacaa	600
gtgccatga	aacagcttac	tgggggtgtt	ctacactcca	aattctgggt	tgtggatgg	660
cgacacgtct	acgtggcag	cgccaaacatg	gactggcggt	ccctgactca	ggtgaaggaa	720
cttggtgcaa	tcatctacaa	ctgcagcaac	ctggctcaag	accttgagaa	aacattccag	780

acctactggg	tgcttagggac	tccccaagct	gttctcccta	aaacctggcc	tcggaacttc	840
tcatcccaca	tcaaccogctt	ccatcccttg	cgggtccct	ttgatgggt	tcccaccacg	900
gcctatttct	cggcctcccc	tccctccctc	tgcccgcatg	gccggaccgg	ggatctggac	960
gcagtgttgg	gagtgtatgga	gggtgctcgc	cagttcatct	atgtctcggt	gatggagttat	1020
ttccctacca	cgcgcacac	ccaccatgcc	aggtactggc	cgtgctgga	caatgcgcta	1080
cgggcagcgg	ccctcaataa	gggtgtgcat	gtgcgcattac	tggtcagctg	ctggttcaac	1140
acagacccca	ccatgttgc	ttatctgagg	tccctgcagg	ctttcagtaa	cccctcggt	1200
ggcatctcag	tggatgtgaa	agtcttcatc	gtgcctgtgg	gaaatcattc	caacatcccg	1260
ttcagcccg	tgaaccacag	caagttcatg	gtcacagaca	agacagccta	tgtaggcacc	1320
tctaactgg	cagaagacta	cttcagccac	accgctggtg	tggcctgtat	tgtcagccag	1380
aagacccca	gagcccagcc	aggcgcaacc	accgtgcagg	agcagctgag	gcaactcttt	1440
gaacgagact	ggagttccca	ctatgctatg	gacctagaca	gacaagtccc	gagccaggac	1500
tgtgtctgg	ag					1512

&lt;210&gt; 132

&lt;211&gt; 503

&lt;212&gt; PRT

5 &lt;213&gt; Mus musculus

&lt;400&gt; 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
								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

Leu	Lys	Gly	Asp	Ala	Glu	Gln	Gln	Asn	Asn	Ser	Cys	Gln	Leu	Ile	Leu
								85				90			95

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 Arg Gln Gly Glu Ala Leu Leu Gln  
 145 150 155 160

Lys Phe Gln Gln 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

325                    330                    335

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

Trp Pro Val Leu Asp Asn Ala Leu Arg Ala Ala Ala Leu Asn Lys Gly  
355                    360                    365

Val His Val Arg Leu Leu Val Ser Cys Trp Phe Asn Thr Asp Pro Thr  
370                    375                    380

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

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

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

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

Ser His Thr Ala Gly Val Gly Leu Ile Val Ser Gln Lys Thr Pro Arg  
450                    455                    460

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

Glu Arg Asp Trp Ser Ser His Tyr Ala Met Asp Leu Asp Arg Gln Val  
485                    490                    495

Pro Ser Gln Asp Cys Val Trp  
500

## 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.
- 5 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
- 10 (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;
- 15 (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;
- 20 (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;
- 25 (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;
- 30 (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;
- 35 (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
- 40 (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;
- 45 (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;
- 50 (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°s de depósito NITE BP-1211, NITE BP-1212, NITE BP-1213 y NITE 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 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.
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*.
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
  - (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 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 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

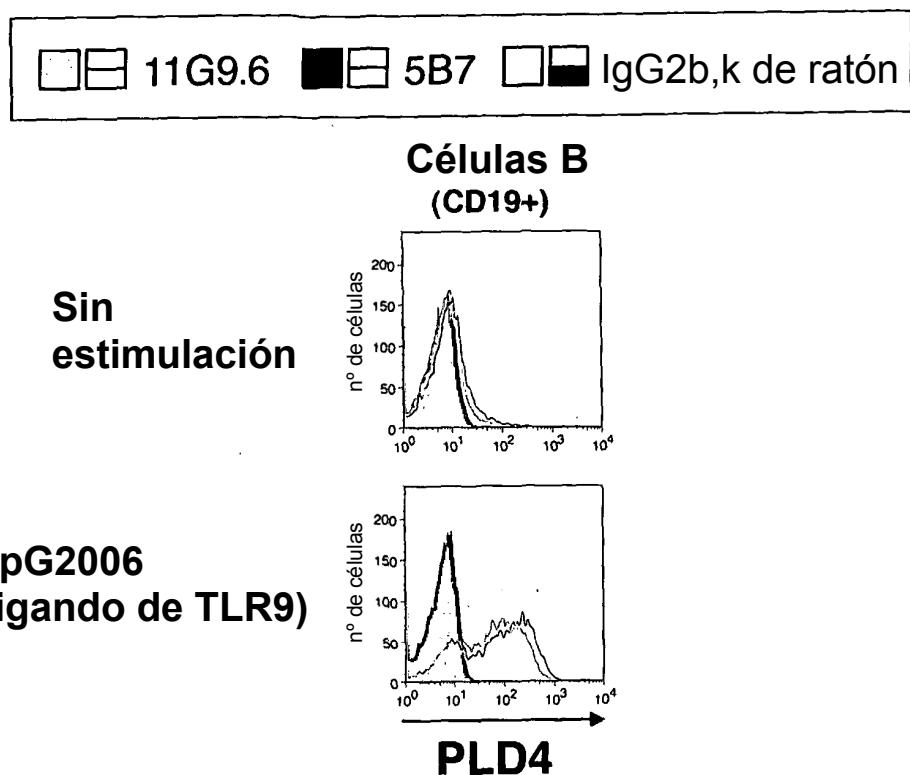


FIG.2

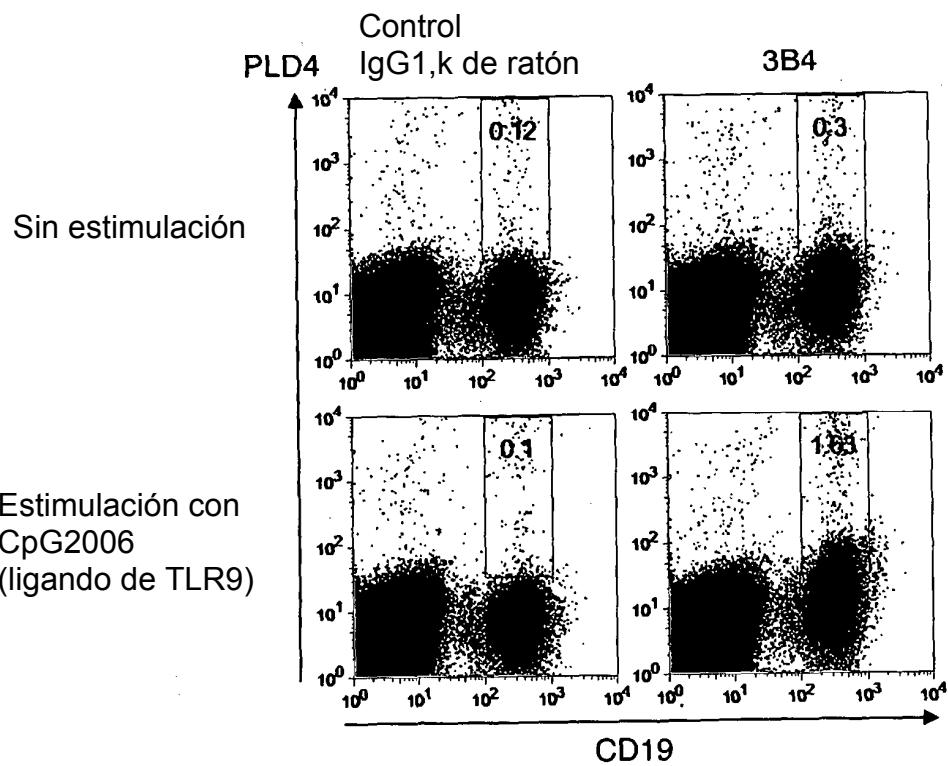


FIG. 3

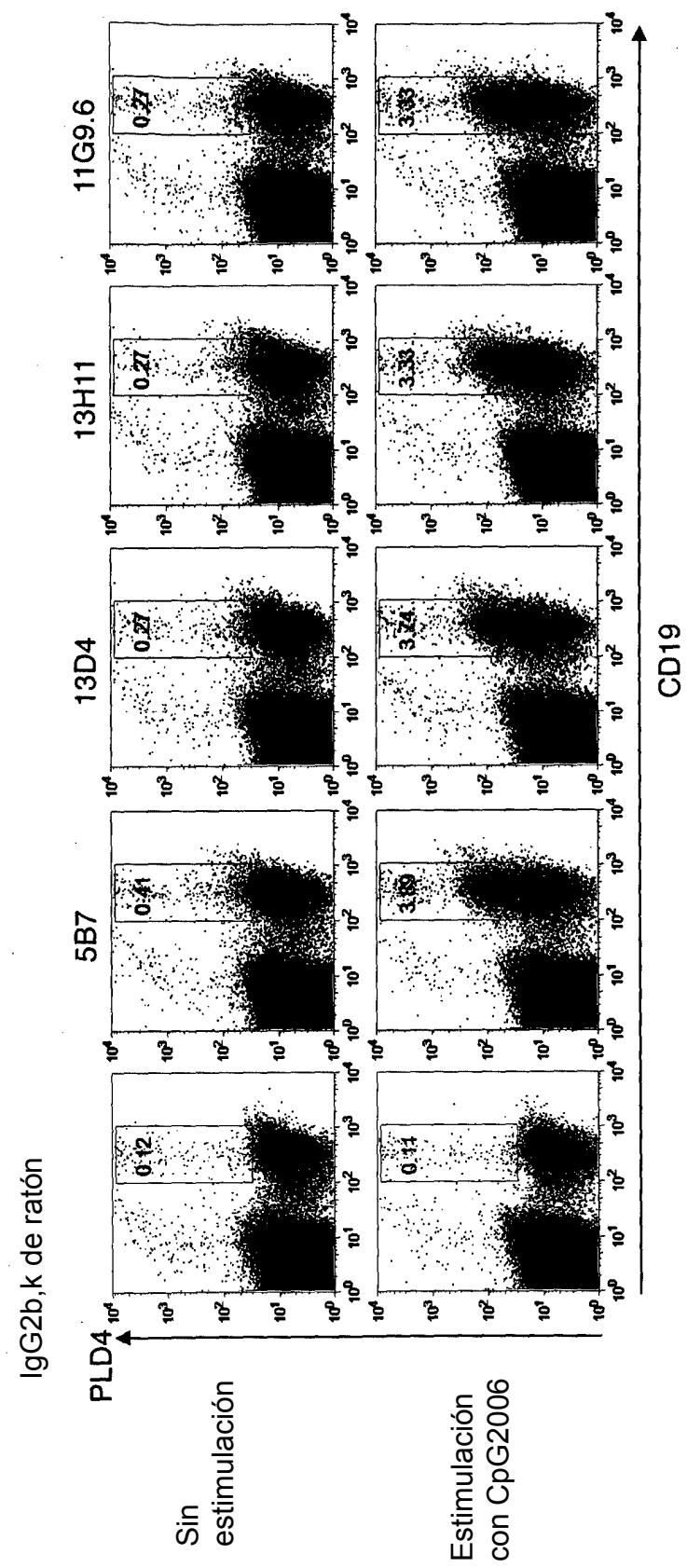


FIG. 4

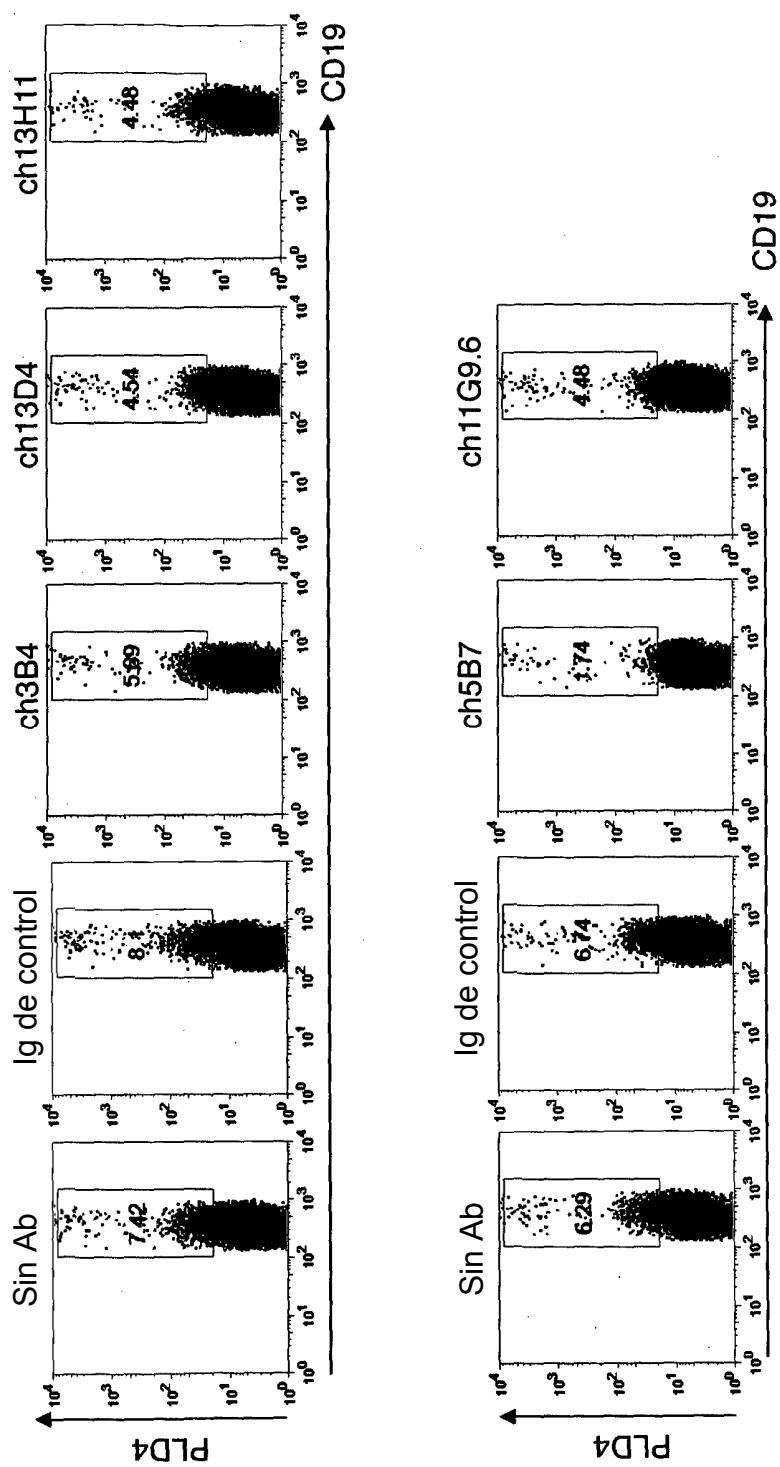


FIG.5

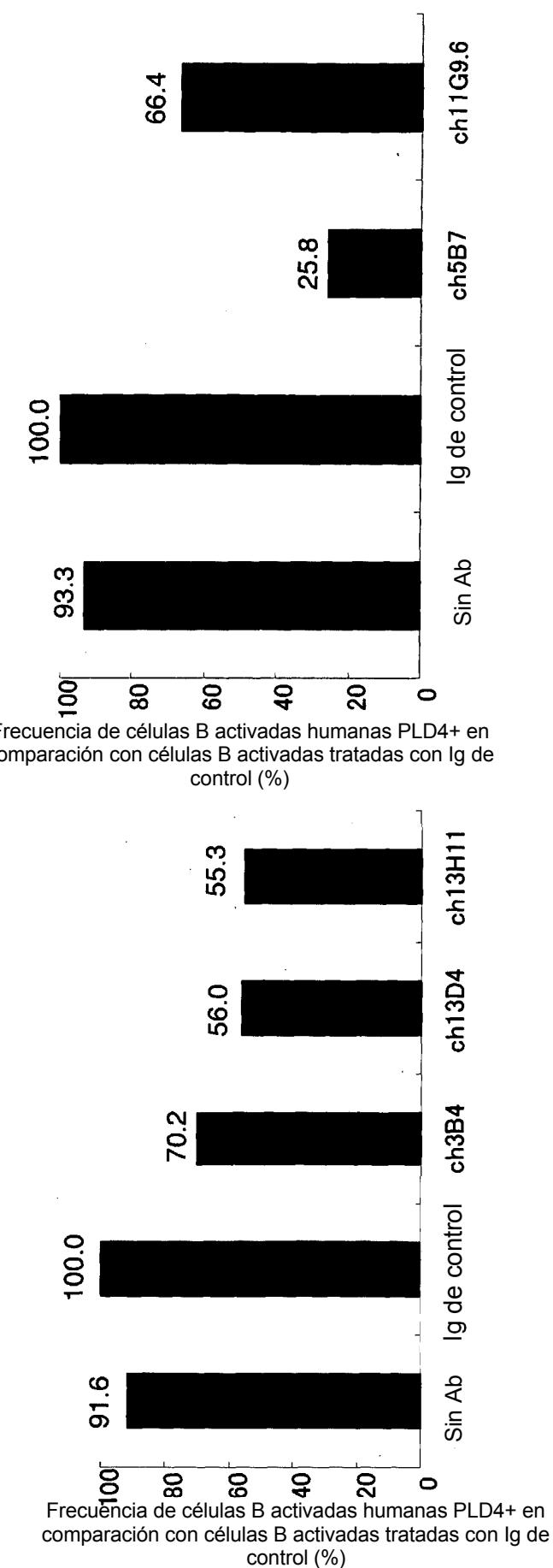


FIG.6

Plasmablastos  
(CD19+ CD27+ IgD- CD38+ )

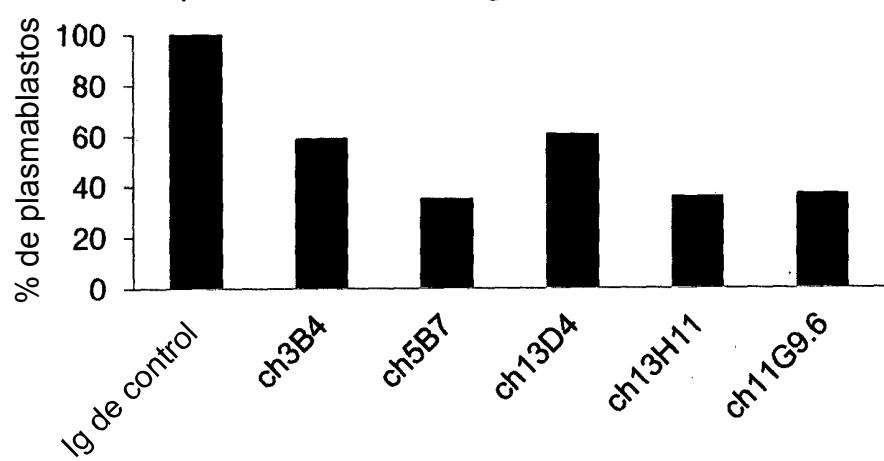


FIG.7

Producción de IgG humana

