



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones



SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

10-14722

54. TÍTULO

ANTICUERPOS HUMANOS DE ALTA AFINIDAD DE FACTOR DE
CRECIMIENTO DE NERVIO HUMANO

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.

DOMICILIO

TARRYTOWN, NEW YORK, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C.,

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-014722- -00000-0000

Fecha: 2010-02-10 17:23:39

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 344

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL****SOLICITUD DE:**

1

☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.☒ Capítulo I.☐ Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**Nombre: **REGENERON
PHARMACEUTICALS, INC.**Sociedad constituida y existente bajo las
leyes del Estado de New York, Estados
Unidos de América.Dirección: 777 Old Saw Mill River Road,
Tarrytown,
New York 10591,
Estados Unidos de AméricaDomicilio: Tarrytown,
New York,
Estados Unidos de América**IDENTIFICACIÓN**

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35

Teléfono: 347 36 11

Fax: 211 86 50

E-mail: clientes@cavelier.com

Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 35.456.344

T.P 23.555

4

**INVENTOR (ES)
(72)**1. Joel C. REINHARDT
63 Moore Avenue,
Mount Kisco,
New York 10549,
Estados Unidos de América

(Ver folio 350)

5

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/US2008/072561Fecha: 08 de agosto de 2008Publicación Internacional No. WO 2009/023540 A1Fecha: 19 de febrero de 2009

6

Título (54)**ANTICUERPOS HUMANOS DE ALTA AFINIDAD DE FACTOR DE CRECIMIENTO DE
NERVIO HUMANO**

(Folio 349)

7

Clasificación Internacional (51) A61K 039/395

8

PrioridadSI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

USUSUSUS

(32) Fecha

10 de agosto de 200720 de septiembre de 200728 de enero de 200809 de julio de 2008

(31) Número de Solicitud

60/964,22460/994,52661/062,86061,079,259

9

Comprobante de pago No.: 10-176Fecha: 05 de enero de 2010Comprobante de pago No.: 10-5,722Fecha: 25 de enero 2010Comprobante de pago No.: 10-7,885Fecha: 01 de febrero de 2010

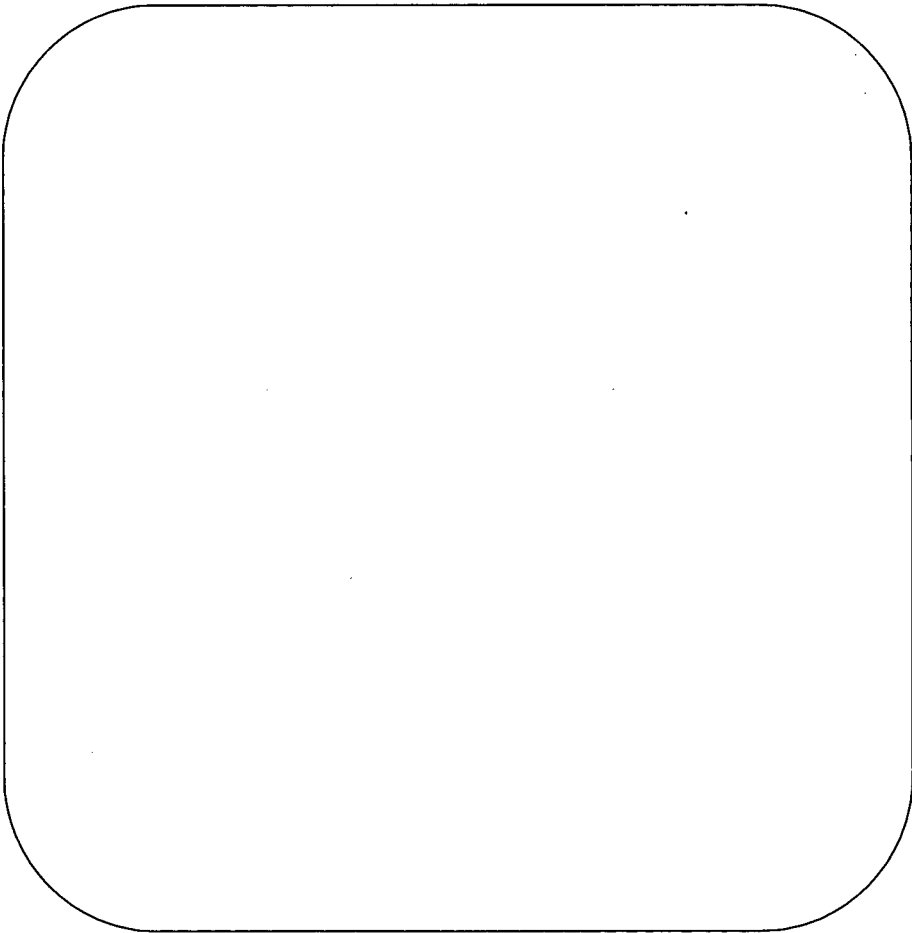
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 554.000.oo.
- ☒ Comprobante de pago por 15 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$390.000.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA :

Luz Clemencia de Paez
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

0v SCT

4

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2009/023540 A1

Descripción:

Páginas 38 en el idioma original

Páginas 42 en español

Reivindicaciones: Número (s) 25

Figuras: Número (s)

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Listado de Secuencias.

4. ☒ **Forma PCT/IB/306.** Notificación de la inscripción del señor **JOEL C. REINHARDT** como inventor para todos los países designados

5. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE
INTERNACIONAL**

343 5

76813
78335

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: **United States of America**
This public document
2. has been signed by **Gloria D'Amico**
3. acting in the capacity of **County Clerk**
4. bears the seal/stamp of the county of **Queens**

Certified

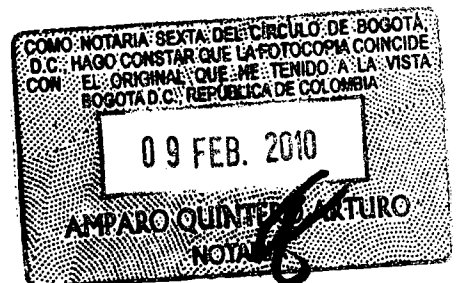
5. At New York, New York
6. the 18th day of December 2008
7. by Special Deputy Secretary of State, State of New York
8. No. NYC-10643439A
9. Seal/Stamp
10. Signature



04135595.RSL (REV. 2/6/95)

James Bizzarri

James Bizzarri
Special Deputy Secretary of State



Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseññas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of- Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER- OF- ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.

domiciliado (s) en/of

777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, Ney York 10590, United States of America

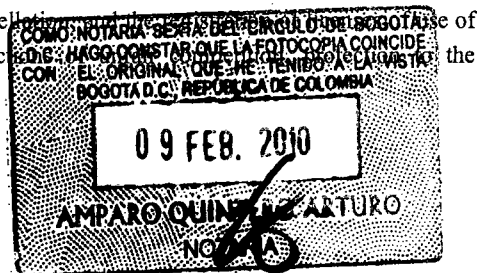
hereby ratify the patent app. #08138158 filed by Emilio Ferrero on December 30, 2008

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y DANIEL PEÑA, tpa. 65620, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en cumplimiento a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseññas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos;

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and DANIEL PEÑA, tpa. 65620, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation, and the exercise of the above rights; b) Ac

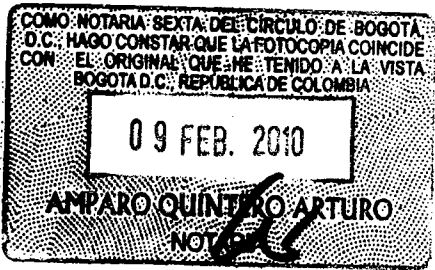


7

b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 10 December 2008
en/in Tarrytown, New York, US
por/by Valeta Gregg
Valetta Gregg
Firma Signature



8.

State of New York }
County of Queens } ss:

No. 160492

Form 1

I, GLORIA D'AMICO, Clerk of the County of Queens, and Clerk of the Supreme Court in and for said county, the same being a court of record having a seal, DO HEREBY CERTIFY THAT

Ying-Zi Yang
whose name is subscribed to the annexed original instrument has been commissioned and qualified as a NOTARY PUBLIC

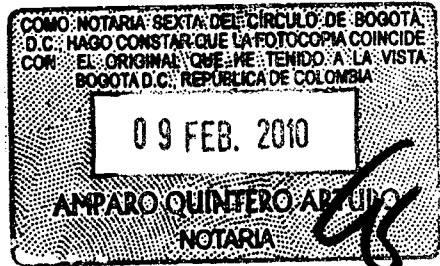


and has filed his autograph signature in this office and that he/she was at the time of taking such proof or acknowledgment or oath duly authorized by the laws of the State of New York to take the same; that he is well acquainted with the handwriting of such public officer or has compared the signature on the certificate of proof or acknowledgment or oath with the autograph signature filed in his office by such public officer, and he believes that the signature on the original instrument is genuine.

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand and my official seal this

.....day of **DEC 16 2008**

Gloria D'Amico
County Clerk, Queens County



CERTIFICACION NOTARIAL (SOCIEDAD)

El infrascrito Notario Certifica: Que la firma que antecede de _____
es auténtica; que el signatario desempeña actualmente el cargo
de _____
de la compañía _____,
sociedad que actualmente existe y está organizada de acuerdo a
las leyes de _____,
que la dirección de dicha compañía es _____,
y que el signatario tiene facultad para otorgar este documento.

Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado los
documentos respectivos y de todo ello da fe.

Dado y firmado en _____

El _____

NOTARIAL CERTIFICATION (COMPANY)

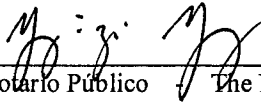
9

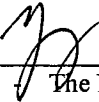
The undersigned Notary certifies: That the preceding signature
of Valeta Gregg _____
is authentic, that the signatory currently acts in the position of
Assistant general Counsel, Vice President, Patents _____
of the company
REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.
a company currently existing and organized under the laws
of New York, US
_____,
that the address is
777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, New York 10590,
United States of America
and that the signatory has the power to grant this document.

The Notary Public is aware and attests to the above facts upon
examination of the corresponding documents.

Given and signed in Tarrytown, New York, US _____

On 10 December 2008 _____


El Notario Público
(Firma-sello)


The Notary Public
(Signature-seal)

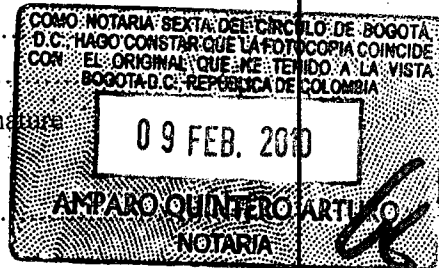
YING-ZI YANG
Notary Public - State of New York
No. 01YA6136005
Qualified in Queens County
My Comm. Expires Oct. 31, 2009

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

- Country: _____
This public document
- has been signed by _____
- acting in the capacity of _____
- bears the seal/stamp of _____

Certified

- at _____
6. the _____
- by _____
- No. _____
- Seal/stamp _____
10. Signature _____



10.

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 03.03/09b realizada por Diego Vargas, Traductor Oficial, Resolución No. 0001 de 1999 del Ministerio de Justicia y registrado ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.

A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento mediante el cual **REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.**, domiciliada en 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, New York 10590, Estados Unidos de América, **por el presente ratifica la solicitud de patente #08138158 presentada por el Dr. Emilio Ferrero el 30 de diciembre de 2008** y adicionalmente otorga derechos de representación y poder a los Doctores Emilio Ferrero, tpa. 31929; Luz Clemencia de Páez tpa. 23555 y Daniel Páez, tpa. 65620, domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia.

Dado y firmado el 10 de diciembre de 2008 en Tarrytown, Nueva York, Estados Unidos de América por Valeta Gregg.

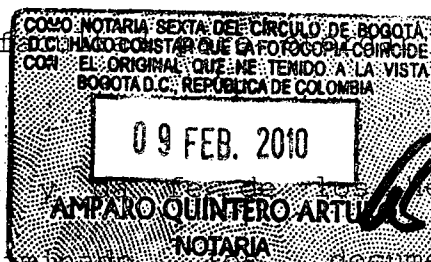
Firma _____ Firma Ilegible _____

Diego F. Vargas
DIEGO F. VARGAS Z.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS - INGLÉS - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (SOCIEDAD)

El suscrito Notario certifica: Que la firma que antecede de Valeta Gregg es auténtica, que el signatario desempeña actualmente en cargo de Asesor Legal Asistente, Vicepresidente, Patentes, de la compañía REGENERON PHARMACEUTICALS, INC., sociedad que actualmente existe y está organizada de acuerdo a las leyes de Nueva York, Estados Unidos de América, que la dirección de dicha compañía es 777 Old Mill River Road, Tarrytown, New York 10590, Estados Unidos de América y que el signatario tiene fe de este documento.

El Notario Público tiene conocimiento de los hechos anteriores después de haber examinado los documentos correspondientes.



ll

Dado y firmado en Tarrytown, Nueva York, Estados Unidos de América
el 10 de diciembre de 2008.

Firma Ilegible

El Notario Público

YING-ZI YANG
Notario Público - Estado de Nueva York
No. 01YA6136005
Calificado en el Condado de Queens
Mi Comisión Vence Oct. 31 de 2009

(Anexo)

Estado de Nueva York,) No. 160492
Condado de Queens) Declaración Juramentada

Forma 1

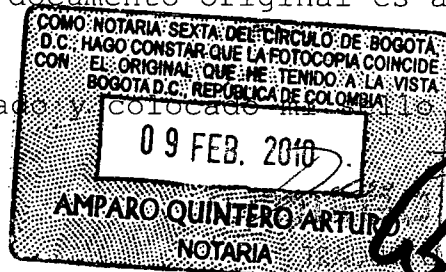
Yo, GLORIA D'AMICO, Secretaria del Condado de Queens y
Secretario de la Corte Suprema en y para dicho condado, el cual es
un tribunal de registro que tiene por ley un sello, POR EL
PRESENTE CERTIFICO QUE

Ying-Zi Yang

cuyo nombre está suscrito en el anexo instrumento original ha sido
comisionado y calificado como NOTARIO PÚBLICO
y ha presentado su firma autógrafa en esta oficina y que al momento
de tomar dicha prueba o reconocimiento o juramento él/ella estaba
debidamente autorizado por las leyes del Estado de Nueva York para
tomar los mismos; que él está bien familiarizado con la escritura
de dicho funcionario público o ha comparado la firma que aparece en
el certificado de prueba o reconocimiento o juramento con la firma
autógrafa presentada ante su oficina por dicho funcionario público
y él considera que la firma en el documento original es auténtica.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he firmado y colocado el sello oficial al
presente hoy

DIC 16 DE 2008



Firma ilegible

Secretario de Condado, Condado de Queens

12

Apostilla

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. País: **Estados Unidos de América**
Este documento público
2. ha sido firmado por **Gloria D'Amico**
3. actuando en calidad de **Secretario de Condado**
4. lleva el sello/estampilla del condado de **Queens**

Certificado:

5. en Nueva York, Nueva York
6. el 18 de diciembre de 2008
7. por el Suplente Especial del Secretario de Estado, Estado de Nueva York
8. **No. NYC-10643439A**
9. Sello/estampilla:
10. Firma:

EL GRAN SELLO DEL ESTADO DE NUEVA YORK

Firma ilegible

James Bizzarri

Suplente Especial del Secretario de Estado

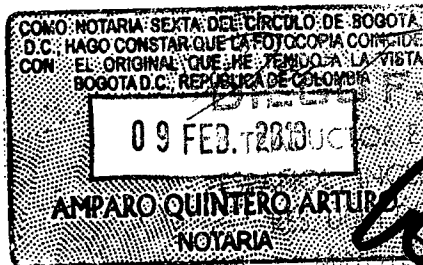
Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

DVZ\DVZ\ID-145820\WPCL002H\COLO 16813-841-001-9

NO SE ACEPTA
RESPONSABILIDAD
DEL ESTADO

882685

Deco 11/11/13
ASISTENTE EJECUTIVO
ASISTENTE EJECUTIVO
ASISTENTE EJECUTIVO



MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

7009 MAR -3 A 11:10

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
19 February 2009 (19.02.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/023540 A1

(51) International Patent Classification:
A61K 39/395 (2006.01) C07K 16/22 (2006.01)

(US). MARTIN, Joel, H. [US/US]; 244 Church Road,
Putnam Valley, NY 10579 (US).

(21) International Application Number:
PCT/US2008/072561

(74) Agent: VALETA, Gregg; Regeneron Pharmaceuticals,
Inc., 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591
(US).

(22) International Filing Date: 8 August 2008 (08.08.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/964,224 10 August 2007 (10.08.2007) US
60/994,526 20 September 2007 (20.09.2007) US
61/062,860 28 January 2008 (28.01.2008) US
61/079,259 9 July 2008 (09.07.2008) US

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA,
CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE,
EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID,
IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW,
MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT,
RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ,
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM,
ZW.

(71) Applicant (for all designated States except US): REGEN-
ERON PHARMACEUTICALS, INC. [US/US]; 777 Old
Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591 (US).

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL,
NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant and

(72) Inventor (for all designated States except US): REIN-
HARDT, Joel, C. [US/US]; 63 Moore Avenue, Mount
Kisco, NY 10549 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): MACDONALD,
Lynn [US/US]; 19 Gedney Way, White Plains, NY 10605
(US). TORRES, Richard [US/US]; 344 West 72nd Street,
Apt. 7h, New York, NY 10023 (US). MORRA, Marc,
R. [US/US]; 108 Foxton Court, Beacon Falls, CT 06403

Published:

— with international search report
— with sequence listing part of description published sepa-
rately in electronic form and available upon request from
the International Bureau

(54) Title: HIGH AFFINITY HUMAN ANTIBODIES TO HUMAN NERVE GROWTH FACTOR

(57) Abstract: A human antibody or antigen-binding fragment of an antibody which specifically binds human nerve growth factor (NGF) with KD of 5 pM or less, does not cross-react with neurotrophin-3 (NT-3), and binds human NGF with a KD of about 2 to about 10-fold higher than the antibody or fragment binds rat and mouse NGF. The antibodies are useful in treating pain, including inflammatory pain, post-operative incision pain, neuropathic pain, fracture pain, osteoporotic fracture pain, post-herpetic neuralgia, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, cancer pain, pain resulting from burns, gout joint pain, as well as diseases, such as hepatocellular carcinoma, breast cancer, and liver cirrhosis.

WO 2009/023540 A1

HIGH AFFINITY HUMAN ANTIBODIES TO HUMAN NERVE GROWTH FACTOR

Field of the invention

[0001] The present invention is related to human antibodies and antigen-binding fragments of human antibodies that specifically bind human nerve growth factor (NGF), and therapeutic methods of using those antibodies.

Statement of Related Art

[0002] Nerve growth factor (NGF) was the first neurotrophin to be identified, and its role in the development and survival of both peripheral and central neurons has been well characterized. NGF has been shown to be a critical survival and maintenance factor in the development of peripheral sympathetic and embryonic sensory neurons and of basal forebrain cholinergic neurons (Smeyne et al. (1994) Nature 368:246-249; Crowley et al. (1994) Cell 76:1001-1011). NGF upregulates expression of neuropeptides in sensory neurons (Lindsay et al. (1989) Nature 337:362-364) and its activity is mediated through two different membrane-bound receptors, the TrkA receptor and the p75 common neurotrophin receptor.

[0003] NGF is elevated in synovial fluid in patients suffering from rheumatoid arthritis and other types of arthritis. NGF antagonists have been shown to prevent hyperalgesia and allodynia in animal models of neuropathic and chronic inflammatory pain.

[0004] Anti-NGF antibodies are described in, for example, WO 01/78698, WO 02/096458, WO 2004/032870, US patent publications 2005/0074821, 2004/0237124, and 2004/0219144.

BRIEF SUMMARY OF THE INVENTION

[0005] In a first aspect, the invention provides fully human antibodies and antigen-binding fragments thereof that specifically bind human nerve growth factor (NGF) with a K_D of about 5 pM or less and do not cross-react with neurotrophin-3 (NT-3). In a preferred embodiment, the anti-NGF antibody or fragment thereof binds human NGF with a K_D of 1.0 pM or less. These antibodies are characterized by binding to NGF with high affinity, high specificity and by the ability to neutralize NGF activity. In preferred embodiments, the antibody or fragment thereof binds human NGF about 2-10 fold higher than rat NGF and/or mouse NGF.

[0006] The antibodies can be full-length (for example, an IgG1 or IgG4 antibody) or may comprise only an antigen-binding portion (for example, a Fab, F(ab')₂ or scFv fragment), and may be modified to effect functionality, e.g., to eliminate residual effector functions (Glu which eliminates residual effector functions (Reddy et al. (2000) J. Immunol. 164:1925-1933).

[0007] In one embodiment, the invention comprises an antibody or antigen-binding fragment of an antibody comprising a heavy chain variable region (HCVR) selected from the group of SEQ ID NO:4, 20, 36, 52, 68, 84, 100, 104, 108, 112, 116, 132, 136, 140, 156, 160, 176, 180, 184, 200,

RS

204, 208, 224, 228, 232, 236, 240, 256, 260, 264, 280, 284, 288, 304, 308, 312, 328, 332, 336, 352, 356, 360, 376, 380, 384, 400, 404, 420, 424, 440, 456, 460, 464, 480, 484, 488, 504, 508, 512, 528 and 532 or a substantially similar sequence thereof having at least 90%, at least 95%, at least 98% or at least 99% sequence identity; more preferably, the antibody or fragment thereof comprises the HCVR shown in SEQ ID NO:108, 100 or 84; even more preferably, the HCVR comprises the amino acid sequence shown in SEQ ID NO:108.

[0008] In one embodiment, the antibody or fragment thereof further comprises a light chain variable region (LCVR) selected from the group of SEQ ID NO:12, 28, 44, 60, 76, 92, 102, 106, 110, 114, 124, 134, 138, 148, 158, 168, 178, 182, 192, 202, 206, 216, 226, 230, 234, 238, 248, 258, 262, 272, 282, 286, 296, 306, 310, 320, 330, 334, 344, 354, 358, 368, 378, 382, 392, 402, 412, 422, 432, 448, 458, 462, 472, 482, 486, 496, 506, 510, 520, 530, and 534, or a substantially similar sequence thereof having at least 90%, at least 95%, at least 98% or at least 99% sequence identity. In a preferred embodiment, the LCVR is SEQ ID NO:110, 102 or 92; even more preferably, the LCVR is the amino acid sequence shown in SEQ ID NO:110.

[0009] In specific embodiments, the antibody or fragment thereof comprises a HCVR and LCVR (HCVR/LCVR) sequence pair selected from the group of SEQ ID NO:4/12, 20/28, 36/44, 52/60, 68/76, 84/92, 100/102, 104/106, 108/110, 112/114, 116/124, 132/134, 136/138, 140/148, 156/158, 160/168, 176/178, 180/182, 184/192, 200/202, 204/206, 208/216, 224/226, 228/230, 232/234, 236/238, 240/248, 256/258, 260/262, 264/272, 280/282, 284/286, 288/296, 304/306, 308/310, 312/320, 328/330, 332/334, 336/344, 352/354, 356/358, 360/368, 376/378, 380/382, 384/392, 400/402, 404/412, 420/422, 424/432, 440/448, 456/458, 460/462, 464/472, 480/482, 484/486, 488/496, 504/506, 508/510, 512/520, 528/530 and 532/534. In a preferred embodiment, the HCVR/LCVR pair is one of SEQ ID NO:108/110, 100/102 or 84/92; more preferably, SEQ ID NO:108/110.

[0010] In a second aspect, the invention features an antibody or antigen-binding fragment of an antibody comprising a heavy chain CDR3 (HCDR3) domain selected from SEQ ID NO:10, 26, 42, 58, 74, 90, 122, 146, 166, 190, 214, 246, 270, 294, 318, 342, 366, 390, 410, 430, 446, 470, 494 and 518, or a substantially similar sequence thereof having at least 90%, at least 95%, at least 98% or at least 99% sequence identity; and a light chain CDR3 (LCDR3) domain selected from 18, 34, 50, 66, 82, 98, 130, 154, 174, 198, 222, 254, 278, 302, 326, 350, 374, 398, 418, 438, 454, 478, 502 and 526, or substantially similar sequences thereof having at least 90%, at least 95%, at least 98% or at least 99% sequence identity. In a preferred embodiment, the HCDR3/LCDR3 pair is one of SEQ ID NO:90 and 98; 214 and 222; 410 and 418; 430 and 438; or 446 and 454; more preferably, SEQ ID NO:90 and 98.

[0011] In a further embodiment, the invention comprising an antibody or fragment thereof further comprising a heavy chain CDR1 (HCDR1) domain selected from SEQ ID NO:6, 22, 38, 54, 70, 86, 118, 142, 162, 186, 210, 242, 266, 290, 314, 338, 362, 386, 406, 426, 442, 466, 490, and 514, or a substantially similar sequence thereof having at least 90%, at least 95%, at least 98% or at least

99% sequence identity; a heavy chain CDR2 (HCDR2) domain selected from SEQ ID NO:8, 24, 40, 56, 72, 88, 120, 144, 164, 188, 212, 244, 268, 292, 316, 340, 364, 388, 408, 428, 444, 468, 492 and 516 or a substantially similar sequence thereof having at least 90%, at least 95%, at least 98% or at least 99% sequence identity; a light chain CDR1 (LCDR1) domain selected from SEQ ID NO:14, 30, 46, 62, 78, 94, 126, 150, 170, 194, 218, 250, 274, 298, 322, 346, 370, 394, 414, 434, 450, 474, 498, and 522, or a substantially similar sequence thereof having at least 90%, at least 95%, at least 98% or at least 99% sequence identity; and a light chain CDR2 (LCDR2) domain selected from SEQ ID NO:16, 32, 48, 64, 80, 96, 128, 152, 172, 196, 220, 252, 276, 300, 324, 348, 372, 396, 416, 436, 452, 476, 500 and 524, or a substantially similar sequence thereof having at least 90%, at least 95%, at least 98% or at least 99% sequence identity. In a preferred embodiment, the heavy and light chain CDR sequences SEQ ID NO:86, 88, 90, 94, 96 and 98; 210, 212, 214, 218, 220 and 222; 406, 408, 410, 414, 416 and 418; 442, 444, 446, 450, 452 and 454; and 426, 428, 430, 434, 436 and 438; even more preferably, the CDR sequences are SEQ ID NO:86, 88, 90, 94, 96 and 98.

[0012] In a third aspect, the invention provides nucleic acid molecules encoding anti-NGF antibodies or fragments thereof. Recombinant expression vectors carrying the nucleic acids of the invention, and host cells into which such vectors have been introduced, are also encompassed by the invention, as are methods of producing the antibodies by culturing the host cells under conditions permitting production of the antibodies, and recovering the antibodies produced.

[0013] In one embodiment, the invention provides an antibody or fragment thereof comprising a HCVR encoded by a nucleic acid sequence selected from SEQ ID NO:3, 19, 35, 51, 67, 83, 99, 103, 107, 111, 115, 131, 135, 139, 155, 159, 175, 179, 183, 199, 203, 207, 223, 227, 231, 235, 239, 255, 259, 263, 279, 283, 287, 303, 307, 311, 327, 331, 335, 351, 355, 359, 375, 379, 383, 399, 403, 419, 423, 439, 455, 459, 463, 479, 483, 487, 503, 507, 511, 527 and 531, or a substantially identical sequence having at least 90%, at least 95%, at least 98%, or at least 99% homology thereof; more preferably, the HCVR is encoded by SEQ ID NO:107 or 99.

[0014] In one embodiment, the antibody or fragment thereof further comprises a LCVR encoded by a nucleic acid sequence selected from SEQ ID NO:11, 27, 43, 59, 75, 91, 101, 105, 109, 113, 123, 133, 137, 147, 157, 167, 177, 181, 191, 201, 205, 215, 225, 229, 233, 237, 247, 257, 261, 271, 281, 285, 295, 305, 309, 319, 329, 333, 343, 353, 357, 367, 377, 381, 391, 401, 411, 421, 431, 447, 457, 461, 471, 481, 485, 495, 505, 509, 519, 529 and 533, or a substantially identical sequence having at least 90%, at least 95%, at least 98%, or at least 99% homology thereof; preferably, the LCVR is encoded by SEQ ID NO:109 or 101.

[0015] In one embodiment, the invention features an antibody or antigen-binding fragment of an antibody comprising a HCDR3 domain encoded by a nucleotide sequence selected from SEQ ID NO:9, 25, 41, 57, 73, 89, 121, 145, 165, 189, 213, 245, 269, 293, 317, 341, 365, 389, 409, 429, 445, 469, 493 and 517, or a substantially identical sequence having at least 90%, at least 95%, at least 98%, or at least 99% homology thereof; and a LCDR3 domain encoded by a nucleotide

sequence selected from SEQ ID NO: 17, 33, 49, 65, 81, 97, 129, 153, 173, 197, 221, 253, 277, 301, 325, 349, 373, 397, 417, 437, 453, 477, 501 and 525, or a substantially identical sequence having at least 90%, at least 95%, at least 98%, or at least 99% homology thereof. In a preferred embodiment, the HCDR3 and LCDR3 sequences are encoded by SEQ ID NO:89 and 97, respectively.

[0016] In a further embodiment, the antibody or fragment thereof further comprises, a HCDR1 domain encoded by a nucleotide sequence selected from SEQ ID NO:5, 21, 37, 53, 69, 85, 117, 141, 161, 185, 209, 241, 265, 289, 313, 337, 361, 385, 405, 425, 441, 465, 489 and 513, or a substantially identical sequence having at least 90%, at least 95%, at least 98%, or at least 99% homology thereof; a HCDR2 domain encoded by a nucleotide sequence selected from SEQ ID NO:7, 23, 39, 55, 71, 87, 119, 143, 163, 187, 211, 243, 267, 291, 315, 339, 363, 387, 407, 427, 443, 467, 491 and 515, or a substantially identical sequence having at least 90%, at least 95%, at least 98%, or at least 99% homology thereof; a LCDR1 domain encoded by a nucleotide sequence selected from SEQ ID NO:13, 29, 45, 61, 77, 93, 125, 149, 169, 193, 217, 249, 273, 297, 321, 345, 369, 393, 413, 433, 449, 473, 497 and 521, or a substantially identical sequence having at least 90%, at least 95%, at least 98%, or at least 99% homology thereof; and a LCDR2 domain encoded by a nucleotide sequence selected from SEQ ID NO:15, 31, 47, 63, 79, 95, 127, 151, 171, 195, 219, 251, 275, 299, 323, 347, 371, 395, 415, 435, 451, 475, 499 and 523, or a substantially identical sequence having at least 90%, at least 95%, at least 98%, or at least 99% homology thereof. In a preferred embodiment, the antibody or fragment thereof comprises heavy chain CDR sequences encoded by SEQ ID NO:85, 87, and 89; and light chain CDR sequences encoded by SEQ ID NO:93, 95 and 97.

[0017] In a fourth aspect, the invention features an isolated antibody or antigen-binding fragment of an antibody that specifically binds human NGF, comprising a HCDR3 and a LCDR3, wherein the HCDR3 comprises an amino acid sequence of the formula $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8 - X^9 - X^{10} - X^{11} - X^{12} - X^{13} - X^{14} - X^{15} - X^{16} - X^{17} - X^{18}$ (SEQ ID NO:537) wherein X^1 is Ala or Ser, X^2 is Thr or Lys, X^3 is Glu or Ile, X^4 is Phe or Gly, X^5 is Val or Gly, X^6 is Val or Trp, X^7 is Val or Phe, X^8 is Thr or Gly, X^9 is Asn or Lys, X^{10} is Phe or Leu, X^{11} is Asp or Phe, X^{12} is Asn or Ser, X^{13} is Ser or absent, X^{14} is Tyr or absent, X^{15} is Gly or absent, X^{16} is Met or absent, X^{17} is Asp or absent, and X^{18} is Val or absent; and the LCDR3 comprises an amino acid sequence of the formula $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8 - X^9$ (SEQ ID NO:540) wherein X^1 is Gln, X^2 is Gln, X^3 is Tyr, X^4 is Asn, X^5 is Arg or Asn, X^6 is Tyr or Trp, X^7 is Pro, X^8 is Tyr or Trp, and X^9 is Thr.

[0018] In a more specific embodiment, the antibody or fragment thereof further comprise a HCDR1 sequence of the formula $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8$ (SEQ ID NO:535), wherein X^1 is Gly, X^2 is Phe, X^3 is Thr or Asn, X^4 is Phe or Leu, X^5 is Thr or Asp, X^6 is Asp or Glu, X^7 is Tyr or Leu, and X^8 is Ser or Ala; a HCDR2 sequence of the formula $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8$ (SEQ ID NO:536), wherein X^1 is Ile or Phe, X^2 is Asp or Ser, X^3 is Pro or Trp, X^4 is Glu or Asn, X^5 is Asp or

Ser, X⁶ is Gly, X⁷ is Thr, Glu or Ser, X⁸ is Thr or Ile; a HCDR3 comprises an amino acid sequence of the formula X¹ – X² – X³ – X⁴ – X⁵ – X⁶ – X⁷ – X⁸ – X⁹ – X¹⁰ – X¹¹ – X¹² – X¹³ – X¹⁴ – X¹⁵ – X¹⁶ – X¹⁷ – X¹⁸ (SEQ ID NO:537) wherein X¹ is Ala or Ser, X² is Thr or Lys, X³ is Glu or Ile, X⁴ is Phe or Gly, X⁵ is Val or Gly, X⁶ is Val or Trp, X⁷ is Val or Phe, X⁸ is Thr or Gly, X⁹ is Asn or Lys, X¹⁰ is Phe or Leu, X¹¹ is Asp or Phe, X¹² is Asn or Ser, X¹³ is Ser or absent, X¹⁴ is Tyr or absent, X¹⁵ is Gly or absent, X¹⁶ is Met or absent, X¹⁷ is Asp or absent, and X¹⁸ is Val or absent; a LCDR1 sequence of the formula X¹ – X² – X³ – X⁴ – X⁵ – X⁶ (SEQ ID NO:538) wherein X¹ is Gln or Arg, X² is Ala, Ser or Thr, X³ is Val or Ile, X⁴ is Arg or Thr, X⁵ is Asn, Phe or Tyr, and X⁶ is Asp or Asn; a LCDR2 sequence of the formula X¹ – X² – X³ (SEQ ID NO:539) wherein X¹ is Gly or Ala, X² is Ala, and X³ is Ser or Phe; and a LCDR3 comprises an amino acid sequence of the formula X¹ – X² – X³ – X⁴ – X⁵ – X⁶ – X⁷ – X⁸ – X⁹ (SEQ ID NO:540) wherein X¹ is Gln, X² is Gln, X³ is Tyr, X⁴ is Asn, X⁵ is Arg or Asn, X⁶ is Tyr or Trp, X⁷ is Pro, X⁸ is Tyr or Trp, and X⁹ is Thr.

[0019] In a fifth aspect, the invention features a fully human antibody or antibody fragment which blocks NGF activity with an IC₅₀ of less than about 10 nM, as measured in *in vitro* PC12 cell-based assay (described below). In a preferred embodiment, the antibody of the invention exhibits an IC₅₀ of about 500 pM or less; even more preferably, an IC₅₀ of about 100 pM or less; about 50 pM or less; or about 25 pM or less.

[0020] In one embodiment, the invention provides an isolated human antibody, or an antigen-binding portion thereof, that binds NGF with a K_D of less than about 500 pM, preferably less than about 300 pM, even more preferably less than about 100 pM, less than about 50 pM, less than about 20 pM; less than about 10 pM, less than about 5 pM, or less than about 1 pM, as determined by surface plasmon resonance (BIAcore™). In a preferred embodiment, the anti-NGF human antibody or antibody fragment of the invention binds human NGF with a K_D of about 0.5 pM or less. In preferred embodiments, the antibody or fragment thereof binds human NGF about 1.5-fold, 2-fold, 3-fold, 4-fold, 5-fold, 6-fold, 7-fold, 8-fold, 9-fold or 10-fold higher affinity than rat NGF and about 1.5-fold, 2-fold, 2.5-fold, 3-fold, 4-fold, 5-fold, 6-fold, 7-fold, 8-fold, 9-fold, or 10-fold higher than mouse NGF.

[0021] In a preferred embodiment, the antibody or fragment thereof exhibits high specificity for human NGF, for example, does not cross-react with closely related neurotrophin-3 (NT-3). Thus, in a preferred embodiment, the high affinity and high selectivity antibody or fragment thereof exhibits a K_D for human NGF of 1.0 pM or less, inhibits binding of NGF to receptors TrkA and p75, and does not cross-react with human NT-3, as measured by surface plasmon resonance. NT-3 plays a critical role in such physiological processes as, for example, muscle motor neuron coordination, and thus, antibodies or antibody fragments that do not cross-react with NT-3 provide an unexpected clinical and therapeutic advantage over prior art antibodies. NT-3 has been shown to prevent the development of thermal hyperalgesia in the CCI model of neuropathic pain (see, for example, Wilson-Gerwing et al. (2005) J Neuroscience 25:758-767). More recently, exogenous NT-3 has

been shown to significantly decrease expression of two sodium channels which appear to play a role in the generation of neuropathic pain (Wilson-Gerwing & Verge (2006) Neuroscience 141:2075-2085. These data suggest a beneficial role of NT-3 in neuropathic pain.

[0022] The invention encompasses anti-NGF antibodies having a modified glycosylation pattern. In some applications, modification to remove undesirable glycosylation sites may be useful, or an antibody lacking a fucose moiety present on the oligosaccharide chain, for example, to increase antibody dependent cellular cytotoxicity (ADCC) function (see Shield et al. (2002) JBC 277:26733). In other applications, modification of galactosylation can be made in order to modify complement dependent cytotoxicity (CDC).

[0023] In a sixth aspect, the invention features a composition comprising a recombinant human antibody or fragment thereof that specifically binds NGF and an acceptable carrier. In a related aspect, the invention features a composition that is a combination of an NGF inhibitor and a second therapeutic agent. In one embodiment, the NGF inhibitor is an antibody or fragment thereof. In a preferred embodiment, the second therapeutic agent is any suitable therapeutic agent that is advantageously combined with an NGF inhibitor.

[0024] In a seventh aspect, the invention features methods for inhibiting human NGF activity using the anti-NGF antibody or antigen-binding portion of the antibody of the invention. The disorder treated is any disease or condition that is improved, ameliorated, inhibited or prevented by removal, inhibition or reduction of NGF activity. More specifically, the invention provides a method of treating an NGF-mediated condition or disease such as inflammatory pain, post-operative incision pain, complex regional pain syndrome, primary or metastatic bone cancer pain, neuropathic pain, fracture pain, osteoporotic fracture pain, pain resulting from burn, osteoporosis, gout joint pain, pains associated with sickle cell crises, and other nociceptive pains, as well as hepatocellular carcinoma, breast cancer, and liver cirrhosis, by administering an NGF inhibitor, such as the antibody or antibody fragment of the invention, as a single agent, or with a second therapeutic agent. In preferred embodiments of neuropathic pain, referred trigeminal neuralgia, post-herpetic neuralgia, phantom limb pain, fibromyalgia, reflex sympathetic dystrophy and neurogenic pain conditions are preferably treated. The second therapeutic agent may be an interleukin-1 (IL-1) inhibitor, for example, a fusion protein such as that described in U.S. 6,927,044; or an antiepileptic drug, such as gabapentin, pregabalin, topiramate; or a tricyclic antidepressant, such as amitriptyline; celecoxib; a cytokine antagonist, such as an antagonist protein or antibody against IL-1, IL-6, IL-6R, IL-18 or IL-18R. In one embodiment, the second therapeutic agent is another neurotrophin, for example, NT-3.

[0025] In an eighth aspect, the invention provides an antibody or antigen-binding fragment as described above for use to attenuate or inhibit a NGF-mediated disease or condition in a human. The NGF-mediated condition or disease is inhibited without significant impairment of motor coordination, and is one of inflammatory pain, post-operative incision pain, neuropathic pain, fracture pain, gout joint pain, post-herpetic neuralgia, pain resulting from burns, cancer pain,

osteoarthritis or rheumatoid arthritis pain, sciatica, pain associated with sickle cell crises, or post-herpetic neuralgia.

[0026] In a related aspect, the invention provides use of an antibody or antigen-binding fragment of an antibody as described above in the manufacture of a medicament for use to attenuate or inhibit an NGF-mediated disease or condition in a human.

[0027] Other objects and advantages will become apparent from a review of the ensuing detailed description.

DETAILED DESCRIPTION

[0028] Before the present methods are described, it is to be understood that this invention is not limited to particular methods, and experimental conditions described, as such methods and conditions may vary. It is also to be understood that the terminology used herein is for the purpose of describing particular embodiments only, and is not intended to be limiting, since the scope of the present invention will be limited only by the appended claims.

[0029] Unless defined otherwise, all technical and scientific terms used herein have the same meaning as commonly understood by one of ordinary skill in the art to which this invention belongs. Although any methods and materials similar or equivalent to those described herein can be used in the practice or testing of the present invention, the preferred methods and materials are now described.

Definitions

[0030] The term "human nerve growth factor" or "NGF", as used herein, refers to human NGF having the nucleic acid sequence shown in SEQ ID NO:1 and the amino acid sequence of SEQ ID NO:2, or a biologically active fragment thereof.

[0031] The term "antibody", as used herein, is intended to refer to immunoglobulin molecules comprised of four polypeptide chains, two heavy (H) chains and two light (L) chains inter-connected by disulfide bonds. Each heavy chain is comprised of a heavy chain variable region (abbreviated herein as HCVR or VH) and a heavy chain constant region. The heavy chain constant region is comprised of three domains, CH1, CH2 and CH3. Each light chain is comprised of a light chain variable region (abbreviated herein as LCVR or VL) and a light chain constant region. The light chain constant region is comprised of one domain, CL. The VH and VL regions can be further subdivided into regions of hypervariability, termed complementarity determining regions (CDR), interspersed with regions that are more conserved, termed framework regions (FR). Each VH and VL is composed of three CDRs and four FRs, arranged from amino-terminus to carboxy-terminus in the following order: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4.

[0032] The term "antigen-binding portion" of an antibody (or simply "antibody portion" or "antibody fragment"), as used herein, refers to one or more fragments of an antibody that retain the ability to specifically bind to an antigen (e.g., NGF). It has been shown that the antigen-binding function of an antibody can be performed by fragments of a full-length antibody. Examples of binding

fragments encompassed within the term "antigen-binding portion" of an antibody include (i) a Fab fragment, a monovalent fragment consisting of the VL, VH, CL and CH1 domains; (ii) a F(ab')₂ fragment, a bivalent fragment comprising two Fab fragments linked by a disulfide bridge at the hinge region; (iii) a Fd fragment consisting of the VH and CH1 domains; (iv) a Fv fragment consisting of the VL and VH domains of a single arm of an antibody, (v) a dAb fragment (Ward et al. (1989) Nature 241:544-546), which consists of a VH domain; and (vi) an isolated complementarity determining region (CDR). Furthermore, although the two domains of the Fv fragment, VL and VH, are coded for by separate genes, they can be joined, using recombinant methods, by a synthetic linker that enables them to be made as a single protein chain in which the VL and VH regions pair to form monovalent molecules (known as single chain Fv (scFv); see e.g., Bird et al. (1988) Science 242:423-426; and Huston et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883). Such single chain antibodies are also intended to be encompassed within the term "antigen-binding portion" of an antibody. Other forms of single chain antibodies, such as diabodies are also encompassed. Diabodies are bivalent, bispecific antibodies in which VH and VL domains are expressed on a single polypeptide chain, but using a linker that is too short to allow for pairing between the two domains on the same chain, thereby forcing the domains to pair with complementary domains of another chain and creating two antigen binding sites (see e.g., Holliger et al. (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:6444-6448; Poljak et al. (1994) Structure 2:1121-1123).

[0033] Still further, an antibody or antigen-binding portion thereof may be part of larger immunoadhesion molecules, formed by covalent or noncovalent association of the antibody or antibody portion with one or more other proteins or peptides. Examples of such immunoadhesion molecules include use of the streptavidin core region to make a tetrameric scFv molecule (Kipriyanov et al. (1995) Human Antibodies and Hybridomas 6:93-101) and use of a cysteine residue, a marker peptide and a C-terminal polyhistidine tag to make bivalent and biotinylated scFv molecules (Kipriyanov et al. (1994) Mol. Immunol. 31:1047-1058). Antibody portions, such as Fab and F(ab')₂ fragments, can be prepared from whole antibodies using conventional techniques, such as papain or pepsin digestion, respectively, of whole antibodies. Moreover, antibodies, antibody portions and immunoadhesion molecules can be obtained using standard recombinant DNA techniques, as described herein.

[0034] The term "human antibody", as used herein, is intended to include antibodies having variable and constant regions derived from human germline immunoglobulin sequences. The human antibodies of the invention may include amino acid residues not encoded by human germline immunoglobulin sequences (e.g., mutations introduced by random or site-specific mutagenesis *in vitro* or by somatic mutation *in vivo*), for example in the CDRs and in particular CDR3. However, the term "human antibody", as used herein, is not intended to include antibodies in which CDR sequences derived from the germline of another mammalian species, such as a mouse, have been grafted onto human framework sequences.

[0035] The term "recombinant human antibody", as used herein, is intended to include all human antibodies that are prepared, expressed, created or isolated by recombinant means, such as antibodies expressed using a recombinant expression vector transfected into a host cell (described further below), antibodies isolated from a recombinant, combinatorial human antibody library (described further below), antibodies isolated from an animal (e.g., a mouse) that is transgenic for human immunoglobulin genes (see e.g., Taylor et al. (1992) Nucl. Acids Res. 20:6287-6295) or antibodies prepared, expressed, created or isolated by any other means that involves splicing of human immunoglobulin gene sequences to other DNA sequences. Such recombinant human antibodies have variable and constant regions derived from human germline immunoglobulin sequences. In certain embodiments, however, such recombinant human antibodies are subjected to *in vitro* mutagenesis (or, when an animal transgenic for human Ig sequences is used, *in vivo* somatic mutagenesis) and thus the amino acid sequences of the VH and VL regions of the recombinant antibodies are sequences that, while derived from and related to human germline VH and VL sequences, may not naturally exist within the human antibody germline repertoire *in vivo*.

[0036] An "isolated antibody", as used herein, is intended to refer to an antibody that is substantially free of other antibodies having different antigenic specificities (e.g., an isolated antibody that specifically binds NGF is substantially free of antibodies that specifically bind antigens other than NGF). An isolated antibody that specifically binds NGF may, however, have cross-reactivity to other antigens, such as NGF molecules from other species. Moreover, an isolated antibody may be substantially free of other cellular material and/or chemicals.

[0037] A "neutralizing antibody", as used herein (or an "antibody that neutralizes NGF activity"), is intended to refer to an antibody whose binding to NGF results in inhibition of the biological activity of NGF. This inhibition of the biological activity of NGF can be assessed by measuring one or more indicators of NGF biological activity, such as NGF-induced cellular activation and NGF binding to NGF receptor. These indicators of NGF biological activity can be assessed by one or more of several standard *in vitro* or *in vivo* assays known in the art (see examples below).

[0038] A "CDR" or complementarity determining region is a region of hypervariability interspersed with regions that are more conserved, termed "framework regions". A group of CDRs may be defined as an amino acid consensus sequence.

[0039] The term "surface plasmon resonance", as used herein, refers to an optical phenomenon that allows for the analysis of real-time biospecific interactions by detection of alterations in protein concentrations within a biosensor matrix, for example using the BIACORE™ system (Pharmacia Biosensor AB, Uppsala, Sweden and Piscataway, N.J.).

[0040] The term " K_D ", as used herein, is intended to refer to the equilibrium dissociation constant of a particular antibody-antigen interaction.

[0041] The term "isolated nucleic acid molecule", as used herein in reference to nucleic acids encoding antibodies or antibody portions (e.g., VH, VL, CDR3) that bind NGF is intended to refer to

23.

a nucleic acid molecule in which the nucleotide sequences encoding the antibody or antibody portion are free of other nucleotide sequences encoding antibodies or antibody portions that bind antigens other than NGF, which other sequences may naturally flank the nucleic acid in human genomic DNA. Thus, for example, an isolated nucleic acid of the invention encoding a VH region of an anti-NGF antibody contains no other sequences encoding other VH regions that bind antigens other than human NGF.

[0042] The term "epitope" includes any determinant, preferably a polypeptide determinant, capable of specific binding to an immunoglobulin or T-cell receptor. In certain embodiments, epitope determinants include chemically active surface groupings of molecules such as amino acids, sugar side chains, phosphoryl groups, or sulfonyl groups, and, in certain embodiments, may have specific three-dimensional structural characteristics, and/or specific charge characteristics. An epitope is a region of an antigen that is bound by an antibody. In certain embodiments, an antibody is said to specifically bind an antigen when it preferentially recognizes its target antigen in a complex mixture of proteins and/or macromolecules. In preferred embodiments, an antibody is said to specifically bind an antigen when the equilibrium dissociation constant is less than or equal to 10^{-8} M, more preferably when the equilibrium dissociation constant is less than or equal to 10^{-9} M, and most preferably when the dissociation constant is less than or equal to 10^{-10} M.

[0043] The term "substantial identity" or "substantially identical," when referring to a nucleic acid or fragment thereof, indicates that, when optimally aligned with appropriate nucleotide insertions or deletions with another nucleic acid (or its complementary strand), there is nucleotide sequence identity in at least about 90%, and more preferably at least about 95%, 96%, 97%, 98% or 99% of the nucleotide bases, as measured by any well-known algorithm of sequence identity, such as FASTA, BLAST or GAP, as discussed below.

[0044] As applied to polypeptides, the term "substantial similarity" or "substantially similar" means that two peptide sequences, when optimally aligned, such as by the programs GAP or BESTFIT using default gap weights, share at least 90% sequence identity, even more preferably at least 95%, 98% or 99% sequence identity. Preferably, residue positions which are not identical differ by conservative amino acid substitutions. A "conservative amino acid substitution" is one in which an amino acid residue is substituted by another amino acid residue having a side chain (R group) with similar chemical properties (e.g., charge or hydrophobicity). In general, a conservative amino acid substitution will not substantially change the functional properties of a protein. In cases where two or more amino acid sequences differ from each other by conservative substitutions, the percent or degree of similarity may be adjusted upwards to correct for the conservative nature of the substitution. Means for making this adjustment are well known to those of skill in the art. See, e.g., Pearson (1994) *Methods Mol. Biol.* 24: 307-331. Examples of groups of amino acids that have side chains with similar chemical properties include 1) aliphatic side chains: glycine, alanine, valine, leucine and isoleucine; 2) aliphatic-hydroxyl side chains: serine and threonine; 3) amide-containing

side chains: asparagine and glutamine; 4) aromatic side chains: phenylalanine, tyrosine, and tryptophan; 5) basic side chains: lysine, arginine, and histidine; 6) acidic side chains: aspartate and glutamate, and 7) sulfur-containing side chains: cysteine and methionine. Preferred conservative amino acids substitution groups are: valine-leucine-isoleucine, phenylalanine-tyrosine, lysine-arginine, alanine-valine, glutamate-aspartate, and asparagine-glutamine. Alternatively, a conservative replacement is any change having a positive value in the PAM250 log-likelihood matrix disclosed in Gonnet et al. (1992) Science 256: 1443 45. A "moderately conservative" replacement is any change having a nonnegative value in the PAM250 log-likelihood matrix.

[0045] Sequence similarity for polypeptides is typically measured using sequence analysis software. Protein analysis software matches similar sequences using measures of similarity assigned to various substitutions, deletions and other modifications, including conservative amino acid substitutions. For instance, GCG software contains programs such as GAP and BESTFIT which can be used with default parameters to determine sequence homology or sequence identity between closely related polypeptides, such as homologous polypeptides from different species of organisms or between a wild type protein and a mutein thereof. See, e.g., GCG Version 6.1. Polypeptide sequences also can be compared using FASTA with default or recommended parameters; a program in GCG Version 6.1. FASTA (e.g., FASTA2 and FASTA3) provides alignments and percent sequence identity of the regions of the best overlap between the query and search sequences (Pearson (2000) *supra*). Another preferred algorithm when comparing a sequence of the invention to a database containing a large number of sequences from different organisms is the computer program BLAST, especially BLASTP or TBLASTN, using default parameters. See, e.g., Altschul et al. (1990) J. Mol. Biol. 215: 403 410 and Altschul et al. (1997) Nucleic Acids Res. 25:3389 402.

Preparation of Human Antibodies

[0046] Methods for generating human antibodies include, for example, VELOCIMMUNE™, XENOMOUSE™ technology (Green et al. (1994) Nature Genetics 7:13-21), the "minilocus" approach, and phage display. The VELOCIMMUNE™ technology (US 6,596,541, Regeneron Pharmaceuticals) encompasses a method of generating a high specificity fully human antibody to a select antigen. This technology involves generation of a transgenic mouse having a genome comprising human heavy and light chain variable regions operably linked to endogenous mouse constant region loci such that the mouse produces an antibody comprising a human variable region and a mouse constant region in response to antigenic stimulation. The DNA encoding the variable regions of the heavy and light chains of the antibody are isolated and operably linked to DNA encoding the human heavy and light chain constant regions. The DNA is then expressed in a cell capable of expressing the fully human antibody. In specific embodiment, the cell is a CHO cell.

[0047] Antibodies may be therapeutically useful in blocking a ligand-receptor interaction or inhibiting

receptor component interaction, rather than by killing cells through fixation of complement and participation in complement-dependent cytotoxicity (CDC), or killing cells through antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC). The constant region of an antibody is thus important in the ability of an antibody to fix complement and mediate cell-dependent cytotoxicity. Thus, the isotype of an antibody may be selected on the basis of whether it is desirable for the antibody to mediate cytotoxicity.

[0048] Human immunoglobulins can exist in two forms that are associated with hinge heterogeneity. In one form, an immunoglobulin molecule comprises a stable four chain construct of approximately 150-160 kDa in which the dimers are held together by an interchain heavy chain disulfide bond. In a second form, the dimers are not linked via inter-chain disulfide bonds and a molecule of about 75-80 kDa is formed composed of a covalently coupled light and heavy chain (half-antibody). These forms have been extremely difficult to separate, even after affinity purification.

[0049] The frequency of appearance of the second form in various intact IgG isotypes is due to, but not limited to, structural differences associated with the hinge region isotype of the antibody. A single amino acid substitution in the hinge region of the human IgG4 hinge can significantly reduce the appearance of the second form (Angal et al. (1993) Molecular Immunology 30:105) to levels typically observed using a human IgG1 hinge. The instant invention encompasses antibodies having one or more mutations in the hinge, CH2 or CH3 region which may be desirable, for example, in production, to improve the yield of the desired antibody form.

[0050] Antibodies of the invention are preferably prepared with the use of VELOCIMMUNE™ technology. A transgenic mouse in which the endogenous immunoglobulin heavy and light chain variable regions are replaced with the corresponding human variable regions is challenged with the antigen of interest, and lymphatic cells (such as B-cells) are recovered from the mice that express antibodies. The lymphatic cells may be fused with a myeloma cell line to prepare immortal hybridoma cell lines, and such hybridoma cell lines are screened and selected to identify hybridoma cell lines that produce antibodies specific to the antigen of interest. DNA encoding the variable regions of the heavy chain and light chain may be isolated and linked to desirable isotypic constant regions of the heavy chain and light chain. Such an antibody protein may be produced in a cell, such as a CHO cell. Alternatively, DNA encoding the antigen-specific chimeric antibodies or the variable domains of the light and heavy chains may be isolated directly from antigen-specific lymphocytes.

[0051] In general, the antibodies of the instant invention possess very high affinities, typically possessing K_D of from about 10^{-9} through about 10^{-12} M or higher, for example, at least about 10^{-9} M, at least 10^{-10} M, at least 10^{-11} M or at least 10^{-12} M, when measured by binding to antigen either immobilized on solid phase or in solution phase.

[0052] Initially, high affinity chimeric antibodies are isolated having a human variable region and a

mouse constant region. As described below, the antibodies are characterized and selected for desirable characteristics, including affinity, selectivity, epitope, etc. The mouse constant regions are replaced with a desired human constant region to generate the fully human antibody of the invention, for example wild-type or modified IgG1 or IgG4 (for example, SEQ ID NO:541, 542 or 543). While the constant region selected may vary according to specific use, high affinity antigen-binding and target specificity characteristics reside in the variable region.

Epitope Mapping and Related Technologies

[0053] To screen for antibodies that bind to a particular epitope (e.g., those which block binding of IgE to its high affinity receptor), a routine cross-blocking assay such as that described in Harlow and Lane (1990) *supra* can be performed. Other methods include alanine scanning mutants, peptide blots (Reineke (2004) *Methods Mol Biol* 248:443-63), or peptide cleavage analysis. In addition, methods such as epitope excision, epitope extraction and chemical modification of antigens can be employed (Tomer (2000) *Protein Science* 9: 487-496).

[0054] The term "epitope" refers to a site on an antigen to which B and/or T cells respond. B-cell epitopes can be formed both from contiguous amino acids or noncontiguous amino acids juxtaposed by tertiary folding of a protein. Epitopes formed from contiguous amino acids are typically retained on exposure to denaturing solvents, whereas epitopes formed by tertiary folding are typically lost on treatment with denaturing solvents. An epitope typically includes at least 3, and more usually, at least 5 or 8-10 amino acids in a unique spatial conformation.

[0055] Modification-Assisted Profiling (MAP), also known as Antigen Structure-based Antibody Profiling (ASAP) is a method that categorizes large numbers of monoclonal antibodies (mAbs) directed against the same antigen according to the similarities of the binding profile of each antibody to chemically or enzymatically modified antigen surfaces (US 2004/0101920). Each category may reflect a unique epitope either distinctly different from or partially overlapping with epitope represented by another category. This technology allows rapid filtering of genetically identical antibodies, such that characterization can be focused on genetically distinct antibodies. When applied to hybridoma screening, MAP may facilitate identification of rare hybridoma clones that produce mAbs having the desired characteristics. MAP may be used to sort the anti-NGF antibodies of the invention into groups of antibodies binding different epitopes.

Immunoconjugates

[0056] The invention encompasses a human anti-NGF monoclonal antibody conjugated to a therapeutic moiety ("immunoconjugate"), such as a cytotoxin, a chemotherapeutic drug, an immunosuppressant or a radioisotope. Cytotoxin agents include any agent that is detrimental to cells. Examples of suitable cytotoxin agents and chemotherapeutic agents for forming immunoconjugates are known in the art, see for example, WO 05/103081).

2f

Bispecifics

[0057] The antibodies of the present invention may be monospecific, bispecific, or multispecific. Multispecific antibodies may be specific for different epitopes of one target polypeptide or may contain antigen-binding domains specific for more than one target polypeptide. See, e.g., Tutt et al. (1991) J. Immunol. 147:60-69. The human anti-NGF antibodies can be linked to or co-expressed with another functional molecule, e.g., another peptide or protein. For example, an antibody or fragment thereof can be functionally linked (e.g., by chemical coupling, genetic fusion, noncovalent association or otherwise) to one or more other molecular entities, such as another antibody or antibody fragment, to produce a bispecific or a multispecific antibody with a second binding specificity.

Therapeutic Administration and Formulations

[0058] The invention provides therapeutic compositions comprising the anti-NGF antibodies or antigen-binding fragments thereof of the present invention. The administration of therapeutic compositions in accordance with the invention will be administered with suitable carriers, excipients, and other agents that are incorporated into formulations to provide improved transfer, delivery, tolerance, and the like. A multitude of appropriate formulations can be found in the formulary known to all pharmaceutical chemists: Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA. These formulations include, for example, powders, pastes, ointments, jellies, waxes, oils, lipids, lipid (cationic or anionic) containing vesicles (such as LIPOFECTIN™), DNA conjugates, anhydrous absorption pastes, oil-in-water and water-in-oil emulsions, emulsions carbowax (polyethylene glycols of various molecular weights), semi-solid gels, and semi-solid mixtures containing carbowax. See also Powell et al. "Compendium of excipients for parenteral formulations" PDA (1998) J Pharm Sci Technol 52:238-311.

[0059] The dose may vary depending upon the age and the size of a subject to be administered, target disease, conditions, route of administration, and the like. When the antibody of the present invention is used for treating various conditions and diseases associated with NGF, including inflammatory pain, neuropathic and/or nociceptive pain, hepatocellular carcinoma, breast cancer, liver cirrhosis, and the like, in an adult patient, it is advantageous to intravenously administer the antibody of the present invention normally at a single dose of about 0.01 to about 20 mg/kg body weight, more preferably about 0.02 to about 7, about 0.03 to about 5, or about 0.05 to about 3 mg/kg body weight, preferably about 0.1 to about 10 mg/kg body weight, and more preferably about 0.1 to about 5 mg/kg body weight. Depending on the severity of the condition, the frequency and the duration of the treatment can be adjusted.

[0060] Various delivery systems are known and can be used to administer the pharmaceutical composition of the invention, e.g., encapsulation in liposomes, microparticles, microcapsules, recombinant cells capable of expressing the mutant viruses, receptor mediated endocytosis (see,

e.g., Wu et al. (1987) J. Biol. Chem. 262:4429-4432). Methods of introduction include, but are not limited to, intradermal, intramuscular, intraperitoneal, intravenous, subcutaneous, intranasal, epidural, and oral routes. The composition may be administered by any convenient route, for example by infusion or bolus injection, by absorption through epithelial or mucocutaneous linings (e.g., oral mucosa, rectal and intestinal mucosa, etc.) and may be administered together with other biologically active agents. Administration can be systemic or local.

[0061] The pharmaceutical composition can be also delivered in a vesicle, in particular a liposome (see Langer (1990) Science 249:1527-1533; Treat et al. (1989) in Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer, Lopez Berestein and Fidler (eds.), Liss, New York, pp. 353-365; Lopez-Berestein, *ibid.*, pp. 317-327; see generally *ibid.*

[0062] In certain situations, the pharmaceutical composition can be delivered in a controlled release system. In one embodiment, a pump may be used (see Langer, *supra*; Sefton (1987) CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201). In another embodiment, polymeric materials can be used (see Medical Applications of Controlled Release, Langer and Wise (eds.), CRC Pres., Boca Raton, Florida (1974). In yet another embodiment, a controlled release system can be placed in proximity of the composition's target, thus requiring only a fraction of the systemic dose (see, e.g., Goodson, in Medical Applications of Controlled Release, *supra*, vol. 2, pp. 115-138, 1984). Other controlled release systems are discussed in the review by Langer (1990) Science 249:1527-1533.

[0063] The injectable preparations may include dosage forms for intravenous, subcutaneous, intracutaneous and intramuscular injections, drip infusions, etc. These injectable preparations may be prepared by methods publicly known. For example, the injectable preparations may be prepared, e.g., by dissolving, suspending or emulsifying the antibody or its salt described above in a sterile aqueous medium or an oily medium conventionally used for injections. As the aqueous medium for injections, there are, for example, physiological saline, an isotonic solution containing glucose and other auxiliary agents, etc., which may be used in combination with an appropriate solubilizing agent such as an alcohol (e.g., ethanol), a polyalcohol (e.g., propylene glycol, polyethylene glycol), a nonionic surfactant [e.g., polysorbate 80, HCO-50 (polyoxyethylene (50 mol) adduct of hydrogenated castor oil)], etc. As the oily medium, there are employed, e.g., sesame oil, soybean oil, etc., which may be used in combination with a solubilizing agent such as benzyl benzoate, benzyl alcohol, etc. The injection thus prepared is preferably filled in an appropriate ampoule.

[0064] Advantageously, the pharmaceutical compositions for oral or parenteral use described above are prepared into dosage forms in a unit dose suited to fit a dose of the active ingredients. Such dosage forms in a unit dose include, for example, tablets, pills, capsules, injections (ampoules), suppositories, etc. The amount of the antibody contained is generally about 5 to 500 mg per dosage form in a unit dose; in the form of injection, it is preferred that the antibody is contained in about 5 to 100 mg and in about 10 to 250 mg for the other dosage forms.

[0065] Single and combination therapies. The invention provides therapeutic methods in which the antibody or antibody fragment of the invention is useful to treat pain associated with a variety of conditions involving NGF. The anti-NGF antibodies or antibody fragments of the invention are particularly useful for the treatment of pain resulting from any condition associated with neurogenic, neuropathic or nociceptive pain. In preferred embodiments of neuropathic pain, referred trigeminal neuralgia, post-herpetic neuralgia, phantom limb pain, fibromyalgia, reflex sympathetic dystrophy and neurogenic pain conditions are preferably treated. In other preferred embodiments, cancer pain, particularly, bone cancer pain, osteoarthritis or rheumatoid arthritis pain, lower back pain, post-operative incision pain, fracture pain, osteoporotic fracture pain, osteoporosis, gout joint pain, diabetic neuropathy, sciatica, pains associated with sickle cell crises, migraine, and other neuropathic and/or nociceptive pain are preferably treated.

[0066] Other indications include, for example, treatment for breast cancer (Adriaenssens et al. (2008) Cancer Res 68:346-51). In specific embodiments of the therapeutic methods of the invention, a subject suffering from joint pain associated with gout is treated with a combination of an antibody or antibody fragment of the invention and optionally with a second therapeutic agent. In one embodiment, the second therapeutic agent is preferably an interleukin-1 (IL-1) antagonist such as rilonacept ("IL-1 trap"; Regeneron). Suitable second therapeutic agents may be one or more agents selected from the group consisting of rilonacept, anakinra (KINERET®, Amgen), a recombinant, nonglycosylated form of the human IL-1 receptor antagonist (IL1Ra), an anti-IL-18 drug such as IL-18BP or a derivative, an IL-18 Trap, or an antibody such as an anti-IL-18, anti-IL-18R1, anti-IL-18Racp, anti-IL-6 and/or anti-IL6Ra antibody. Other co-therapies which may be combined with an NGF antibody or antigen-binding fragment thereof, alone or in combination with an IL-1 antagonist, include low dose colchicine, aspirin or other NSAIDs, steroids such as prednisolone, methotrexate, low dose cyclosporine A, TNF inhibitors such as ENBREL®, or HUMIRA®, other inflammatory inhibitors such as inhibitors of caspase-1, p38, IKK1/2, CTLA-4lg, etc., and/or co-therapies such as uric acid synthesis inhibitors to inhibit the accumulation of uric acid in the body, for example, allopurinol, uric acid excretion promoters to accelerate the rapid excretion of uric acid accumulated in the body, for example, probenecid, sulfinpyrazone and/or benzbromarone are examples of uric acid excretion promoters; corticosteroids; non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), anti-epileptic drugs such as topiramate; gabapentin, pregabalin; celecoxib; or another neurotrophin, such as NT-3.

EXAMPLES

[0067] The following examples are put forth so as to provide those of ordinary skill in the art with a complete disclosure and description of how to make and use the methods and compositions of the invention, and are not intended to limit the scope of what the inventors regard as their invention. Efforts have been made to ensure accuracy with respect to numbers used (e.g., amounts,

temperature, etc.) but some experimental errors and deviations should be accounted for. Unless indicated otherwise, parts are parts by weight, molecular weight is average molecular weight, temperature is in degrees Centigrade, and pressure is at or near atmospheric. The statistical analyses were conducted according to mixed Factorial ANOVA with Bonferroni post hoc or Turkey HSD post hoc tests.

Example 1. Immunization and Antibody Generation

[0068] Immunization of rodents can be done by any methods known in the art (see, for example, Harlow and Lane, *Antibodies: A Laboratory Manual*: Cold Spring Harbor Press, New York; Malik and Lillehoj, *Antibody techniques*: Academic Press, San Diego). In a preferred embodiment, human NGF protein is administered directly to mice which have DNA loci encoding both human Ig heavy chain variable region and Kappa light chain variable region (VELOCIMMUNE™, Regeneron; US 6,596,541), with an adjuvant to stimulate the immune response. Such an adjuvant includes complete and incomplete Freund's adjuvant, MPL+TDM adjuvant system (Sigma), or RIBI (muramyl dipeptides) (see O'Hagan, *Vaccine Adjuvant*, Human Press, 2000, Totawa, NJ). Such an adjuvant can prevent rapid dispersal of polypeptide by sequestering the antigen in a local depot, and may contain factors that can stimulate host immune response. In one embodiment, NGF is administered indirectly as a DNA plasmid that contains NGF gene and expresses NGF using the host cellular protein expression machinery to produce antigen polypeptide *in vivo*. In both approaches, to obtain optimal anti-antigen responses, mice are given boost injections every 3~4 weeks and serum samples are collected 10 days after each injection. The antibody immune response is monitored using standard antigen direct binding ELISA methods. Post-boost serum samples diluted in 3-fold serial dilutions are applied to NGF coated plates. Serum titer is defined as the dilution of serum sample that yielded two-fold over background signal in the assay. Animals with optimal responses receive a final boost via intravenous and intra-peritoneal injections without an adjuvant 3~4 days prior to sacrifice. The harvested splenocytes are processed as described below in order to obtain antigen specific monoclonal antibodies.

Example 2. Monoclonal Antibody Isolation

[0069] In one embodiment, antibody-expressing B cells are fused with mouse myeloma cells to form hybridoma cells. The hybrid cells are plated in 96-well plates under HAT selection and allowed to grow for 10 to 20 days. The conditioned media from wells with growing hybridoma cells is screened for antigen binding and receptor blocking activities as described below. Hybridoma cells expressing antibodies of interest are single-cell sub-cloned using flow cytometry, and VH and VL genes from clonal hybridoma cells cloned and sequenced. Antibody proteins are also purified from cultures of antigen specific hybridomas using IgG depleted medium (Invitrogen) and characterized as described below.

31

[0070] In another embodiment, antigen specific antibodies are isolated directly from antigen positive B cells without being immortalized with specific myeloma cells, and a host CHO cell producing a stable recombinant antibody is generated, as described in USSN 11/809,482 (US patent Publication No. 2007/0280945).

Example 3. Primary Antigen Binding and Receptor Blocking Screening

[0071] To identify antigen specific antibody producing hybridomas, conditioned media was sampled from 96-well culture plates 10 to 20 days after fusion, and antigen binding specificity determined using high through-put direct binding ELISA. Briefly, the condition media at 1:10 and 1:100 fold dilution were allowed to bind to recombinant NGF protein coated MAXISORB™ plates (Nunc) at 100 ng/well. The plate-bound antibodies were detected using goat anti-mouse IgG Fcγ specific HRP conjugated polyclonal antibody (Jackson Immuno Lab). Plates were developed using TMB substrates (BD Pharmingen) and optical density at OD_{450nm} recorded. In parallel, samples at the same dilutions were applied to a streptavidin presented biotin-labeled NGF plates, and the plate bound antibodies detected. Wells showing binding activity to either plate were selected for cell culture expansion and cryo-preserved, and antibody containing supernatants were used for further analysis to obtain specificity, affinity, and functionality profile.

[0072] In addition to the direct antigen binding screening, functional screening was also utilized in order to identify clones secreting antibody with desirable properties. Maxisorb plates were coated with 100 ng/well recombinant human TrkA-hFc overnight at 4°C. Conditioned media at 1:2 and 1:10 fold dilutions were allowed to bind to 2 ng/ml biotin-NGF in solution for 1 hour prior to transfer to the TrkA-hFc coated plates for the measurement of plate-bound biotin-NGF. The plate-bound biotin-NGF was detected using HRP conjugated streptavidin (Pierce) and developed using TMB substrates (BD Pharmingen) and optical density recorded. Hybridomas in which culture media prevented binding of biotin-NGF to TrkA-hFc were identified as potential blockers and were further characterized.

[0073] Similar *in vitro* screens were applied to 96-well conditioned medium from CHO cells transfected with the fully human IgG containing V genes isolated directly from antigen positive B cells. In addition, samples were screened for NGF binding activity using antigen-coated LUMINEX™ beads, to which antigen specific bound antibody was detected using PE-conjugated goat anti-human IgG Fcγ-specific polyclonal antibodies. The antigen-binding antibodies were subjected to affinity measurement using BIACORE™. Briefly, antibodies from crude culture supernatants were captured on an amine coupled hFc specific polyclonal antibody surface. Antigen binding at a single concentration was monitored. A 1:1 bimolecular interaction model was used to fit the binding sensogram to determine the antigen-binding affinities (K_D) using the kinetic rate constants k_a and k_d for each antibody interaction under identical conditions. Specifically, goat anti-human IgG Fcγ-specific polyclonal antibodies were covalently coupled onto CM-5 chip surfaces,

32

and antibody-containing CHO supernatants were injected at 1 μ l/min for 5 minutes followed by a buffer wash. Human NGF (25 nM) was injected for 3 minutes to allow NGF to bind to the human antibody immobilized surface. Immediately following NGF injection, the surfaces were buffer injected at 100 μ l/min for ~ 10 minutes and the decay of RU signal recorded. Surfaces were regenerated to remove bound antibody and NGF, and the cycle repeated with the next CHO supernatant sample.

Example 4. Antigen Binding Affinity Determination

[0074] Antigen binding affinities of the antibodies for human NGF were determined by surface kinetics using a real-time biosensor surface plasmon resonance assay (BIAcore™). Antibodies were captured on either a goat, anti-human or anti-mouse IgG polyclonal antibody surface created by direct amine coupling of the capture antibody to a BIAcore™ chip. Various concentrations of human NGF were injected over the captured antibody surfaces while the association of the antigen to the antibody and the dissociation of the bound complex were monitored in real time. Kinetic analysis was performed to obtain the equilibrium dissociation constant (K_D) and dissociation rate constant, and the latter was used to calculate the antigen/antibody complex dissociation $t_{1/2}$ (Table 1). A humanized anti-human NGF monoclonal antibody E3 ("RN624") (tanezumab; CAS Registry No. 880266-57-9; US patent publication 2004/0237124) was used as the control.

Table 1

Antibody	K_D (pM)	$t_{1/2}$
301272-1D07-B10	0.5	34.6 hr
301272-1H07-G9	60.1	32.8 min
301272-1H08-G8	0.2	55.6 hr
301272-3D08-C11	0.7	6.9 hr
301272-3F12-D7	190.0	13.2 min
301272-3G11-C1	1.1	14.6 hr
301272-3H10-A10	0.1	25.2 hr
301272-3H11-A3	23.8	4.3 hr
301272-6E07-D10	13.0	4.5 hr
301272-6G10-D7	7.7	44.3 min
301272-7A10-D7	75.0	11.6 min
301272-7C05-G1	162.0	10.1 min
301272-7E05-F6	0.4	40.0 hr
301272-7F11-A8	5.8	5.3 hr
301272-7G09-E4	17.0	4.3 hr
301272-7G10-E1	292.0	10.1 min

32.

301272-7G11-F6	4.9	2.9 hr
301272-7H05-D4	77.6	1.0 hr
301272-7H07-C12	9.8	6.0 hr
VAT 8C10-8	102.0	14.7 min
VAT 13F5-5	156.0	13.7 min
VAT 12A10-13	109.0	9.4 min
VAT 2C2-1	959.0	9.0 min
Control (RN624)	1.3	35.0 hr

[0075] Antigen binding affinities of selected purified antibodies for NGF were also determined by surface kinetics employing a real-time biosensor surface plasmon resonance assay (BIAcore™) as described above. For convenience, antibody 301272-3H10-A10 was renamed “REGN261” (HCVR/LCVR SEQ ID NOs:84/92 and hlgG1 SEQ ID NO:541); 301272-6E07-D10 was renamed “REGN263” (HCVR/LCVR SEQ ID NO:208/216 and hlgG1 SEQ ID NO:541). Derived antibodies tested included REGN472 (HCVR/LCVR SEQ ID NO:100/102 and hlgG1 SEQ ID NO:541), REGN474 (HCVR/LCVR SEQ ID NO:100/102 and mutant hlgG4 SEQ ID NO:543), REGN475 (HCVR/LCVR SEQ ID NO:108/110 and mutant hlgG4 SEQ ID NO:543), REGN476 (HCVR/LCVR SEQ ID NO:224/226 and mutant hlgG4 SEQ ID NO:543), and REGN477 (HCVR/LCVR SEQ ID NO:232/234 and mutant hlgG4 SEQ ID NO:543).

Table 2

Antibody	K _D (pM)	t _{1/2} (hr)
REGN472	0.41	30
REGN474	0.41	31
REGN475	0.18	57
REGN476	8.91	4
REGN477	7.98	4
Control (RN624)	1.25	35

Example 5. Cross-reactivity to Neurotrophin-3 (NT-3)

[0076] NGF and NT-3 belong to nerve growth factor family and are small, basic, secretory proteins that allow the survival of specific neuronal populations. Though these two neurotrophins share some amino acid identities, biological functions may vary (Barde et al. 1990 Prog Growth Factor Res 2(4):237-48).

[0077] The anti-NGF antibodies were examined for binding cross-reactivity with human NT-3. Briefly, goat anti-human IgG polyclonal antibody was chemically linked to a CM5 chip. Anti-NGF monoclonal antibodies were injected forming a surface of about 50 to 900 RU of immobilized

antibody through the interaction with the chip coupled polyclonal antibodies. NGF or NT-3 protein at a concentration of 20 nM was injected over the surface, followed by a buffer wash to allow bound ligand to dissociate. Both association and dissociation phases were monitored and data were analyzed. Results are shown in Table 3 (NB = no binding activity observed). In contrast to the control antibody (RN624), all of the test antibodies showed no measurable binding to NT-3, thus indicating a higher degree of antigen specificity relative to the control antibody.

Table 3

Antibody	NGF K _D (pM)	NT-3 K _D (nM)
301272-1D07-B10	0.5	NB
301272-1H07-G9	60.1	NB
301272-1H08-G8	0.2	NB
301272-3D08-C11	0.7	NB
301272-3F12-D7	190.0	NB
301272-3G11-C1	1.1	NB
301272-3H10-A10	0.1	NB
301272-3H11-A3	23.8	NB
301272-6E07-D10	4.3	NB
301272-6G10-D7	7.7	NB
301272-7A10-D7	75.0	NB
301272-7C05-G1	162.0	NB
301272-7E05-F6	0.1	NB
301272-7F11-A8	7.5	NB
301272-7G09-E4	5.5	NB
301272-7G10-E1	292.0	NB
301272-7G11-F6	4.9	NB
301272-7H05-D4	77.6	NB
301272-7H07-C12	9.8	NB
Control (RN624)	1.3	1.1

[0078] OCTET™-based solution competition assays were also employed to measure the ability of REGN475 and RN624 to compete in solution for the binding to NT-3, NGF or human brain derived neurotrophic factor (hBDNF). Briefly, antibody-antigen samples were prepared by pre-incubating control antibody RN624 (2.5 µg/ml) or REGN475 (2.5 µg/ml), with various concentrations of NT-3 (0 to 4 µM), hBDNF (0 to 4 µM) or NGF (0 to 0.2 µM) for 1 hour at 30°C. Streptavidin high binding FA sensors (HBS, ForteBio, Inc., CA) were incubated with biotin-NGF at 2 µg/ml for 10 min at 30°C. Biotin-NGF bound sensors were then incubated with the pre-incubated antigen-antibody samples

36

for 10 min at 30°C. Changes in the thickness of the biological layer were measured after incubation. The binding was normalized as a percentage of binding relative to the binding of antibody in absence of competitor. As shown in Table 4, the binding between NGF and RN624 was blocked by NT-3 in a dose-dependent manner, whereas binding between REGN475 and NGF was not blocked by NT-3. The presence of hBDNF did not block the binding of either RN624 or REGN475 to NGF, whereas the presence of soluble NGF almost completely blocked the binding of both RN624 and REGN475 to immobilized NGF.

Table 4

Competitor	RN624 % Binding	REGN475 % Binding
NT-3 (4 μM)	17	102
NT-3 (2 μM)	26	102
NT-3 (1 μM)	38	98
NT-3 (0.5 μM)	52	93
NT-3 (0.25 μM)	72	101
NT-3 (0 μM)	100	100
BDNF (4 μM)	103	116
BDNF (2 μM)	104	115
BDNF (1 μM)	104	106
BDNF (0 μM)	100	100
NGF(0.2 μM)	1	3
NGF(0.1 μM)	-1	2
NGF(0.05 μM)	0	1
NGF(0 μM)	100	100

[0079] The binding between selected purified human anti-NGF antibody REGN472, REGN474, REGN475, REGN476, REGN477, or control antibody RN624 and NT-3 was also evaluated using the BIAcore™ assay with NT-3 concentrations ranging from 1.25 nM to 40 nM. While control antibody (RN624) bound NT-3 with a K_D of 1.1 nM, none of the test antibodies exhibited measurable affinity for NT-3.

Example 6. Cross-reactivity to Murine and Rat NGF

[0080] Human NGF (NGF) is highly homologous in amino acid sequence to mouse NGF (mNGF) and rat NGF (rNGF) with about 90% identity. The binding affinities of the antibodies to both mNGF and rNGF were determined as described above. All antibodies showed cross-reactivity to both mNGF and rNGF. One group of antibodies bound NGF from all species strongly with a K_D value of

less than 10 pM; a second group preferably bound NGF and exhibited K_D s > ~ 100 pM for mNGF and rNGF (control = RN624) (Table 5).

Table 5

Antibody	Human NGF K_D (pM)	mNGF K_D (pM)	rNGF K_D (pM)
301272-1D07-B10	0.5	3.0	6.6
301272-1H07-G9	60.1	2280.0	6330.0
301272-1H08-G8	0.2	1.7	0.7
301272-3D08-C11	0.7	5.0	8.5
301272-3F12-D7	190.0	3130.0	8710.0
301272-3G11-C1	1.1	6.1	5.9
301272-3H10-A10	0.1	0.2	0.6
301272-3H11-A3	23.8	619.0	800.0
301272-6E07-D10	13.0	362.0	360.0
301272-6G10-D7	7.7	94.7	157.0
301272-7A10-D7	75.0	2630.0	4900.0
301272-7C05-G1	162.0	2000.0	1790.0
301272-7E05-F6	0.4	4.1	1.6
301272-7F11-A8	5.8	320.0	459.0
301272-7G09-E4	16.8	379.0	425.0
301272-7G10-E1	292.0	7090.0	11800.0
301272-7G11-F6	4.9	157.0	160.0
301272-7H05-D4	77.6	5520.0	7090.0
301272-7H07-C12	9.8	1200.0	473.0
Control (RN624)	1.25	1.4	1.5

[0081] The binding affinity of selected purified anti-NGF antibodies to mNGF and rNGF were also determined (Table 6).

Table 6

Antibody	NGF K_D (pM)	mNGF K_D (pM)	rNGF K_D (pM)
REGN472	0.41	0.61	3.96
REGN474	0.41	0.43	3.42
REGN475	0.18	0.36	0.93
REGN476	8.91	115	155
REGN477	7.98	133	164
Control (RN624)	1.25	1.4	1.51

Example 7. Inhibition of NGF Binding to Receptors TrkA/hFc and p75/hFc

[0082] To identify blocking antibodies, a receptor blocking assay was designed using a BIACORE™ 3000 instrument. Recombinant human TrkA-hFc and human p75-hFc proteins were amine-coupled to a CM5 chip to a density of about 5000 – 6000 RU. Human NGF (10 nM to 25 nM) was bound to the TrkA and p75 surface to determine maximal RU for NGF binding. The surface was then regenerated and 10 nM to 25 nM NGF was mixed with excess molar concentrations of the individual antibodies or soluble receptorbodies, and the solution was injected over the regenerated chip surface to determine the remaining free NGF binding signals. Table 7 shows the percentage free NGF bound to TrkA and p75 in the presence of antibody or receptorbody. The maximal RU binding of human NGF in the absence of antibody was given a relative value of 100%. As positive controls, RN624, TrkA-hFc and p75-hFc in solution were used and, as a negative binding control, IgG1 control (AVASTIN®; Genentech, CA) was used.

Table 7

Antibody	% Binding TrkA-hFc	% Binding p75-hFc
NGF alone	100	100
301272-1D07-B10	2	4
301272-1H07-G9	20	25
301272-1H08-G8	1	3
301272-3D08-C11	1	2
301272-3F12-D7	25	23
301272-3G11-C1	1	1
301272-3H10-A10	1	2
301272-3H11-A3	18	20
301272-6E07-D10	4	6
301272-6G10-D7	2	2
301272-7A10-D7	31	26
301272-7C05-G1	1	1
301272-7E05-F6	1	1
301272-7F11-A8	4	3
301272-7G09-E4	8	16
301272-7G10-E1	62	62
301272-7G11-F6	1	1
301272-7H05-D4	14	20
301272-7H07-C12	42	81
VAT 8C10-8	4	395
VAT 13F5-5	4	5

VAT 12A10-13	11	539
VAT 2C2-1	11	360
REGN472	4	7
REGN474	6	9
REGN475	6	10
REGN476	6	13
REGN477	9	13
Control mAb (RN624)	10	16
Control (TrkA-hFc)	10	15
Control (p75-hFc)	3	5
IgG1 Control	116	116

[0083] The ability of selected test antibodies, REGN472, REGN474, REGN475, REGN476 and REGN477, and control antibody RN624 to block human NGF binding to human TrkA and p75 receptors was also quantitatively measured with a competition sandwich ELISA, in which the presence of the antibody with a fixed concentration of NGF in solution prevented NGF from binding to TrkA-hFc or p75-hFc coated on a microtiter plate. The human NGF used in the assay was a recombinant protein produced in *E. coli* and the human TrkA-hFc and p75-hFc proteins were dimeric fusion proteins consisting of the extracellular domains of the respective receptors fused in-line with the Fc portion of human IgG1. Biotin-labeled NGF protein at a fixed concentration of 50 pM was titrated with various amounts of the antibody from 1.5 pM to 1.5 nM in solution for one hour at room temperature. The amount of unbound free biotin-NGF in the solution mixtures was then quantified by capturing the biotin-NGF on either hTrkA-hFc or hp75-hFc coated microtiter plates, followed by detection of plate bound biotinylated-NGF with Streptavidin-HRP. Specifically, the microtiter plates were prepared by coating the plates with 0.5 µg/ml hTrkA-hFc or 1 µg/ml hp75-hFc solution in PBS buffer overnight at 4°C, followed by blocking the plates with 0.5% BSA prior to use. To measure the unbound biotin-NGF, the pre-incubated antibody and biotin-NGF solutions were transferred to the receptor-coated plates followed by 1-hour incubation at room temperature. The plate-bound biotinylated-NGF was detected with Streptavidin-HRP and developed with a colorimetric TMB substrate, and OD_{450 nm} recorded. The dependence of the OD_{450 nm} values on REGN475 concentrations in the pre-binding solutions was analyzed using a sigmoidal dose-response model provided by PRISM™ (Graph Pad, CA). The predicted IC₅₀ value, which is defined as the antibody concentration required to block 50% of the binding of 50 pM biotinylated-NGF to the receptor coated plates, was used as an indicator of the potency of the antibody in blocking NGF binding to hTrkA-hFc or hp75-hFc. Table 8 shows IC₅₀ values of each antibody tested against hTrkA-hFc and hp75-hFc. Control mAb = RN624.

Table 8

	TrkA-hFc Blocking IC ₅₀ (pM)	p75-hFc Blocking IC ₅₀ (pM)
REGN472	12	12
REGN474	8.1	6.3
REGN475	20	22
REGN476	65	61
REGN477	65	62
Control (RN624)	48	72

Example 8. Inhibition of NT-3 Binding to Receptors TrkA-, TrkB-, TrkC- and p75-hFc

[0084] The binding of 20 nM human NT-3 to human TrkA-, TrkB-, TrkC- and p75-hFc surfaces, respectively, in the presence of 500 nM of REGN475, RN624 and AVASTIN® (IgG1 control), was also tested. Human TrkA-hFc (9300 RU), human TrkB-hFc(6000 RU), human TrkC-hFc (9100 RU) and human p75-hFc (7500 RU) were covalently coupled to BIACORE® CM5 chip surfaces by amine-coupling procedure. Twenty nM of human NT-3 was mixed with 500 nM of control (IgG1 control AVASTIN®), REGN475, RN624, hTrkA-hFc, TrkB-hFc, TrkC-hFc or p75-hFc in solution. The binding mixture was first incubated at room temperature to reach equilibrium (about 1 hr) and then was injected over the above TrkA-hFc, TrkB-hFc, TrkC-hFc and p75-hFc surfaces. The level of human NT-3 binding in each sample was measured. The binding RU from each sample mixture was normalized according to the RU value from the negative control sample (*i.e.*, 20 nM human NT-3 with 500 nM AVASTIN®) and presented as % binding to Trk surfaces (Table 9). REGN475 showed almost no interference with NT-3 binding to the receptors, while the remaining samples showed significant blocking of NT-3 binding to the receptors.

Table 9

Antibody	TrkA-hFc	TrkB-hFc	TrkC-hFc	p75-hFc
IgG1 Control	100	100	100	100
RN624	7	8	8	19
REGN475	90	99	101	103
TrkA-hFc	21	5	3	7
TrkB-hFc	6	0	0	0
TrkC-hFc	11	0	0	0
P75-hFc	14	2	2	4

Example 9. Neutralization of NGF Biological Activity *In Vitro*

[0085] The ability of NGF antibodies to block NGF-dependent and TrkA receptor-mediated cell growth activity was carried out using MG87 cells stably transfected with a plasmid encoding human

TrkA receptor. Briefly, the transfected cells were trypsinized and resuspended at approximately 2.5×10^5 cells per ml and plated at 5,000 cells per well in a 96-well tissue culture plate. The purified antibody proteins were serially diluted in defined medium plus 0.1% BSA and added to the plated cells at concentrations ranging from 0 to 500 nM. Human NGF was added to the wells to a final concentration of 373 pM. The response was measured after incubating the cells for 3 days at 37°C in a humidified 5% CO₂ incubator. Cell growth activity was measured with a CCK8 kit (Dojindo) and OD_{450nm} recorded. The dependency of the signals on the concentrations of antibody was analyzed and IC₅₀ values reported (Table 10, column 2).

[0086] The ability of NGF antibodies to block NGF signaling p75 and TrkA receptor-mediated activity was also measured *in vitro* using a rat adrenal medulla cell line, PC12, which express both receptors endogenously (Urdiales et al. 1998 J. Neuroscience 18(17):6767-6775). Briefly, PC12 cells were stably transfected with a reporter plasmid containing a serum response element (SRE) linked to a luciferase gene. The transfected cells were resuspended at approximately 2.5×10^5 cells per ml and plated at 50,000 cells per well in a 96-well tissue culture plate in Opti-MEM media overnight. The purified antibody proteins were serially diluted in medium (DMEM plus 0.1% BSA) and added to the plated cells at concentrations ranging from 0 to 100 nM. Human NGF was added to the wells to a final concentration of 12.5 pM. Luciferase activity was measured after incubating the cells for 6 hours at 37°C in a humidified 7.5% CO₂ incubator using BRIGHT GLOW™ luciferase assay system (Promega). IC₅₀ values were determined as described above, and reported in Table 10, column 3. Control mAb = RN624.

Table 10

Antibody	MG87 IC ₅₀ (nM)	PC12 IC ₅₀ (nM)
301272-1D07-B10	< 0.186	0.011
301272-1H07-G9	2.000	0.261
301272-1H08-G8	< 0.186	0.006
301272-3D08-C11	0.576	0.005
301272-3F12-D7	< 0.186	—
301272-3G11-C1	< 0.186	0.019
301272-3H10-A10	< 0.186	0.009
301272-3H11-A3	16.000	0.842
301272-6E07-D10	0.293	0.726
301272-6G10-D7	106.000	0.087
301272-7A10-D7	15.000	—
301272-7C05-G1	< 0.186	0.035
301272-7E05-F6	< 0.186	0.018
301272-7F11-A8	0.428	0.071

301272-7G09-E4	3.000	--
301272-7G10-E1	< 0.186	--
301272-7G11-F6	9.000	0.088
301272-7H05-D4	3.000	--
301272-7H07-C12	0.383	0.183
VAT2C2-1	532.000	--
VAT8C10-8	41.000	--
VAT12A10-13	41.000	--
VAT13F5-5	5.000	--
Control (RN624)	< 0.186	0.021

[0087] The ability of selected purified anti-NGF antibodies, REGN472, REGN474, and REGN475, and control mAb RN624 to block NGF signaling through p75 and TrkA receptor-mediated activity in a PC12 cell line was also evaluated with the luciferase assay described above (Table 11).

Table 11

Antibody	IC ₅₀ (pM)
REGN472	4.5
REGN474	6.6
REGN475	9.6
Control (RN624)	4.9

[0088] The ability of anti-NGF antibody, REGN475, and control antibody to block NT-3 signaling through p75 and TrkA receptor-mediated activity in PC12 cell line was evaluated with the luciferase assay described above, modified by replacing 12.5 pM NGF with 75 nM NT-3. Results showed that the control mAb RN624 blocked NT-3 signaling with an IC₅₀ of about 104.8 nM, while REGN475 did not affect NT-3 signaling under the current experimental conditions.

[0089] Further, a bioassay was developed to determine the ability of anti-NGF antibodies, REGN475 and RN624, to neutralize NT-3 mediated cellular function through TrkC *in vitro*. An engineered HEK293 cell line expressing TrkC was transfected with a SRE-luciferase reporter plasmid. NT-3 drives luciferase expression in a 6-hour assay. The ability of REGN475 and RN624 to block NT-3 signaling through TrkC receptor-mediated activity in this engineered cell line was evaluated with the luciferase assay. The engineered HEK293 cell line was seeded onto 96-well plates at 1 x10⁴ cells/well in serum-free media and incubated overnight at 37°C, 5% CO₂. REGN475 and RN624 at concentrations ranging from 1.6 μM to 28 pM were preincubated with 15 pM NT-3 for 1 hour and the mixture was added to the cells. The cells were then incubated at 37°C, 5% CO₂ for 6 hours. Luciferase activity was determined by adding an equal well volume of BRIGHT GLOW™ (Promega). The result showed that RN624 inhibited NT-3-mediated luciferase

activity with an IC₅₀ of ~ 150-200 nM in the presence of a constant concentration of 15 pM NGF, whereas REGN475 did not inhibit NT-3 mediated luciferase activity.

Example 10. Neutralization of NGF Biological Activity *In Vivo*

[0090] Complete Freund's Adjuvant (CFA) test of inflammatory pain. To determine if anti-NGF antibodies could relieve pain in a chronic peripheral inflammatory mouse model, complete Freund's adjuvant (CFA) was injected subcutaneously (s.c.) into the hind paw of C57BL/6 male mice, causing thermal hyperalgesia, which was measured using the Hargreaves' test (Torres et al. (2007) Pain 130:267-278). Control mice received the vehicle (*i.e.*, PBS) only. After acclimating the mice to the Hargreaves' apparatus (model 336, IITC Life Science) for 2-3 hours per day for 3 days, they were tested in the apparatus with an active intensity setting of 17%. A cut-off time of 25 sec was used to avoid tissue damage. For each mouse, 3 readings were obtained during a period of 30 min per day and the median latency was used for analysis. After obtaining a baseline reading in the Hargreaves' apparatus, test anti-NGF antibodies, 301272-7E05-F6 (REGN268) and 301272-7G09-E4 (REGN270), and humanized anti-NGF antibody (RN624) as a positive control, were injected s.c. at 10 mg/kg or 25 mg/kg, 1 hr prior to injecting a 50% solution of CFA (10 mg/20 µl) into the intraplantar hind paw. The Hargreaves' test was repeated daily for up to 4 days after CFA injection and % decrease from the baseline in paw withdrawal latency calculated (Tables 12 and 13, mean % change ± SEM). A significant decrease in thermal hyperalgesia was observed for at least one of the days examined for each of the antibodies tested, compared to control mice that received vehicle only (p<0.001-0.05). There was no statistical difference between the tested antibodies and the control antibody. Table 12: n=7 for each group; all groups 10 mg/kg. Table 13: vehicle: n=5; control RN624: n=5, 10 mg/kg; both REGN269: n=9).

Table 12

Time after CFA injection	Vehicle	Control (RN624)	REGN268	REGN270
Baseline	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
Day 1	-73.8 ± 1.8	-58.3 ± 5.5	-68.3 ± 3.0	-55.8 ± 9.2
Day 2	-67.9 ± 2.1	-30.9 ± 5.2	-44.7 ± 9.5	-36.6 ± 9.9
Day 3	-54.4 ± 2.8	-20.7 ± 6.3	-28.9 ± 11.3	-38.1 ± 5.6

Table 13

Time after CFA injection	Vehicle	Control (RN624)	REGN269 10 mg/kg	REGN269 25 mg/kg
Baseline	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
Day 1	-82.6 ± 1.6	-61.7 ± 9.7	-79.8 ± 1.8	-80.4 ± 2.2
Day 2	-76.7 ± 3.6	-33.1 ± 17.9	-57.0 ± 8.2	-54.0 ± 5.2

Day 3	-60.8 ± 5.5	-9.6 ± 15.4	-23.9 ± 12.4	-41.1 ± 8.9
Day 4	-40.3 ± 5.0	-0.4 ± 18.5	-25.3 ± 6.6	-16.9 ± 12.6

[0091] Post-operative incision pain model. A rodent model of post-operative pain in which a hind paw plantar incision causes increased sensitivity to touch, guarding behavior, and thermal hyperalgesia, was used to study the efficacy of anti-NGF antibody therapy. For the plantar incision surgery, C57BL/6 mice under isoflurane received an incision through skin, fascia and then isolating the underlying flexor muscle and bisecting vertically. After suture and recovery, the mice were tested for thermal hyperalgesia in the Hargreaves' test and for guarding behavior in the weight bearing test (model 600, IITC Life Science) for 5 days. A single s.c. injection of vehicle (n=7), mAb REGN268 (n=7), or control mAb RN624 (n=7), at 10 mg/kg, was administered 1 hr prior to the incision (Table 14, mean percent change from Hargreaves baseline ± SEM. Table 15 shows results of the weight bearing test (mean percent weight distribution on affected limb ± SEM) (n=7 for each group, control RN624 and REGN268 each 10 mg/kg). In both tests, the pre-treatment with the test antibody or the control antibody significantly reduced the post-operative pain compared to the control mice that received vehicle only (p<0.001-0.05).

Table 14

Time after surgery	Vehicle	Control (RN624)	REGN268
Baseline	0.00 ± 0.0	0.00 ± 0.0	0.00 ± 0.0
Day 1	-72.4 ± 4.4	-62.5 ± 10.6	-59.9 ± 8.9
Day 2	-72.7 ± 3.5	-55.2 ± 9.4	-34.4 ± 21.3
Day 3	-63.8 ± 7.4	-5.3 ± 12.1	-19.8 ± 18.8
Day 4	-52.1 ± 7.8	-6.4 ± 8.7	6.9 ± 4.4
Day 5	-32.7 ± 10.0	-5.3 ± 5.6	6.8 ± 7.8

Table 15

Time after surgery	Vehicle	Control (RN624)	REGN268
Day 0	49.7 ±0.9	49.0 ±0.5	50.3 ±0.7
Day 1	35.3 ±1.5	44.8 ±1.9	39.5 ±3.4
Day 2	34.3 ±1.9	42.7 ±1.8	40.7 ±2.0
Day 3	34.1 ±2.5	48.7 ±1.9	42.0 ±3.3
Day 4	42.2 ±0.8	47.2 ±1.2	44.8 ±1.0
Day 5	48.6 ±1.3	49.7 ±0.7	48.8 ±0.8

[0092] To study whether anti-NGF antibodies could relieve established pain in the post-operative incision pain model, REGN475 (25 mg/kg, n=7), RN624 (25 mg/kg, n=7), and IgG1 control antibody

(25 mg/kg, n=7) were intraperitoneally (i.p.) injected on day 1 post-surgery after performing the behavioral work. Thermal hyperalgesia was studied in the Hargreaves' test and mechanical allodynia was tested in the von Frey test. In this latter test, mice were tested after being acclimated for 2-3 hours for 4 days in an apparatus with a wire mesh floor. The test was performed by applying, in ascending order, a series of von Frey hairs through the wire mesh onto the plantar surface of the hind paw with the incision. A response was considered positive if the paw was raised from the platform in response to application of the filament. Starting from the thinnest hair, each von Frey filament was applied up to five times until a response was observed. The result from the Hargreaves' test (Table 16) showed that the REGN475 antibody treatment led to a significant reversal of the thermal hyperalgesia by 72 hours post-surgery ($p<0.001-0.01$). This return to baseline was not observed in the RN624 treated cohort of mice, which behaved similarly to the IgG control treated group. In the von Frey test (Paw Withdrawal Threshold) (g) (Table 17), both anti-NGF antibodies caused similar relief of mechanical allodynia ($p<0.001-0.05$) (IgG1 control = AVASTIN®, 25 mg/kg, n=7; RN624, 25 mg/kg, n=7; REGN475, 25 mg/kg, n=7).

Table 16

Time after anti-NGF treatment	IgG1 Control	RN624	REGN475
Baseline	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
Day 1	-66.5 ± 9.0	-74.7 ± 4.3	-72.6 ± 5.4
6 hr	-79.8 ± 3.8	-68.1 ± 5.2	-59.3 ± 9.6
23 hr	-77.6 ± 3.6	-40.5 ± 8.9	-37.0 ± 15.0
47 hr	-61.2 ± 6.6	-37.6 ± 7.2	-30.5 ± 10.8
72 hr	-57.0 ± 7.9	-47.2 ± 8.0	2.1 ± 17.3

Table 17

Time after anti-NGF Treatment	IgG1 Control	RN624	REGN475
Baseline	1.314 ± 0.137	1.314± 0.137	1.286± 0.074
Day 1	0.011 ± 0.002	0.010 ± 0.002	0.010 ± 0.002
5 hr	0.011 ± 0.002	0.083 ± 0.053	0.034 ± 0.009
22 hr	0.029 ± 0.004	0.610 ± 0.123	0.714 ± 0.074
45 hr	0.190 ± 0.135	0.909 ± 0.216	1.086 ± 0.184
70 hr	0.194 ± 0.034	1.143 ± 0.189	1.571 ± 0.437

[0093] On day 4, after the behavioral tests from post incision pain model was completed, the mice's sera were collected and analyzed for circulating levels of neurotrophin-3 (NT-3) using a sandwich ELISA. The limit of detection (~40 pg/ml) was defined as two standard deviations (2σ) above background with a minimum of five NT-3 standards to define the response to concentration curve.

NT-3 levels from mice treated with RN624 (mean $\pm$ std dev pg/ml, Table 18) showed a significant increase (172 ± 114 pg/ml, n=7) from those treated with either REGN475 (not detected =ND, n=7) or IgG control (AVASTIN®; ND, n=7).

Table 18

Group	Serum NT-3
RN624	172 ± 114
REGN475	ND
IgG1 control	ND

[0094] For comparison, naïve C57BL/6 mice under isoflurane were given one s.c. injection (50 mg/kg) of REGN475, RN624 or IgG1 control mAb (AVASTIN®) and their sera were analyzed at 1, 7 and 14 days post treatment for NT-3 levels using a sandwich ELISA. The limit of detection (~40 pg/ml) was defined as two standard deviations (2σ) above background with a minimum of five NT-3 standards to define the response to concentration curve. NT-3 levels (Table 19) in RN624 treated mice ($131\text{-}199$ pg/ml, n=6) were elevated compared to REGN475 (ND, n=6) or IgG control (ND, n=6), as observed with the post-operative incision pain model described above.

Table 19

Group	Serum NT-3
Day 1	
RN624	131 ± 41
REGN475	ND
IgG1 Control	ND
Day 7	
RN624	199 ± 15
REGN475	ND
IgG1 Control	ND
Day 14	
RN624	196 ± 35
REGN475	ND
IgG1 Control	ND

[0095] **Acute gout joint pain model.** A mouse model of joint pain caused by injection of monosodium urate (MSU) crystals into the ankle was used to study the efficacy of the antibodies of the invention to treat gout arthritic joint pain. Endotoxin-free MSU crystals (0.5 mg/20 μ l) were injected intra-articularly into the ankle of C57BL/6 mice and the mice were then tested for heel thermal pain in the Hargreaves' test for up to 3 days post-MSU crystals injection. The acclimation parameters and apparatus setting for the Hargreaves' test is as described above. Test mAb 7E05-

F6 (REGN268; n=7), 6E07-D10 (REGN263; n=7), or control humanized mAb (RN624; n=7), or vehicle (n=7) was s.c. injected at 10 mg/kg 1 hr prior to the MSU crystals ankle injection. As shown in Tables 20 and 21, the test antibodies significantly reduced the joint pain, compared to the control mice that received vehicle only (p<0.001-0.05).

Table 20

Time after MSU crystals ankle injection	Vehicle	Control (RN624)	REGN268	REGN263
Baseline	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
Day 1	-62.4 ± 3.1	-33.3 ± 5.2	-28.1 ± 7.8	-36.3 ± 3.8
Day 2	-44.2 ± 3.5	-4.5 ± 11.2	29 ± 19.3	16.8 ± 22.3
Day 3	-24.9 ± 7.9	-3.2 ± 12.0	12.1 ± 15.5	4.5 ± 15.5
Day 4	-11.6 ± 10.5	28.3 ± 18.7	19.9 ± 16.5	-9.0 ± 5.5

Table 21

Time after MSU crystals ankle injection	Vehicle	Control (RN624)	REGN268	REGN263
Baseline	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
Day 1	-62.6 ± 2.7	-36.0 ± 6.8	-46.7 ± 4.2	-53.9 ± 4.0
Day 2	-54.8 ± 2.7	-11.8 ± 9.8	-28.5 ± 8.4	-35.3 ± 8.5
Day 3	-31.8 ± 3.4	-5.3 ± 8.2	-12.6 ± 9.0	-28.5 ± 8.6

[0096] The ability of an anti-NGF antibody to relieve established pain in the acute gout model was further studied in mice injected with an IL-1 antagonist (IL-1 trap (rinolacept), Economides et al. (2003) Nature 9:47-52) or colchicine. A day after injecting the MSU crystals into the ankles, mice were injected with mIL-1 trap (35 mg/kg; n=7), colchicine (1 mg/kg; n=7), control mAb RN624 (10 mg/kg; n=7), or vehicle (n=7), and tested for thermal hyperalgesia as described above. Additionally, another cohort of mice (n=3) received co-treatment with both mIL-1 trap and the control RN624. Combination therapy of anti-NGF antibody and IL-1 antagonist significantly relieved the established thermal hyperalgesia compared to treatment with vehicle only (p<0.001-0.05), or either anti-NGF antibody alone (p<0.001) or IL-1 antagonist alone (p<0.001) at Day 2 post-treatment (Table 22).

Table 22

Time	Vehicle	mIL-1 Trap	Colchicine	Control (RN624)	mIL-1Trap + RN624
Baseline	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.1
Day 1 post MSU injection	-51.9 ± 3.0	-52.9 ± 2.6	-52.8 ± 2.1	-51.9 ± 2.4	-46.6 ± 4.3
7 hr post treatment	-54.8 ± 2.0	-50.6 ± 1.8	-33.1 ± 4.9	-53.2 ± 3.0	-43.3 ± 4.4
Day 1 post treatment	-46.8 ± 2.1	-31.9 ± 6.2	-23.1 ± 7.1	-32.0 ± 10.6	-3.7 ± 11.0

Day 2 post treatment	-37.3 ± 3.6	-9.1 ± 9.4	-23.0 ± 7.6	-27.6 ± 8.3	40.0 ± 29.1
Day 3 post treatment	-26.9 ± 4.4	-12.4 ± 10.4	-14.3 ± 9.8	-9.1 ± 10.9	21.9 ± 19.9

[0100] Neuropathic pain. The mouse Seltzer model of neuropathic pain (Malmberg et al. (1998) Pain 76:215-222) was used with C57BL/6 male mice, in which a partial nerve injury was produced by tying a tight ligature with a 7-0 silk suture around approximately 1/3 to 1/2 the diameter of the sciatic nerve of one single thigh per mouse. Post-surgery, the mice were allowed to recover for at least two days and then they were studied for several weeks post-surgery for thermal hyperalgesia in the Hargreaves' test. Controls were sham-operated mice in which the sciatic nerve was exposed and elevated but not tied. Following surgery, the mice were tested at day 4 and at day 7 post-surgery to confirm that the thermal hyperalgesia had developed. At day 7 post-surgery, the mice were injected s.c. with mAb REGN268 (100 mg/kg), IgG1 control (AVASTIN® 100 mg/kg), and with vehicle. REGN268 significantly relieved established thermal hyperalgesia in this nerve injury model (Table 23; p<0.05). This pain relief was not observed in the sham-operated mice. Results expressed as mean percent change from Hargreaves baseline ± SEM (sham-vehicle, n=3; sham-100 mg/kg IgG1 control (AVASTIN®), n=4; sham-100 mg/kg REGN268, n=5; Seltzer-vehicle, n=5; Seltzer-100 mg/kg IgG1 control (AVASTIN®), n=5; Seltzer- 100 mg/kg REGN268, n=8).

Table 23

Days after Surgery	Sham-Vehicle	Sham- IgG1 control	Sham- REGN268	Seltzer-Vehicle	Seltzer- IgG1 control	Seltzer- REGN268
0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
4	8.5 ± 3.9	-7.2 ± 3.7	12.0 ± 4.0	-42.5 ± 3.0	-46.9 ± 6.5	-46.4 ± 3.7
7	4.5 ± 1.3	8.7 ± 13.2	8.7 ± 7.7	-45.7 ± 1.5	-55.3 ± 6.4	-46.5 ± 2.7
8	10.3 ± 1.7	-9.4 ± 4.1	3.0 ± 5.1	-53.2 ± 3.2	-55.6 ± 4.3	-2.4 ± 6.8
11	5.0 ± 2.3	14.7 ± 11.4	1.5 ± 5.7	-61.5 ± 4.2	-57.3 ± 5.1	4.2 ± 11.2
13	15.4 ± 2.6	-6.9 ± 3.3	28.7 ± 13.8	-61.4 ± 3.8	-59.7 ± 6.5	1.2 ± 5.7
16	4.2 ± 4.0	2.3 ± 3.0	9.0 ± 1.4	-52.2 ± 5.3	-51.2 ± 4.0	2.1 ± 12.1
18	10.2 ± 7.8	0.2 ± 2.8	6.3 ± 4.8	-54.9 ± 4.4	-57.7 ± 4.6	2.2 ± 10.0
20	7.8 ± 6.0	3.6 ± 2.4	5.0 ± 4.5	-53.8 ± 4.5	-53.2 ± 4.9	-20.8 ± 8.1
24	7.6 ± 5.6	1.5 ± 2.9	11.1 ± 3.2	-56.4 ± 3.0	-54.9 ± 4.1	-26.4 ± 6.8
28	11.1 ± 6.0	0.7 ± 2.5	10.9 ± 5.0	-53.9 ± 2.1	-51.81 ± 4.1	-5.4 ± 15.0
31	11.7 ± 6.6	1.1 ± 2.3	5.1 ± 1.8	-49.6 ± 4.1	-49.7 ± 2.5	-23.3 ± 11.7

[0101] In the second experiment, in order to see whether anti-NGF treatment could relieve thermal hyperalgesia past day 7 post-surgery, anti-NGF REGN268 (100 mg/kg) was injected s.c. at days 7, 14, or 21 post-surgery. Significant pain relief was obtained at all 3 time points compared to IgG1

control (AVASTIN® 100 mg/kg; $p<0.05$) (Table 24, mean percent change from Hargreaves baseline $\pm$ SEM; 100 mg/kg IgG1 control, $n=6$; 100 mg/kg REGN268, $n=7$).

Table 24

Days After Surgery	Day 7		Day 14		Day 21	
	IgG1 control	REGN268	IgG1 control	REGN268	IgG1 control	REGN268
Baseline	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0
Day 5	-53.5 $\pm$ 5.9	-51.4 $\pm$ 5.6	-60.0 $\pm$ 4.8	-54.2 $\pm$ 5.2	-55.5 $\pm$ 5.0	-55.5 $\pm$ 6.0
Day 7	-55.4 $\pm$ 4.4	-50.0 $\pm$ 6.6	-54.4 $\pm$ 6.4	-47.9 $\pm$ 3.6	-47.2 $\pm$ 4.8	-40.7 $\pm$ 8.5
Day 8	-56.7 $\pm$ 3.8	17.3 $\pm$ 13.5	-55.3 $\pm$ 6.1	-47.2 $\pm$ 3.2	-47.9 $\pm$ 4.7	-41.2 $\pm$ 7.3
Day 10	-64.3 $\pm$ 2.6	-6.4 $\pm$ 7.7	-52.8 $\pm$ 7.2	-62.9 $\pm$ 5.2	-55.0 $\pm$ 6.7	-45.9 $\pm$ 6.9
Day 14	-66.9 $\pm$ 5.1	-4.9 $\pm$ 3.4	-62.1 $\pm$ 5.7	-59.7 $\pm$ 2.1	-63.8 $\pm$ 4.6	-61.2 $\pm$ 3.4
Day 15	-60.6 $\pm$ 4.0	-1.7 $\pm$ 10.5	-63.0 $\pm$ 5.8	-38.5 $\pm$ 7.3	-54.5 $\pm$ 5.0	-47.1 $\pm$ 4.4
Day 17	-58.9 $\pm$ 3.5	-0.8 $\pm$ 10.5	-58.6 $\pm$ 5.7	25.2 $\pm$ 17.0	-52.4 $\pm$ 5.3	-48.4 $\pm$ 4.5
Day 21	-54.1 $\pm$ 9.6	0.9 $\pm$ 9.9	-57.1 $\pm$ 4.4	2.1 $\pm$ 14.8	-55.8 $\pm$ 3.6	-48.1 $\pm$ 5.0
Day 22	-56.3 $\pm$ 4.9	-1.0 $\pm$ 10.0	-55.4 $\pm$ 5.1	-6.4 $\pm$ 7.1	-50.6 $\pm$ 5.3	-34.0 $\pm$ 6.4
Day 24	-55.6 $\pm$ 5.1	-1.0 $\pm$ 10.3	-49.5 $\pm$ 6.6	-2.1 $\pm$ 11.4	-44.7 $\pm$ 5.7	-3.2 $\pm$ 10.8
Day 28	-54.1 $\pm$ 3.5	-9.0 $\pm$ 9.6	-53.6 $\pm$ 5.4	-1.8 $\pm$ 8.5	-46.0 $\pm$ 7.6	13.9 $\pm$ 12.0
Day 32	-41.9 $\pm$ 8.3	-29.1 $\pm$ 7.1	-40.9 $\pm$ 13.1	-10.2 $\pm$ 8.7	-32.8 $\pm$ 4.8	8.0 $\pm$ 12.9
Day 35	-43.9 $\pm$ 6.8	-32.6 $\pm$ 7.4	-42.9 $\pm$ 10.3	-11.8 $\pm$ 7.9	-39.8 $\pm$ 4.5	12.2 $\pm$ 12.4
Day 39	-42.5 $\pm$ 6.9	-29.0 $\pm$ 7.9	-39.0 $\pm$ 11.4	-11.7 $\pm$ 6.7	-34.6 $\pm$ 10.0	12.3 $\pm$ 10.8
Day 42	-35.0 $\pm$ 6.6	-26.1 $\pm$ 7.6	-38.1 $\pm$ 12.5	-8.9 $\pm$ 8.6	-33.9 $\pm$ 9.9	13.5 $\pm$ 11.5

[0102] In the third experiment, the ability of another anti-NGF antibody REGN475 was tested in the Seltzer model. Following the Seltzer surgery, mice were tested at days 5 and 7 post-surgery to confirm that the thermal hyperalgesia had developed. Then, at day 7 post-surgery the mice were injected by s.c. or i.p. routes with REGN475 (50 mg/kg), control mAb RN624 (50 mg/kg) or IgG1 control (AVASTIN®) (50 mg/kg). Significant pain relief was observed with both anti-NGF antibodies in both cohorts of mice, either injected s.c. (Table 25) or i.p. (Table 26), while control IgG1 showed no effect ($p<0.001-0.05$) (Mean percent change from Hargreaves baseline $\pm$ SEM; 50 mg/kg IgG1 control, $n=7$; 50 mg/kg RN624, $n=7$; 50 mg/kg REGN475, $n=7$).

Table 25

Days after Surgery	IgG1 control	RN624	REGN475
Baseline	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0

5	-51.2 ±5.2	-53.5 ±6.3	-55.2 ±3.5
7	-47.6 ±3.9	-48.4 ±6.2	-50.9 ±4.3
8	-31.1 ±11.9	4.5 ±9.0	10.3 ±14.1
9	-36.7 ±14.6	-15.2 ±8.5	8.2 ±7.2
12	-47.2 ±5.5	-4.2 ±12.0	-20.1 ±4.3
15	-46.7 ±8.5	2.1 ±10.9	-14.1 ±6.1
19	-28.6 ±7.5	-11.5 ±12.1	3.0 ±10.9
22	-34.9 ±7.9	-5.7 ±9.5	-13.7 ±13.4

Table 26

Days after Surgery	IgG1 control	RN624	REGN475
Baseline	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
5	-55.5 ± 3.8	-56.6 ± 2.3	-58.7 ± 2.3
7	-61.6 ± 1.8	-62.3 ± 3.4	-61.7 ± 2.7
8	-59.3 ± 4.0	-3.3 ± 16.0	-8.2 ± 16.1
9	-51.0 ± 4.2	-18.4 ± 12.9	-7.9 ± 9.6
12	-46.5 ± 6.3	-7.0 ± 11.8	-0.1 ± 22.8
15	-43.3 ± 6.6	-16.2 ± 14.8	-10.8 ± 18.0

[0103] To determine the ability of antibodies to neutralize human NGF activities *in vivo*, transgenic mice were made of which the endogenous mouse NGF locus was replaced with the human NGF gene. These mice were used in a Seltzer neuropathic pain model to test REGN268 and control mAbs. Following the Seltzer surgery, these mice were tested at day 4 and at day 8 post-surgery to confirm that the thermal hyperalgesia had developed. Then, at day 8 post-surgery the mice were injected s.c. with 50 mg/kg mAb REGN268 (n=7), 50 mg/kg control RN624 (n=8), or 50 mg/kg IgG1 control (AVASTIN®) (n=6). The results (Table 27) showed that REGN268 was as efficacious as a humanized anti-NGF antibody (RN624) in relieving the neuropathic pain in the humanized NGF mice, whereas IgG1 control had no effect (p<0.05).

Table 27

Days after Surgery	IgG1 Control	RN624	REGN268
Baseline	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
8	-55.4 ± 5.7	-38.1 ± 6.4	-40.8 ± 6.9
10	-54.3 ± 8.0	-23.0 ± 7.7	-16.8 ± 5.4
12	-44.8 ± 7.9	-18.4 ± 8.4	-15.1 ± 10.1

14	-41.3 ± 7.0	5.0 ± 23.6	-6.7 ± 12.9
16	-42.5 ± 8.8	-12.7 ± 9.5	5.2 ± 16.3
20	-44.2 ± 8.9	-15.7 ± 13.0	-8.0 ± 13.7

Example 11. Effect of Anti-NGF on Animal Motor Function

[0104] In order to study whether anti-NGF treatment could alter motor function, motor coordination in the rotarod test in naive C57BL/6 male mice was assessed. Animals were first trained to stay on a rotarod (Columbus Instruments, 3.5 cm diameter, 9 cm wide) rotating at progressively higher speeds (maximum speed 10 rpm). Mice remained at 10 rpm in training until they could walk for 60 sec consecutively, or until they had spent a total of 2 min walking on the rotarod at 10 rpm each day for three consecutive days. After training, each mouse was placed on the rotarod at 10 rpm three times consecutively (with a brief break between trials), and the latency to fall off was recorded.

Animals were removed after 1 min, and assigned a score of 60 sec if they did not fall off. The median score of 3 trials for each mouse was used in analysis. After obtaining a baseline reading in the rotarod, mAbs REGN475, RN624, or IgG negative control was injected s.c. at 50 mg/kg or 100 mg/kg. The mice were then tested for up to 20 days post-antibody injection. Results (Table 28, expressed as latency to fall in sec) (mean ± sem) showed that the mice treated with RN624, but not REGN475, had significantly impaired motor coordination (p<0.001-0.05). Interestingly, it has been reported that NT-3 and TrkC knock-out mice displayed abnormal movements and postures and lost proprioception (Ernfors et al. (1994) Cell 77:503-512; and Klein et al. (1994) Nature 368:249-251). Besides the rotarod, Hargreaves' and von Frey tests on naïve mice injected with anti-NGF antibodies were also conducted. No statistically significant differences were observed for any group of mice in the Hargreaves' and von Frey tests during the 20 days post-antibody administration (n=6 for each group).

Table 28

Time after anti-NGF treatment	100mg/kg IgG1 control	50mg/kg RN624	100mg/kg RN624	50mg/kg REGN475	100mg/kg REGN475
Baseline	57.7 ±1.6	54.2 ±4.6	60.0 ±0.0	55.0 ±3.6	60.0 ±0.0
Day 1	59.2 ±0.7	43.2 ±3.7	32.8 ±2.2	58.0 ±1.3	58.4 ±1.5
Day 4	52.8 ±4.8	36.3 ±4.3	32.5 ±3.2	52.5 ±4.3	53.2 ±3.3
Day 7	57.7 ±1.8	47.2 ±3.7	37.5 ±5.2	58.0 ±1.3	60.0 ±0.0
Day 11	58.7 ±1.0	50.0 ±4.7	44.7±6.2	55.2 ±2.1	60.0 ±0.0
Day 15	57.8 ±1.6	56.7 ±2.6	36.0 ±1.7	55.2 ±2.2	57.7 ±1.6
Day 20	57.8±1.8	57.8 ±1.3	45.7 ±5.0	51.8 ±3.3	53.7 ±3.1

Example 12. Treatment of Patient Suffering from Post-Herpetic Neuralgia

[0105] A patient who has developed chronic pain at the site of a shingles rash is diagnosed with post-herpetic neuralgia. The patient is treated by administration of therapeutically-effective amount of a pharmaceutically acceptable composition comprising an anti-NGF mAb of the invention. Administration may be by subcutaneous or intravenous injection, at the anti-NGF antibody concentrations of, preferably, between 0.1 to 10 mg/kg body weight. Frequency of treatment may be every 1 -12 weeks, or as needed. Within several days after administration of the anti-NGF antibody composition, the patient's pain is substantially alleviated. Repeated administration of the anti-NGF mAb composition maintains this pain relief.

Example 13. Treatment of Patient Suffering from Osteoarthritis Pain

[0106] A patient suffering from moderate to severe pain caused by osteoarthritis in any joint is treated by administering the therapeutically-effective amount of a pharmaceutically acceptable composition comprising an anti-NGF mAb of the invention. The composition can be administered intravenously at the concentrations of the anti-NGF antibody between 10 µg/kg body weight to 10 mg/kg body weight. Frequency of treatment may be every 1-12 weeks, or as needed. Within several days of the administration of the anti-NGF antibody composition, the patient's pain is substantially alleviated and regain mobility of the affected joint. The treatment can be repeated as long as necessary.

We claim:

1. A human antibody or antigen-binding fragment of an antibody that specifically binds human nerve growth factor (NGF) with K_D of 5 pM or less, as measured by surface plasmon resonance, wherein the antibody or fragment thereof binds human NGF with a K_D of about 2 to about 10-fold higher than the antibody or fragment binds rat and mouse NGF.
2. A human antibody or antigen-binding fragment according to claim 1, wherein the antibody or antibody fragment comprises a heavy chain complementary determining region 3 (HCDR3) and a light chain CDR3 (LCDR3), wherein the HCDR3 and LCDR3 comprise amino acid sequences that have at least 90% sequence identity to the amino acid sequence set forth in SEQ ID NO:90 and 98, respectively.
3. The human antibody or antigen-binding fragment according to claim 2, further comprising a HCDR1, HCDR2, LCDR1 and LCDR2, wherein the HCDR1 is SEQ ID NO:86, HCDR2 is SEQ ID NO:88, LCDR1 is SEQ ID NO:94 and LCDR2 is SEQ ID NO:96.
4. A human antibody or antigen-binding fragment of an antibody that specifically binds human nerve growth factor (NGF) with K_D of 5 pM or less, wherein the antibody or antigen-binding fragment thereof comprises a heavy chain variable region (HCVR) and a light chain variable region (LCVR), wherein the HCVR and LCVR are amino acid sequences comprising at least 90% sequence identity to the amino acid sequences set forth in SEQ ID NO:108 and 110, or SEQ ID NO:100 and 102.
5. A human antibody or antigen-binding fragment of an antibody that specifically binds human NGF with K_D of 5 pM, comprising HCDR3 and LCDR3,
 wherein HCDR3 comprises an amino acid sequence of the formula $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8 - X^9 - X^{10} - X^{11} - X^{12} - X^{13} - X^{14} - X^{15} - X^{16} - X^{17} - X^{18}$ (SEQ ID NO:537) wherein X^1 is Ala or Ser, X^2 is Thr or Lys, X^3 is Glu or Ile, X^4 is Phe or Gly, X^5 is Val or Gly, X^6 is Val or Trp, X^7 is Val or Phe, X^8 is Thr or Gly, X^9 is Asn or Lys, X^{10} is Phe or Leu, X^{11} is Asp or Phe, X^{12} is Asn or Ser, X^{13} is Ser or absent, X^{14} is Tyr or absent, X^{15} is Gly or absent, X^{16} is Met or absent, X^{17} is Asp or absent, and X^{18} is Val or absent; and
 LCDR3 comprises an amino acid sequence of the formula $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8 - X^9$ (SEQ ID NO:540) wherein X^1 is Gln, X^2 is Gln, X^3 is Tyr, X^4 is Asn, X^5 is Arg or Asn, X^6 is Tyr or Trp, X^7 is Pro, X^8 is Tyr or Trp, and X^9 is Thr.
6. A human antibody or antibody fragment according to claim 5, further comprising HCDR1, HCDR2, LCDR1 and LCDR2, wherein

HCDR1 comprises an amino acid sequence of the formula $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8$ (SEQ ID NO:535), wherein X^1 is Gly, X^2 is Phe, X^3 is Thr or Asn, X^4 is Phe or Leu, X^5 is Thr or Asp, X^6 is Asp or Glu, X^7 is Tyr or Leu, and X^8 is Ser or Ala;

HCDR2 comprises an amino acid sequence of the formula $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8$ (SEQ ID NO:536), wherein X^1 is Ile or Phe, X^2 is Asp or Ser, X^3 is Pro or Trp, X^4 is Glu or Asn, X^5 is Asp or Ser, X^6 is Gly, X^7 is Thr, Glu or Ser, X^8 is Thr or Ile;

LCDR1 comprises an amino acid sequence of the formula $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6$ (SEQ ID NO:538) wherein X^1 is Gln or Arg, X^2 is Ala, Ser or Thr, X^3 is Val or Ile, X^4 is Arg or Thr, X^5 is Asn, Phe or Tyr, and X^6 is Asp or Asn; and

LCDR2 comprises an amino acid sequence of the formula $X^1 - X^2 - X^3$ (SEQ ID NO:539) wherein X^1 is Gly or Ala, X^2 is Ala, and X^3 is Ser or Phe.

7. A nucleic acid molecule encoding the human antibody or antigen-binding fragment of an according to any one of claims 1 to 6.
8. An expression vector comprising the nucleic acid molecule according to claim 7.
9. A method of producing an anti-human NGF antibody or antigen-binding fragment of an antibody comprising the steps of introducing the expression vector of claim 8 into an isolated host cell, growing the cell under conditions permitting production of the antibody or antibody fragment, and recovering the antibody or antibody fragment so produced.
10. A method according to claim 8, wherein the host cell is an *E. coli* cell, a CHO cell, or a COS cell.
11. A pharmaceutical composition comprising an antibody or antigen-binding fragment of an antibody according to any one of claims 1 to 6 and a pharmaceutically acceptable carrier.
12. A pharmaceutical composition according to claim 11 further comprising a further therapeutic agent selected from an interleukin-1 (IL-1) inhibitor, an antiepileptic drug, a cytokine antagonist, and another neurotrophin.
13. An antibody or antigen-binding fragment of an antibody according to any one of claims 1 to 6 for use to attenuate or inhibit a NGF-mediated disease or condition in a human.
14. An antibody or antigen-binding fragment of an antibody according to claim 11 for use in combination with a further therapeutic agent selected from an interleukin-1 (IL-1) inhibitor, an

antiepileptic drug, a cytokine antagonist, and another neurotrophin.

15. An antibody or antigen-binding fragment of an antibody according to claim 13 or 14, wherein the NGF-mediated condition or disease is inhibited without significant impairment of motor coordination.

16. An antibody or antigen-binding fragment of an antibody according to any one of claims 12 to 15, wherein the NGF-mediated condition or disease is selected from inflammatory pain, post-operative incision pain, neuropathic pain, fracture pain, gout joint pain, post-herpetic neuralgia, pain resulting from burns, cancer pain, osteoarthritis or rheumatoid arthritis pain, sciatica, pain associated with sickle cell crises, or post-herpetic neuralgia.

17. Use of an antibody or antigen-binding fragment of an antibody according to any one of claim 1 to 6 in the manufacture of a medicament for use to attenuate or inhibit an NGF-mediated disease or condition in a human.

18. Use according to claim 17, wherein the NGF-mediated condition or disease is inhibited without significant impairment of motor coordination.

19. Use according to claim 17, wherein the NGF-mediated condition or disease is selected from inflammatory pain, post-operative incision pain, neuropathic pain, fracture pain, gout joint pain, post-herpetic neuralgia, pain resulting from burns, cancer pain, osteoarthritis or rheumatoid arthritis pain, sciatica, pain associated with sickle cell crises, or post-herpetic neuralgia.

20. Use according to any one of claims 17 to 19 in the manufacture of a medicament for use in combination with a further therapeutic agent selected from an interleukin-1 (IL-1) inhibitor, an antiepileptic drug, a cytokine antagonist, and another neurotrophin.

21. A method of treating an NGF-related condition or disease which is inhibited, ameliorated, or reduced by inhibition of NGF, comprising administering a first and a second therapeutic agent to a human subject in need thereof, wherein the first therapeutic agent is an antibody or antigen-binding fragment of an antibody which specifically binds human nerve growth factor (NGF) with K_D of 5 pM as measured by surface plasmon resonance, wherein the antibody or fragment thereof binds human NGF with a K_D of about 2 to about 10-fold higher than the antibody or fragment binds rat and mouse NGF.

22. A method according to claim 21, wherein said antibody or antigen-binding fragment is an antibody or antigen-binding fragment of any one of claims 1 to 5.

BS.

23. A method according to claim 21 or 22, wherein the second therapeutic agent is an interleukin-1 (IL-1) inhibitor, an antiepileptic drug, a cytokine antagonist, or another neurotrophin.
24. A method according to any one of claims 21 to 23, wherein the NGF-mediated condition or disease is inhibited without significant impairment of motor coordination.
25. A method according to any one of claims 21 to 24, wherein the NGF-mediated condition or disease is selected from inflammatory pain, post-operative incision pain, neuropathic pain, fracture pain, gout joint pain, post-herpetic neuralgia, pain resulting from burns, cancer pain, osteoarthritis or rheumatoid arthritis pain, sciatica, pain associated with sickle cell crises, or post-herpetic neuralgia.

SB

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 3

caggtgcagc tacagcagtg gggcgagga ctattgaagc cttcgagac cctgtccctc 60
acctgcgctg tctatggtgg atccttcagt gattactact ggagctggat ccgccagccc 120
cccgggaagg ggctggagtg gattggagaa atcaatcata ctggaagcac caattacaac 180
ccgtccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt cccagaacca cttctccctg 240
aagttgaggt ctgtgaccgc cgcggacacg gctctgtatt actgtgagag agaggaggtc 300
atctggttcg actcctgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctcctcag 349

<210> 4

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 4

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

<210> 5

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 5

ggtggatcct tcagtgatta ctac

24

<210> 6

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 6

Gly Gly Ser Phe Ser Asp Tyr Tyr
1 5

<210> 7

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 7

atcaatcata ctggaagcac c

21

<210> 8

<211> 7

54

6060A-WO_SeqList

SEQUENCE LISTING

<110> Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
<120> High Affinity Human Antibodies to Human Nerve Growth Factor
<130> 6060A-WO
<140> To be assigned
<141> 2008-08-08

<150> 60/964,224
<151> 2007-08-10

<150> 60/994,526
<151> 2007-09-20

<150> 61/062,860
<151> 2008-01-28

<150> 61/079,259
<151> 2008-07-09

<160> 543

<170> FastSEQ for windows Version 4.0

<210> 1
<211> 847
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1
agcgtccgga cccaataaca gttttaccaa gggagcagct ttctatcctg gccacactga 60
ggtgcatagc gtaatgtcca tgttgttcta cactctgac acagcttttc tgatcggcat 120
acaggcggaa ccacactcag agagcaatgt ccctgcagga cacacccatcc cccaagccca 180
ctggactaaa cttcagcatt ccccttgacac tgcccttcgc agagcccgcga gcgccccggc 240
agcggcgata gctgcacgcg tggcggggca gaccgcgaac attactgtgg accccaggct 300
gtttaaaaag cggcgactcc gttcaccccg tgtgctgttt agcaccacagc ctccccgtga 360
agctgcagac actcaggatc tggacttcga ggtcgggtgg gctgccccct tcaacaggac 420
tcacaggagc aagcgggtcat catcccatcc catcttcac aggggcgaat tctcgggtgtg 480
tgacagtgtc agcgtgtggg ttggggataa gaccaccgcc acagacatca agggcaagga 540
ggtgatgggtg ttgggagagg tgagcattaa caacagtgtt ttcaaacagt acttttttga 600
gaccaagtgc cgggacccaa atcccgttga cagcgggtgc cggggcattg actcaaagca 660
ctggaactca tattgtacca cgactcacac ctttgtcaag gcgctgacca tggatggcaa 720
gcaggctgcc tggcgggttta tccggataga tacggcctgt atgtgtgtgc tcagcaggaa 780
ggctgtgaga agagcctgac ctgccgacac gctccctccc cctgccccct ctacactctc 840
ctgggcc 847

<210> 2
<211> 115
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 2
Ser Ser Ser His Pro Ile Phe His Arg Gly Glu Phe Ser Val Val Ser
1 5 10 15
Val Trp Val Gly Asp Lys Thr Thr Ala Thr Asp Ile Lys Gly Lys Glu
20 25 30
Val Met Val Leu Gly Glu Val Asn Ile Asn Asn Ser Val Phe Lys Gln
35 40 45
Tyr Phe Phe Glu Thr Lys Cys Arg Asp Pro Asn Pro Val Asp Ser Gly
50 55 60
Cys Arg Gly Ile Asp Ser Lys His Trp Asn Ser Tyr Cys Thr Thr Thr
65 70 75 80
His Thr Phe Ala Leu Thr Met Asp Gly Lys Gln Ala Ala Trp Arg Phe
85 90 95
Ile Arg Ile Asp Thr Ala Cys Val Cys Val Leu Ser Arg Lys Ala Val
100 105 110
Arg Arg Ala
115

<210> 3
<211> 349
<212> DNA

Σ 8.

6060A-WO_SeqList

<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 8
Ile Asn His Thr Gly Ser Thr
1 5

<210> 9
<211> 30
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 9
gcgagagagg aggtcatctg gttcgactcc 30

<210> 10
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 10
Ala Arg Glu Glu Val Ile Trp Phe Asp Ser
1 5 10

<210> 11
<211> 325
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 11
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagt aatagccact tagcctggta ccagcagcaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat agtgcattca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtggt gtctggggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgtt ttactgtcag cagtatggaa gttcactgta cactttcggc 300
caggggacca aactggagat caaac 325

<210> 12
<211> 108
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 12
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Ser
20 25 30
His Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Gln Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Ser Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Leu
85 90 95
Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 13

6060A-WO_SeqList

<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 13
cagagtgtta gtaatagcca c

21

<210> 14
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 14
Gln Ser Val Ser Asn Ser His
1 5

<210> 15
<211> 9
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 15
agtgcattcc

9

<210> 16
<211> 3
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 16
Ser Ala Ser
1

<210> 17
<211> 27
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 17
cagcagtatg gaagttcact gtacact

27

<210> 18
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 18
Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Leu Tyr Thr
1 5

<210> 19
<211> 367
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>

6060A-WO_SeqList

<223> Synthetic

<400> 19
gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc cggggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctacgaca tacactgggt ccgccaagct 120
acaggaaaag gtctggagtg ggtctcagct atcgggtgctg ctgggtgacac atactattca 180
ggctccgtga agggccgatt caccatctcc agagaaaatg ccaagaactc cttgtatctt 240
gaaatgaata aattgagagc cggggacacg gctgtgtatt actgtgcaag agaggggaacc 300
ggaactacga actactatta tggatatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360
tcctcag 367

<210> 20

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

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

<210> 21

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 21
ggattcacct tcagtagcta cgac 24

<210> 22

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 22
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Asp
1 5

<210> 23

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 23
atcgggtgctg ctgggtgacac a 21

<210> 24

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

61

6060A-WO_SeqList

```

<220>
<223> Synthetic

<400> 24
Ile Gly Ala Ala Gly Asp Thr
1          5

<210> 25
<211> 48
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 25
gcaagagagg gaaccggaac tacgaactac tattatggta tggacgtc
48

<210> 26
<211> 16
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 26
Ala Arg Glu Gly Thr Gly Thr Thr Asn Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1          5          10          15

<210> 27
<211> 322
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 27
gaaattgtat tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagggttagc aggcacttag cctggtagca gcagaactct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatagt gcatccagca gggccactgg catcccagac 180
aggttcagtg gcaggggggtc tgggacagac ttactctca ccatcagcag actggagcct 240
gaggaatttg cagtgtatta ctgtcagcag tatagtagct caccgatcac cttcggccaa 300
gggacacgac tggagattaa tc
322

<210> 28
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 28
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1          5          10          15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Arg His
20          25          30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Asn Ser Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35          40          45
Tyr Ser Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly
50          55          60
Arg Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro
65          70          75          80
Glu Glu Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Ser Pro Ile
85          90          95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Asn
100          105

<210> 29
<211> 18
<212> DNA

```

62

<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 29
cagagtgtta gcaggcac 18

<210> 30
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 30
Gln Ser Val Ser Arg His
1 5

<210> 31
<211> 9
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 31
agtgcattcc 9

<210> 32
<211> 3
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 32
Ser Ala Ser
1

<210> 33
<211> 27
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 33
cagcagtata gtagctcacc gatcacc 27

<210> 34
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 34
Gln Gln Tyr Ser Ser Ser Pro Ile Thr
1 5

<210> 35
<211> 367
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

6060A-WO_SeqList

<400> 35
gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctcgggatt cacccttcaga gcctacgaca tgcactgggt ccgccaaca 120
gcaggaaaag gtctggagtg ggtctcagct attggttctg ctgggtgacac atactattca 180
ggctccgtga agggccgatt caccatctcc agagaaaatg ccaagaagtc cttgtatctt 240
caaataaata gcctgagagc cggggacacg gctgtgtatt tttgtgcaag agaggcaact 300
ggaactacga actactacta cggatatggac gtctgggggcc aaggggaccac ggtcaccgtc 360
tcctccg 367

<210> 36
<211> 122
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 36
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ala Tyr
20 25 30
Asp Met His Trp Val Arg Gln Thr Ala Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ala Ile Gly Ser Ala Gly Asp Thr Tyr Tyr Ser Gly Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Ala Lys Lys Ser Leu Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
85 90 95
Arg Glu Ala Thr Gly Thr Thr Asn Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 37
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 37
ggattcacct tcagagccta cgac 24

<210> 38
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 38
Gly Phe Thr Phe Arg Ala Tyr Asp
1 5

<210> 39
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 39
attggttctg ctgggtgacac a 21

<210> 40
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>

6060A-WO_SeqList

<223> Synthetic

<400> 40

Ile Gly Ser Ala Gly Asp Thr
1 5

<210> 41

<211> 48

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 41

gcaagagagg caactggaac tacgaactac tactacggta tggacgtc 48

<210> 42

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 42

Ala Arg Glu Ala Thr Gly Thr Thr Asn Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 43

<211> 325

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 43

gaaaatgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagaggcacc 60
ctctcctgca gggccagtca gaatattagc ggcaggtcct tagcctggta ccaccagaaa 120
cctggccaga ctcccaaact cctcatcttt ggtgcgtcca ggagggccac tggcatcca 180
gacaggttca gtggcagcgg gtctggaaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgtg ttactgtcag caatatggta gctcaccgat caccttcggc 300
caagggacac gactggagat taaac 325

<210> 44

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 44

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

<210> 45

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

65

6060A-WO_SeqList

<220>

<223> Synthetic

<400> 45

cagaatatta gcggcaggtc c

21

<210> 46

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 46

Gln Asn Ile Ser Gly Arg Ser
1 5

<210> 47

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 47

ggtgcgtcc

9

<210> 48

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 48

Gly Ala Ser
1

<210> 49

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 49

cagcaatatg gtagctcacc gatcacc

27

<210> 50

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 50

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Ile Thr
1 5

<210> 51

<211> 367

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 51

gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttgatacagc ctgggggggtc cctgagactc 60

6060A-wo_SeqList

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt aacttcgaca tgcactgggt ccgccaagct 120
acaggaaaag gtctggagtg ggtcgcagct attggttctg ctggtgacac atactatccg 180
gactccgtga ggggccgatt caccatctcc agagaaaatg ccaagaactc cttgtttctt 240
caaatgaaca gcctacgaga cggggacacg gctgtgtatt attgtgcaag agaggggaact 300
ggaactacga actattacta cggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360
tcgtcag 367

<210> 52
<211> 122
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 52
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Ile Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Phe
20 25 30
Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Ala Ile Gly Ser Ala Gly Asp Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Arg
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Ala Lys Asn Ser Leu Phe Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Asp Gly Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Glu Gly Thr Gly Thr Thr Asn Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 53
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 53
ggattcacct tcagtaactt cgac 24

<210> 54
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 54
Gly Phe Thr Phe Ser Asn Phe Asp
1 5

<210> 55
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 55
attggttctg ctggtgacac a 21

<210> 56
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

6-1

6060A-WO_SeqList

<400> 56
Ile Gly Ser Ala Gly Asp Thr
1 5

<210> 57
<211> 48
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 57
gcaagagagg gaactggaac tacgaactat tactacggta tggacgtc 48

<210> 58
<211> 16
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 58
Ala Arg Glu Gly Thr Gly Thr Thr Asn Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 59
<211> 322
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 59
gaaattatgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agtcacttag cctgggtacca gcagacctct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggg gcttccagca ggaccactgg catcccagac 180
aggttcagtg gcagtggggtc tgggacagac ttactctca ccatcagtag actggagcct 240
gaagattttg cagtgtatta ctgtcaacat tatagtaagt caccgatcac cttcggccaa 300
gggacacgac tggagattaa tc 322

<210> 60
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

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

<210> 61
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

68

6060A-WO_SeqList

<400> 61
cagagtgtta gcagtcac 18

<210> 62
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 62
Gln Ser Val Ser Ser His
1 5

<210> 63
<211> 9
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 63
ggtgcttcc 9

<210> 64
<211> 3
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 64
Gly Ala Ser
1

<210> 65
<211> 27
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 65
caacattata gtaagtcacc gatcacc 27

<210> 66
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 66
Gln His Tyr Ser Lys Ser Pro Ile Thr
1 5

<210> 67
<211> 367
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 67
gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggaacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgtag cctctggatt caccttcagt aactacgaca tgcactgggt ccgccaagcc 120
acaggaaaag gtctggagtg ggtctcagct attggtgctg ctggtgacac atactattca 180

6060A-WO_SeqList

ggctccgtga agggccgatt caccatcgcc agagaaaatg gcaagaactc cctgtatctt 240
 caaatgaatg gcctgagagc cggggacacg gctgtgtatt actgtgcaag agaggggaact 300
 ggaactacga actactacta cggatatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360
 tcctctg 367

<210> 68
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 68
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Glu Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ala Ile Gly Ala Ala Gly Asp Thr Tyr Tyr Ser Gly Ser Val Lys
 50 55 60
 Gly Arg Phe Thr Ile Ala Arg Glu Asn Gly Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
 65 70 75 80
 Gln Met Asn Gly Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 Arg Glu Gly Thr Gly Thr Thr Asn Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 69
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 69
 ggattcacct tcagtaacta cgac 24

<210> 70
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 70
 Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Asp
 1 5

<210> 71
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 71
 attggtgctg ctggtgacac a 21

<210> 72
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 72
 Ile Gly Ala Ala Gly Asp Thr

1 5

<210> 73
<211> 48
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 73
gcaagagagg gaactggaac tacgaactac tactacgcta tggacgtc 48

<210> 74
<211> 16
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 74
Ala Arg Glu Gly Thr Gly Thr Thr Asn Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 75
<211> 322
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 75
gaaattgtgt tgacgcagtc tccagacacc ctgtcgttgt ctctagggga gagagccatc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agctacttag cctggtacca gcagacctct 120
ggccaggctc ccaggctcct catcttttgt gcgccagca gggccactgg catcccagac 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcaacag actggaacct 240
ggagattttg cagtgtatta ctgtcagcag tatgctagtt caccgatcac cttcggccaa 300
gggacacgac tggatattaa tc 322

<210> 76
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 76
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Thr Leu Ser Leu Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Ile Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Thr Ser Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Phe Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Arg Leu Glu Pro
65 70 75 80
Gly Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ala Ser Ser Pro Ile
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Asp Ile Asn
100 105

<210> 77
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 77

71

cagagtgtta gcagctac

18

<210> 78
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 78
Gln Ser Val Ser Ser Tyr
1 5

<210> 79
<211> 9
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 79
ggtgcgtcc

9

<210> 80
<211> 3
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 80
Gly Ala Ser
1

<210> 81
<211> 27
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 81
cagcagtatg ctagttcacc gatcacc

27

<210> 82
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 82
Gln Gln Tyr Ala Ser Ser Pro Ile Thr
1 5

<210> 83
<211> 357
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 83
caggtgcagc tgggtacagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggctc 60
tcctgcaagg tticccgatt caccctcact gaattatcca ttactgggt gcgacaggct 120
cctggaaaag ggcttgagt gatgggagg tttgactctg aagatgggtg aacaatctac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accgaggaca catctacaga cacagcctac 240
atggagctga ccagcctgag atcgggaagac acggccgtgt attactgttc aacgattttt 300

12

6060A-WO_SeqList

ggagtgggta ccaactttga caactggggc caggggaaccc tggtcaccgt ctcctca 357

<210> 84
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 84
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Phe Thr Leu Thr Glu Leu
20 25 30
Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Gly Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Glu Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Thr Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ser Thr Ile Phe Gly Val Val Thr Asn Phe Asp Asn Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 85
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 85
ggattcaccc tcactgaatt atcc 24

<210> 86
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 86
Gly Phe Thr Leu Thr Glu Leu Ser
1 5

<210> 87
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 87
tttgatcctg aagatgggtga aaca 24

<210> 88
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 88
Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr
1 5

43

6060A-WO_SeqList

<210> 89
 <211> 36
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 89
 tcaacgattt ttggagtggg taccaacttt gacaac 36

<210> 90
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 90
 Ser Thr Ile Phe Gly Val Val Thr Asn Phe Asp Asn
 1 5 10

<210> 91
 <211> 324
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 91
 gacatccgga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgcaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc gggcaagtca ggccattaga aatgatitag gctggatatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcattcaatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 agattcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagtag cctgcagcct 240
 gaagatcttg caagttatta ctgtcaacag tataatagat acccgtaggac gttcggccaa 300
 gggaccaagc tggagatcaa acga 324

<210> 92
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 92
 Asp Ile Arg Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Ala Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ala Ile Arg Asn Asp
 20 25 30
 Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ala Ala Phe Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Leu Ala Ser Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Arg Tyr Pro Trp
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 93
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 93
 caggccatta gaaatgat 18

<210> 94

6060A-WO_SeqList

<211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 94
 Gln Ala Ile Arg Asn Asp
 1 5

<210> 95
 <211> 9
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 95
 gctgcattc 9

<210> 96
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 96
 Ala Ala Phe
 1

<210> 97
 <211> 27
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 97
 caacagtata atagataccc gtggacg 27

<210> 98
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 98
 Gln Gln Tyr Asn Arg Tyr Pro Trp Thr
 1 5

<210> 99
 <211> 357
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 99
 caggtgcagc tgggtgcagtc cggcgccgag gtgaagaagc ccggcgcctc cgtgaaggtg 60
 tcctgcaagg tgtccggctt caccctgacc gagctgtcca tgcactgggt gcggcaggcc 120
 cccggcaagg gcctggagtg gatgggcggc ttcgaccccg aggacggcga gaccatctac 180
 gcccagaagt tccagggccg ggtgaccatg accgaggaca cctccaccga caccgcctac 240
 atggagctgt cctccctgcg gtccgaggac accgccgtgt actactgctc caccatcttc 300
 ggcgtggtga ccaacttcga caactggggc cagggcaccc tggtgaccgt gtcctcc 357

<210> 100

75.

6060A-WO_SeqList

<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

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

<210> 101
<211> 324
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 101
gacatccaga tgacccagtc cccctcctcc ctgtccgcct ccgtgggcca ccgggtgacc 60
atcacctgcc gggcctccca ggccatccgg aacgacctgg gctggtacca gcagaagccc 120
ggcaaggccc ccaagcggct gatctacgcc gccttcaacc tgcagtccgg cgtgccctcc 180
cggttctccg gctccggctc cggcaccgag ttcaccctga ccatctcctc cctgcagccc 240
gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacaaccggg acccctggac cttcggccag 300
ggcaccaagg tggagatcaa gcgg 324

<210> 102
<211> 108
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 102
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ala Ile Arg Asn Asp
20 25 30
Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Phe Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Arg Tyr Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 103
<211> 357
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 103
caggtgcagc tgggtgcagtc cggcgccgag gtgaagaagc ccggcgccctc cgtgaagggtg 60

76.

6060A-WO_SeqList

```
tcctgcaagg tgtccggctt caccctgacc gagctgtcca tgcactgggt gcggcaggcc 120
cccggcaagg gcctggagtg gatgggcggc ttcgaccccg aggacggcga gaccatctac 180
gccagaagt tccagggccg ggtgaccatg accgaggaca cctccaccga caccgcctac 240
atggagctgt cctccctgcg gtccgaggac accgccgtgt actactgctc caccatcttc 300
ggcgtggtga ccaacttcga caactggggc cagggcaccc tggtgaccgt gtcctcc 357
```

<210> 104
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

```
<400> 104
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1          5          10          15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Phe Thr Leu Thr Glu Leu
 20          25          30
Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
 35          40          45
Gly Gly Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
 50          55          60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Glu Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
 65          70          75          80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85          90          95
Ser Thr Ile Phe Gly Val Val Thr Asn Phe Asp Asn Trp Gly Gln Gly
100          105          110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115
```

<210> 105
<211> 324
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

```
<400> 105
gacatccaga tgacccagtc cccctcctcc ctgtccgcct ccgtgggcga ccgggtgacc 60
atcacctgcc gggcctccca ggccatccgg aacgacctgg gctggtacca gcagaagccc 120
ggcaaggccc ccaagcggct gatctacgcc gccttctccc tgcagtccgg cgtgccctcc 180
cggttctccg gctccggctc cggcaccgag ttcaccctga ccatctctc cctgcagccc 240
gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacaaccggg acccctggac cttcggccag 300
ggcaccaagg tggagatcaa gcgg 324
```

<210> 106
<211> 108
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

```
<400> 106
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1          5          10          15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ala Ile Arg Asn Asp
 20          25          30
Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
 35          40          45
Tyr Ala Ala Phe Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50          55          60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65          70          75          80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Arg Tyr Pro Trp
 85          90          95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100          105
```

<210> 107
<211> 357
<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 107

```
caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggct 60
tcctgcaagg ttcccggtatt caccctcact gaattatcca ttactgggt gcgacaggct 120
cctggaaaag ggcttgagtg gatgggaggt ttgatcctg aagatgggtg aacaatctac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accgaggaca catctacaga cacagcctac 240
atggagctga ccagcctgag atcggaagac acggccgtgt attactgttc aacgattttt 300
ggagtggta ccaactttga caactggggc caggaaccc tggtcaccgt ctcctca 357
```

<210> 108

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 108

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

<210> 109

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 109

```
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgcaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggccattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcattcaatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
agattcagcg gcagtggtatc tgggacagaa ttactctca caatcagtag cctgcagcct 240
gaagatcttg caagttatta ctgtcaacag tataatagat acccgtaggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acga 324
```

<210> 110

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 110

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

78.

6060A-WO_SeqList
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105

<210> 111
 <211> 357
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 111
 cagggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggctc 60
 tcctgcaagg tttccggatt caccctcact gaattatcca ttcactgggt gcgacaggct 120
 cctggaaaag ggcttgagtg gatgggaggt tttgatcctg aagatgggtga aacaatctac 180
 gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accgaggaca catctacaga cacagcctac 240
 atggagctga ccagcctgag atcggaagac acggccgtgt attactgttc aacgattttt 300
 ggagtggtta ccaactttga caactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcctca 357

<210> 112
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 112
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Phe Thr Leu Thr Glu Leu
 20 25 30
 Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Gly Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Glu Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Thr Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ser Thr Ile Phe Gly Val Val Thr Asn Phe Asp Asn Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 113
 <211> 324
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 113
 gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgcaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc gggcaagtca ggccattaga aatgatttag gctgggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagcgctt gatctatgct gcattctcct tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 agattcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagtag cctgcagcct 240
 gaagatcttg caagttatta ctgtcaacag tataatagat acccgtaggac gttcggccaa 300
 gggaccaagg tggaaatcaa acga 324

<210> 114
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 114
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Ala Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ala Ile Arg Asn Asp
 20 25 30
 Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile

80

6060A-WO_SeqList

<210> 119

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 119

tttgatcctg aacatggtac aaca

24

<210> 120

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 120

Phe Asp Pro Glu His Gly Thr Thr

1

5

<210> 121

<211> 36

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 121

gtaatgattt ttggcgtggt taccaatttt gacaac

36

<210> 122

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 122

Val Met Ile Phe Gly Val Val Thr Asn Phe Asp Asn

1

5

10

<210> 123

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 123

gacatcgtga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ccgtgagaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagcgctt gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca cactcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ttgttcacag tataataatt acccgtggac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 124

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 124

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Arg

1

5

10

15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp

6060A-WO_SeqList

20	25	30
Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile		
35	40	45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly		
50	55	60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Leu Ser Ser Leu Gln Pro		
65	70	75
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Ser Gln Tyr Asn Asn Tyr Pro Trp		
85	90	95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys		
100	105	

<210> 125
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 125
 cagggcatta gaaatgat

18

<210> 126
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 126
 Gln Gly Ile Arg Asn Asp
 1 5

<210> 127
 <211> 9
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 127
 gctgcatcc

9

<210> 128
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 128
 Ala Ala Ser
 1

<210> 129
 <211> 27
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 129
 tcacagtata ataattaccc gtggacg

27

<210> 130
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

6060A-WO_SeqList

<220>

<223> Synthetic

<400> 130

Ser Gln Tyr Asn Asn Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 131

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 131

```

caggtgcagc tgggtgcagtc cggcgccgag gtgaagaagc ccggcgccctc cgtgaagggtg 60
tcctgcaagg tgtccgggcta caccctgacc gagctgtcca tgcactgggt ggcggcaggcc 120
cccggcaagg gcctggagtg gatgggcggc ttcgaccccg agcacggcac caccatctac 180
gcccagaagt tccagggccg ggtgaccatg accgaggaca cctccaccga caccgcctac 240
atggagctgt cctccctgcg gtccgaggac accgccgtgt actactgcgt gatgatcttc 300
ggcgtggtga ccaacttca caactggggc cagggcaccc tggtgaccgt gtcctcc 357

```

<210> 132

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 132

```

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

```

<210> 133

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 133

```

gacatccaga tgaccagtc cccctcctcc ctgtccgcct ccgtggggcga ccgggtgacc 60
atcacctgcc gggcctccca gggcatccgg aacgacctgg gctggtacca gcagaagccc 120
ggcaaggccc ccaagcggct gatctacgcc gcctcctccc tgcagtccgg cgtgccctcc 180
cggttctccg gctccggctc cggcaccgag ttcaccctga ccatctcctc cctgcagccc 240
gaggacttcg ccacctacta ctgctccag tacaacaact acccctggac cttcggccag 300
ggcaccaagg tggagatcaa g 321

```

<210> 134

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 134

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

83

6060A-WO_SeqList

1	5	10	15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp			
20	25	30	
Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile			
35	40	45	
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly			
50	55	60	
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro			
65	70	75	80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Ser Gln Tyr Asn Asn Tyr Pro Trp			
85	90	95	
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys			
100	105		

<210> 135
 <211> 357
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 135
 caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggctc 60
 tcctgcaagg ttcccgata caccctcact gaattatcca tacactgggt gcgacaggct 120
 cctggaaaag ggcttgaatg gatgggaggt ttgatcctg aacatgggtac aacaatctac 180
 gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accgaggaca catctacaga cacagcctac 240
 atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgt aatgattttt 300
 ggcgtggtta ccaattttga caactggggc cagggtaccc tggtcaccgt ctctca 357

<210> 136
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

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

<210> 137
 <211> 321
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 137
 gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ccgtgagaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctgggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca cactcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttatta ttgttcacag tataataatt acccgtggac gttcggccaa 300
 gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 138
 <211> 107
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 138

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

<210> 139

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 139

gaggtgcagc	tgggtgcagtc	tggggctgag	gtgaagaagc	ctggggcctc	agtgaaggctc	60
tcctgcaagg	tttccggatt	caccctcact	gaattatcca	ttcactgggt	gcgacaggct	120
cctggaaaag	ggcttgagtg	gatgggaggt	tttgatcctg	aagatgggtga	aacaatctac	180
gcacagaagt	tccagggcag	agtcaccatg	accgaggaca	catctacaga	cacagcctgc	240
atggaactga	gcagtcctgag	atctgaagac	acggccgtgt	attactgttc	aacgattttt	300
ggagtgggta	ccaactttga	caactggggc	cagggaaccc	tggtcaccgt	ctcctca	357

<210> 140

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 140

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

<210> 141

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 141

ggattcaccc tcactgaatt atcc

<210> 142

82

6060A-WO_SeqList

<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 142
Gly Phe Thr Leu Thr Glu Leu Ser
1 5

<210> 143
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 143
tttgatcctg aagatggtga aaca 24

<210> 144
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 144
Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr
1 5

<210> 145
<211> 36
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 145
tcaacgattt ttggagtggg taccaacttt gacaac 36

<210> 146
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 146
Ser Thr Ile Phe Gly Val Val Thr Asn Phe Asp Asn
1 5 10

<210> 147
<211> 321
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 147
gatgttgtga tgactcagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgcaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggccattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaaacgcct gatctatgct gcattcaatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
agattcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttactctca caatcagtag cctgcagcct 240
gaagatcttg caagttatta ctgtcaacag tataatagat acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 148

86.

6060A-WO_SeqList

<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 148
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Ala Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ala Ile Arg Asn Asp
20 25 30
Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Phe Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Leu Ala Ser Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Arg Tyr Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 149
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 149
caggccatta gaaatgat 18

<210> 150
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 150
Gln Ala Ile Arg Asn Asp
1 5

<210> 151
<211> 9
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 151
gctgcattc 9

<210> 152
<211> 3
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 152
Ala Ala Phe
1

<210> 153
<211> 27
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

6060A-WO_SeqList

```

<220>
<223> Synthetic

<400> 153
caacagtata atagataccc gtggacg
27

<210> 154
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 154
Gln Gln Tyr Asn Arg Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 155
<211> 357
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 155
caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggct 60
tcctgcaagg ttcccgatt caccctcact gaattatcca ttactgggt gcgacaggct 120
cctggaaaag ggcttgagtg gatgggaggt ttgatcctg aagatgggtg aacaatctac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accgaggaca catctacaga cacagcctgc 240
atggaactga gcagtctgag atctgaagac acggccgtgt attactgttc aacgattttt 300
ggagtggtta ccaactttga caactggggc caggggaaccc tggtcaccgt ctctca 357

<210> 156
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 156
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Phe Thr Leu Thr Glu Leu
20 25 30
Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Gly Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Glu Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Cys
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ser Thr Ile Phe Gly Val Val Thr Asn Phe Asp Asn Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 157
<211> 321
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 157
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgcaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggccattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaaacgcct gatctatgct gcattcaatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
agattcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttactctca caatcagtag cctgcagcct 240
gaagatcttg caagttatta ctgtcaacag tataatagat acccgtaggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggagatcaa a
321

```

FE

6060A-WO_SeqList

<210> 158
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 158
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Ala Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ala Ile Arg Asn Asp
 20 25 30
 Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ala Ala Phe Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Leu Ala Ser Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Arg Tyr Pro Trp
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 159
 <211> 357
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 159
 gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg ttcccgatt caccctcaat gaattatcca ttcactgggt gcgacaggct 120
 cctggaaaag ggcttgagtg gatgggaggt ttgatcctg aagatgggtga agtaatttat 180
 gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accgaggaca catctacaga cacagcctac 240
 atggaactga ggagcctgag atctgaggac acggccgtgt tttattgtgt aatgattttt 300
 ggagtgggta ccaactttga caattggggc caggggaacca cggtcaccgt ctcctca 357

<210> 160
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

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

<210> 161
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

89

<400> 161
ggattcaccc tcaatgaatt atcc 24

<210> 162
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 162
Gly Phe Thr Leu Asn Glu Leu Ser
1 5

<210> 163
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 163
tttgatcctg aagatggtga agta 24

<210> 164
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 164
Gly Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Val
1 5

<210> 165
<211> 36
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 165
gtaatgattt ttggagtggg taccaacttt gacaat 36

<210> 166
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 166
Val Met Ile Phe Gly Val Val Thr Asn Phe Asp Asn
1 5 10

<210> 167
<211> 321
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 167
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtgagaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctgggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagcgcct gatctatggt gcattcagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttactctca caatcagcag cctgcagcct 240

90

6060A-WO_SeqList

gaagattttg caacttatta ctgtctacag tataatactt atccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 168
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 168
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Arg
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30
Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Ala Phe Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asn Thr Tyr Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 169
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 169
cagggcatta gaaatgat 18

<210> 170
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 170
Gln Gly Ile Arg Asn Asp
1 5

<210> 171
<211> 9
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 171
ggtgcattc 9

<210> 172
<211> 3
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 172
Gly Ala Phe
1

<210> 173

91

6060A-WO_SeqList

<211> 27
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 173
ctacagtata atacttatcc gtggacg

27

<210> 174
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 174
Leu Gln Tyr Asn Thr Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 175
<211> 357
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 175
caggtgcagc tgggtgcagtc cggcgccgag gtgaagaagc ccggcgccctc cgtgaagggtg 60
tcctgcaagg tgtccggctt caccctgaac gagctgtcca tgcactgggt gcggcaggcc 120
cccggcaagg gcctggagtg gatgggcggc ttcgaccccg aggacggcga ggtgatctac 180
gcccagaagt tccaggggcg ggtgaccatg accgaggaca cctccaccga caccgcctac 240
atggagctgt cctccctgcg gtccgaggac accgccgtgt actactgcgt gatgatcttc 300
ggcgtggtga ccaacttcga caactggggc cagggcaccc tggtgaccgt gtcctcc 357

<210> 176
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 176
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Phe Thr Leu Asn Glu Leu
20 25 30
Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Gly Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Val Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Glu Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Val Met Ile Phe Gly Val Val Thr Asn Phe Asp Asn Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 177
<211> 321
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 177
gacatccaga tgacccagtc cccctcctcc ctgtccgcct ccgtggggcga ccgggtgacc 60
atcacctgcc gggcctccca gggcatccgg aacgacctgg gctggtacca gcagaagccc 120

6060A-WO_SeqList

```

ggcaaggccc ccaagcggct gatctacggc gccttctccc tgcagtccgg cgtgccctcc 180
cggttctccg gctccggctc cggcaccgag ttcaccctga ccatctcctc cctgcagccc 240
gaggacttcg ccacctacta ctgcctgcag tacaacacct acccctggac cttcggccag 300
ggcaccaagg tggagatcaa g                                     321

```

<210> 178
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 178
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
 20 25 30
 Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Gly Ala Phe Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asn Thr Tyr Pro Trp
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 179
 <211> 357
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 179
 caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg ttcccgatt caccctcaat gaattatcca ttcactgggt gcgacaggct 120
 cctggaaaag ggcttgagtg gatgggaggt tttgatcctg aagatgggtga agtaatttat 180
 gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accgaggaca catctacaga cacagcctac 240
 atggaactga ggagcctgag atctgaggac acggccgtgt ttattgtgt aatgattttt 300
 ggagtgggta ccaactttga caattggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcctca 357

<210> 180
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 180
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Phe Thr Leu Asn Glu Leu
 20 25 30
 Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Gly Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Val Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Glu Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Phe Tyr Cys
 85 90 95
 Val Met Ile Phe Gly Val Val Thr Asn Phe Asp Asn Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 181
 <211> 321
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

93

6060A-WO_SeqList

<220>

<223> Synthetic

<400> 181

```
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtgagaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctgggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagcgctt gatctatggg gcattcagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacag tataatactt atccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggagatcaa a                                     321
```

<210> 182

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 182

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Arg
 1           5           10           15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
          20           25           30
Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
          35           40           45
Tyr Gly Ala Phe Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
          50           55           60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65           70           75           80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asn Thr Tyr Pro Trp
          85           90           95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
          100          105
```

<210> 183

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 183

```
gaggtgcagc tgggtgcagtc tgggactgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg ttcccgata caccctcact gaattatcca tgtactgggt gcgacaggct 120
cctggaaaag ggcttgagtg gatgggaggt tttgatcctg aacatgggtga aacaatctac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accgaggact catctacaga cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc aatgattttt 300
ggagtggtta ccaactttga ctctggggc ctgggaaccc tggtcactgt ctctca 357
```

<210> 184

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 184

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

```

<210> 185
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 185
ggatacaccc tcactgaatt atcc                24

<210> 186
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 186
Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu Ser
 1                      5

<210> 187
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 187
tttgatcctg aacatggtga aaca                24

<210> 188
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 188
Phe Asp Pro Glu His Gly Glu Thr
 1                      5

<210> 189
<211> 36
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 189
gcaatgattt ttggagtggg taccaacttt gactcc    36

<210> 190
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 190
Ala Met Ile Phe Gly Val Val Thr Asn Phe Asp Ser
 1                      5                  10

<210> 191
<211> 321

```

92

6060A-WO_SeqList

<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 191
gaaattgtgt tgacacagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctgggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagcgctt gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacag tataatagtt acccgaggac gttcggccaa 300
gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 192
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 192
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30
Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 193
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 193
cagggcatta gaaatgat 18

<210> 194
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 194
Gln Gly Ile Arg Asn Asp
1 5

<210> 195
<211> 9
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 195
gctgcatcc 9

<210> 196
<211> 3
<212> PRT

96.

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 196

Ala Ala Ser

1

<210> 197

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 197

ctacagtata atagttaccc gtggacg

27

<210> 198

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 198

Leu Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Trp Thr

1

5

<210> 199

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 199

caggtgcagc tgggtgcagtc cggcgccgag gtgaagaagc ccggcgccctc cgtgaagggtg 60
tcctgcaagg tgtccgggcta caccctgacc gagctgtcca tgcactgggt ggcggcaggcc 120
cccggcaagg gcctggagtg gatgggcggc ttcgaccccg agcacggcga gaccatctac 180
gcccagaagt tccagggccg ggtgaccatg accgaggaca cctccaccga caccgcctac 240
atggagctgt cctccctgcg gtccgaggac accgccgtgt actactgcgc catgatcttc 300
ggcgtggtga ccaacttcga ctccctggggc cagggcaccc tggtgaccgt gtcctcc 357

<210> 200

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 200

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

97.

6060A-WO_SeqList

<210> 201
<211> 321
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 201
gacatccaga tgacccagtc cccctcctcc ctgtccgcct ccgtgggcga ccgggtgacc 60
atcacctgcc gggcctccca gggcatccgg aacgacctgg gctggtacca gcagaagccc 120
ggcaaggccc ccaagcggct gatctacgcc gcctcctccc tgcagtccgg cgtgccctcc 180
cggttctccg gctccggctc cggcaccgag ttaccacctga ccatctcctc cctgcagccc 240
gaggacttcg ccacctacta ctgcctgcag tacaactcct acccctggac cttcggccag 300
ggcaccaagg tggagatcaa g 321

<210> 202
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 202
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30
Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 203
<211> 357
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 203
caggtgcagc tgggtgcagtc tgggactgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg ttcccgata caccctcact gaattatcca tgtactgggt gcgacaggct 120
cctggaaaag ggcttgagtg gatgggaggt tttgatcctg aacatggtga aacaatctac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcacccatg accgaggact catctacaga cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc aatgattttt 300
ggagtggtta ccaactttga ctcttggggc ctgggaaccc tggtcactgt ctctca 357

<210> 204
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 204
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Thr Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu
20 25 30
Ser Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Gly Phe Asp Pro Glu His Gly Glu Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Glu Asp Ser Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

98.

6060A-WO_SeqList

Ala Met Ile Phe Gly Val Val Thr Asn Phe Asp Ser Trp Gly Leu Gly
85 90 95
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 205
<211> 321
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 205
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatitag gctgggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacag tataatagtt acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 206
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 206
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30
Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 207
<211> 375
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 207
gaagtgcagc tgggtgcagtc tggggggcggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cccctggatt caactttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaaact 120
ccaggggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtgggtac tataaggctat 180
gcggactctg tgaaggggccc atttaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
cttcaaataga acagtctgag acctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagaaggg 300
gtatgggttcg gaaaattgtt ctcatcctac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cctca 375

<210> 208
<211> 125
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 208
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Pro Gly Phe Asn Phe Asp Asp Tyr

99

6060A-WO_SeqList

Ala	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Thr	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35					40					45			
Ser	Gly	Ile	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Thr	Ile	Gly	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
	50					55					60				
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Ser	Leu	Tyr
65					70					75					80
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Asp	Thr	Ala	Leu	Tyr	Tyr	Cys
			85					90					95		
Ala	Lys	Glu	Gly	Val	Trp	Phe	Gly	Lys	Leu	Phe	Ser	Ser	Tyr	Gly	Met
		100					105						110		
Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser			
	115					120						125			

<210> 209
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 209
ggattcaact ttgatgatta tgcc 24

<210> 210
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 210
Gly Phe Asn Phe Asp Asp Tyr Ala
1 5

<210> 211
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 211
attagttgga atagtgggtac tata 24

<210> 212
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 212
Ile Ser Trp Asn Ser Gly Thr Ile
1 5

<210> 213
<211> 54
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 213
gcaaaagaag gggatatgggtt cggaattg ttctcatcct acggtatgga cgctc 54

<210> 214
<211> 18
<212> PRT

100.

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 214

Ala Lys Glu Gly Val Trp Phe Gly Lys Leu Phe Ser Ser Tyr Gly Met
1 5 10 15
Asp Val

<210> 215

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 215

gacatccgga tgacccagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtggtact tacaacttag actggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctttggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcaccag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggccgtacac ttttggccag 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 216

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 216

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

<210> 217

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 217

cagagtgtta cttacaac

18

<210> 218

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 218

Gln Ser Val Thr Tyr Asn
1 5

101

6060A-WO_SeqList

<210> 219
<211> 9
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 219
ggtgcatcc

9

<210> 220
<211> 3
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 220
Gly Ala Ser
1

<210> 221
<211> 27
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 221
cagcagtata ataactggcc gtacact

27

<210> 222
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 222
Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Tyr Thr
1 5

<210> 223
<211> 375
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 223
gaggtgcagc tgggtggagtc cggcggcggc ctggtgcagc ccggccgggtc cctgcgggctg 60
tcctgcgccg cccccggctt caacttcgac gactacgcca tgcactgggt gcggcaggcc 120
cccggcaagg gcctggagtg ggtgtccggc atctcctgga actccggcac catcgggtac 180
gccgactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgggaca acgccaagaa ctccctgtac 240
ctgcagatga actccctgcg ggccgaggac accgccctgt actactgcgc caaggagggc 300
gtgtgggttcg gcaagctgtt ctccctctac ggcatggacg tgtggggcca gggcaccacc 360
gtgaccgtgt cctcc 375

<210> 224
<211> 125
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 224
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Pro Gly Phe Asn Phe Asp Asp Tyr

6060A-WO_SeqList

Ala	Met	His	20	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	25	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	30	Glu	Trp	Val
Ser	Gly	Ile	35	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	40	Thr	Ile	Gly	Tyr	Ala	45	Asp	Ser	Val
Lys	Gly	Arg	50	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	55	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Ser	Leu	Tyr	
Leu	Gln	Met	65	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	70	Glu	Asp	Thr	Ala	Leu	Tyr	Tyr	Cys	
Ala	Lys	Glu	85	Gly	Val	Trp	Phe	Gly	90	Lys	Leu	Phe	Ser	Ser	Tyr	Gly	Met	
Asp	Val	Trp	100	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	105	Val	Thr	Val	Ser	Ser				
			115						120									

<210> 225
 <211> 324
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 225
 gagatcgtga tgacccagtc ccccgccacc ctgtccgtgt ccccgggcga gcgggccacc 60
 ctgtcctgcc gggcctccca gtccgtgacc tacaacctgg actggtacca gcagaagccc 120
 ggccaggccc cccggctgct gatctacggc gcctccaccc gggccaccgg catccccgcc 180
 cggttctccg gctccggctc cggcaccgag ttcacctga ccattctctc cctgcagtcc 240
 gaggacttcg ccgtgtacta ctgccagcag tacaacaact ggccctacac cttcggccag 300
 ggcaccaagc tggagatcaa gcgg 324

<210> 226
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 226
 Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Thr Tyr Asn
 20 25 30
 Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Tyr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 100 105

<210> 227
 <211> 375
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 227
 gaggtgcagc tgggtggagtc cggcggcggc ctggtgcagc ccggccggtc cctgcggctg 60
 tcctgcgccg cctccggctt caacttcgac gactacgcca tgcactgggt gcggcaggcc 120
 cccggcaagg gcctggagtg ggtgtccggc atctcctgga actccggcac catcggctac 180
 gccgactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgggaca acgccaagaa ctccctgtac 240
 ctgcagatga actccctgcg ggccgaggac accgccctgt actactgcgc caaggagggc 300
 gtgtggttcg gcaagctgtt ctctctctac ggcatggacg tgtggggcca gggcaccacc 360
 gtgaccgtgt cctcc 375

<210> 228
 <211> 125
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

103

6060A-WO_SeqList

<220>
<223> Synthetic

<400> 228
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Phe Asp Asp Tyr
20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Thr Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Glu Gly Val Trp Phe Gly Lys Leu Phe Ser Ser Tyr Gly Met
100 105 110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 229
<211> 324
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 229
gagatcgtga tgacccagtc ccccgccacc ctgtccgtgt cccccggcga gcggggccacc 60
ctgtcctgcc gggcctccca gtccgtgacc tacaacctgg cctgggtacca gcagaagccc 120
ggccaggccc cccggctgct gatctacggc gcctccaccc gggccaccgg catccccgcc 180
cggttctccg gctccggctc cggcaccgag ttaccctga ccatctcctc cctgcagtcc 240
gaggacttcg ccgtgtacta ctgccagcag tacaacaact ggccctacac cttcggccag 300
ggcaccaagc tggagatcaa gcgg 324

<210> 230
<211> 108
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 230
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Thr Tyr Asn
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 231
<211> 375
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 231
gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggcggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cccctggatt caactttgat gattatgcca tgcaactggg ccggcaaact 120
ccaggggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagtggga atagtggtag tataggctat 180
gcggactctg tgaagggccg atttaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240

104

6060A-WO_SeqList

cttcaaata acagtctgag acctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagaaggg 300
 gtatggttcg gaaaattgtt ctcatcctac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360
 gtcaccgtct cctca 375

<210> 232
 <211> 125
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 232
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Pro Gly Phe Asn Phe Asp Asp Tyr
 20 25 30
 Ala Met His Trp Val Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Thr Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Glu Gly Val Trp Phe Gly Lys Leu Phe Ser Ser Tyr Gly Met
 100 105 110
 Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 233
 <211> 324
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 233
 gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtca gagggttact tacaacttag actggtacca gcagaaacct 120
 ggccaggctc ccaggctcct catcttttgt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
 aggttcagtg gcagtggggc tgggacagag ttcactctca ccatcaccag cctgcagtct 240
 gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggccgtacac ttttggccag 300
 gggaccaagc tggagatcaa acga 324

<210> 234
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 234
 Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Thr Tyr Asn
 20 25 30
 Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45
 Phe Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Thr Ser Leu Gln Ser
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Tyr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 100 105

<210> 235
 <211> 375
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

102

6060A-WO_SeqList

<220>

<223> Synthetic

<400> 235

```
gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggcggc ttggtacagc ctggcagggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caactttgat gattatgcc a tgcactgggt ccggcaaact 120
ccaggggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagtggga atagtgggtac tataggctat 180
gcggactctg tgaagggccg atttaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
cttcaaataga acagtctgag acctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagaaggg 300
gtatggtttcg gaaaattgtt ctcatcctac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cctca 375
```

<210> 236

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 236

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

<210> 237

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 237

```
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtggtact tacaacttag cctgggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catcttttgt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttactctca ccatcaccag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggccgtacac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa acga 324
```

<210> 238

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 238

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

106.

<210> 239
<211> 357
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 239
gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaggaagc ctggggcctc agtgaaggct 60
tcctgcaagg ttcccgata caccctcact gaattatcca tacactgggt gcgacaggct 120
cctggaaaag ggcttgagtg gatggggagg tttgatcctg aagatgggtg aacaatctac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcatcatg accgaggaca catctacaga cacagcctat 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attattgtgt aatgattttt 300
ggcgtgggta ccaactttga caactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctctca 357

<210> 240
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 240
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Arg Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu
20 25 30
Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Gly Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Ile Met Thr Glu Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Val Met Ile Phe Gly Val Val Thr Asn Phe Asp Asn Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 241
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 241
ggatacaccc tcaactgaatt atcc 24

<210> 242
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 242
Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu Ser
1 5

<210> 243
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 243
tttgatcctg aagatggtga aaca 24

<210> 244
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 244
Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr
1 5

<210> 245
<211> 36
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 245
gtaatgattt ttggcgtggt taccaacttt gacaac 36

<210> 246
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 246
Val Met Ile Phe Gly Val Val Thr Asn Phe Asp Asn
1 5 10

<210> 247
<211> 321
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 247
gaaattgtgc tgactcagtc tccatcctcc ctgtctgcat ccgtgagaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatitag gctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagcgctt gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa tccactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ttgttcacag tataatagtt acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 248
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 248
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Arg
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30
Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Ser Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Ser Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Trp

108.

6060A-WO_SeqList 95
85 90
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 249
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 249
cagggcatta gaaatgat 18

<210> 250
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 250
Gln Gly Ile Arg Asn Asp
1 5

<210> 251
<211> 9
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 251
gctgcatcc 9

<210> 252
<211> 3
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 252
Ala Ala Ser
1

<210> 253
<211> 27
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 253
tcacagtata atagttaccc gtggacg 27

<210> 254
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 254
Ser Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Trp Thr
1 5

6060A-WO_SeqList

<210> 255
<211> 357
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 255
caggtgcagc tgggtgcagtc cggcgccgag gtgaagaagc ccggcgccctc cgtgaagggtg 60
tcctgcaagg tgtccggcta caccctgacc gagctgtcca tgcactgggt gcggcaggcc 120
cccggcaagg gcctggagtg gatgggaggc ttcgaccccg aggacggcga gaccatctac 180
gcccagaagt tccagggccg ggtgaccatg accgaggaca cctccaccga caccgcctac 240
atggagctgt cctccctgcg gtccgaggac accgccgtgt actactgcgt gatgatcttc 300
ggcgtggtga ccaacttcga caactggggc cagggcaccc tggtgaccgt gtcctcc 357

<210> 256
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 256
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu
20 25 30
Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Gly Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Glu Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Val Met Ile Phe Gly Val Val Thr Asn Phe Asp Asn Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 257
<211> 321
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 257
gacatccaga tgacccagtc cccctcctcc ctgtccgcct ccgtggggcga ccgggtgacc 60
atcacctgcc gggcctccca gggcatccgg aacgacctgg gctgggtacca gcagaagccc 120
ggcaaggccc ccaagcggct gatctacgcc gcctcctccc tgcagtccgg cgtgccctcc 180
cggttctccg gctccggctc cggcaccgag ttcaccctga ccatctcctc cctgcagccc 240
gaggacttcg ccacctacta ctgctcccag tacaactcct acccctggac cttcggccag 300
ggcaccaagg tggagatcaa g 321

<210> 258
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 258
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30
Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

220

6060A-WO_SeqList

65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Ser Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 259
<211> 357
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 259
caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaggaagc ctggggcctc agtgaaggct 60
tcctgcaagg ttccggata caccctcact gaattatcca tacactgggt gcgacaggct 120
cctggaaaag ggcttgagtg gatgggaggt tttgatcctg aagatggtga aacaatctac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcatcatg accgaggaca catctacaga cacagcctat 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attattgtgt aatgattttt 300
ggcgtggtta ccaactttga caactggggc caggggaaccc tggtcaccgt ctctca 357

<210> 260
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 260
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Arg Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu
20 25 30
Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Gly Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Ile Met Thr Glu Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Val Met Ile Phe Gly Val Val Thr Asn Phe Asp Asn Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 261
<211> 321
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 261
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ccgtgagaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagcgctt gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa tccactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ttgttcacag tataatagtt acccgtaggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 262
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 262
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Arg
1 5 10 15

211

6060A-WO_SeqList
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30
Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Ser Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Ser Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 263
<211> 357
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 263
gaagtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggct 60
tcctgcaagg ttcccgatt caccctcact gaattatcca ttactgggt ggcacaggct 120
cctggaaaag ggcttgagtg gatgggaggt ttgatcctg aagatgggtga aacaatctac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcacatg accgaggaca catctacaga cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaagac acggccgtgt attactgttc aacgattttt 300
ggagtggtta ccaactttga caactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcctca 357

<210> 264
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 264
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Phe Thr Leu Thr Glu Leu
20 25 30
Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Gly Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Glu Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ser Thr Ile Phe Gly Val Val Thr Asn Phe Asp Asn Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 265
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 265
ggattcaccc tcaactgaatt atcc

24

<210> 266
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 266

112

6060A-WO_SeqList

Gly Phe Thr Leu Thr Glu Leu Ser
1 5

<210> 267
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 267
tttgatcctg aagatggtga aaca 24

<210> 268
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 268
Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr
1 5

<210> 269
<211> 36
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 269
tcaacgattt ttggagtggg taccaacttt gacaac 36

<210> 270
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 270
Ser Thr Ile Phe Gly Val Val Thr Asn Phe Asp Asn
1 5 10

<210> 271
<211> 321
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 271
gccatccagt tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgcaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggccattaga aatgatittag gctgggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagcgcct ggtctatgct gcattcaatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
agattcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagtag cctgcagcct 240
gaagatcttg caacttatta ctgtctacag tataatagtt acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaaag tggatatcaa a 321

<210> 272
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 272

113

6060A-WO_SeqList

Ala Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Ala Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ala Ile Arg Asn Asp
20 25 30
Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Val
35 40 45
Tyr Ala Ala Phe Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Leu Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 273
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 273
caggccatta gaaatgat

18

<210> 274
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 274
Gln Ala Ile Arg Asn Asp
1 5

<210> 275
<211> 9
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 275
gctgcattc

9

<210> 276
<211> 3
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 276
Ala Ala Phe
1

<210> 277
<211> 27
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 277
ctacagtata atagttaccc gtggacg

27

<210> 278
<211> 9

214

6060A-WO_SeqList

<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 278
Leu Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 279
<211> 357
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 279
caggtgcagc tgggtgcagtc cggcgccgag gtgaagaagc ccggcgccctc cgtgaagggtg 60
tcctgcaagg tgtccggctt caccctgacc gagctgtcca tgcactgggt gcggcaggcc 120
cccggcaagg gcctggagtg gatgggcggc ttcgaccccg aggacggcga gaccatctac 180
gcccagaagt tccagggccg ggtgaccatg accgaggaca cctccaccga caccgcctac 240
atggagctgt cctccctgcg gtccgaggac accgccgtgt actactgctc caccatcttc 300
ggcgtggtga ccaacttcga caactggggc cagggcaccc tggtgaccgt gtcctcc 357

<210> 280
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 280
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Phe Thr Leu Thr Glu Leu
20 25 30
Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Gly Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Glu Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ser Thr Ile Phe Gly Val Val Thr Asn Phe Asp Asn Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 281
<211> 321
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 281
gacatccaga tgacccagtc cccctcctcc ctgtccgcct ccgtggggcga ccgggtgacc 60
atcacctgcc gggcctccca ggccatccgg aacgacctgg gctggtacca gcagaagccc 120
ggcaaggccc ccaagcggct gatctacgcc gccttctccc tgcagtccgg cgtgccctcc 180
cggttctccg gctccggctc cggcaccgag ttcaccctga ccatctcctc cctgcagccc 240
gaggacttcg ccacctacta ctgcctgcag tacaactcct acccctggac cttcggccag 300
ggcaccaagg tggagatcaa g 321

<210> 282
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

115

6060A-WO_SeqList

<400> 282
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ala Ile Arg Asn Asp
20 25 30
Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Phe Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 283
<211> 357
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 283
caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg tttccggatt caccctcact gaattatcca ttactgggt gcgacaggct 120
cctggaaaag ggcttgagtg gatgggaggt ttgatcctg aagatgggtg aacaatctac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accgaggaca catctacaga cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaagac acggccgtgt attactgttc aacgattttt 300
ggagtggtta ccaactttga caactggggc caggaaccc tggtcaccgt ctctca 357

<210> 284
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 284
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Phe Thr Leu Thr Glu Leu
20 25 30
Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Gly Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Glu Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ser Thr Ile Phe Gly Val Val Thr Asn Phe Asp Asn Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 285
<211> 321
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 285
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgcaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggccattaga aatgatcttag gctgggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagcgctt ggtctatgct gcattcaatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
agattcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttactctca caatcagtag cctgcagcct 240
gaagatcttg caacttatta ctgtctacag tataatagtt acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321

118

6060A-WO_SeqList

<210> 286
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 286
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Ala Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ala Ile Arg Asn Asp
20 25 30
Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Val
35 40 45
Tyr Ala Ala Phe Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Leu Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 287
<211> 375
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 287
gaggtgcagc tgggtgcagtc tgggggaggc tcggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacttttgat gattattcca tgcactgggt ccggcaaggt 120
ccaggaagg gcctggaatg ggtctcaggt attagttgga atagtggaac tatagtctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgtcaagaa caccctgtat 240
ctgcaaataa aaagtctgag agatgaggac acggccgtat attactgtgc aaaagaaggg 300
gtatggttcg ggagattatt ttcacacctac ggtatggacg tctggggcca agggaccctg 360
gtcaccgtct cctca 375

<210> 288
<211> 125
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 288
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30
Ser Met His Trp Val Arg Gln Gly Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Thr Ile Val Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Val Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Lys Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Glu Gly Val Trp Phe Gly Arg Leu Phe Ser Ser Tyr Gly Met
100 105 110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 289
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

227

6060A-WO_SeqList

<400> 289
ggattcactt ttgatgatta ttcc 24

<210> 290
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 290
Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ser
1 5

<210> 291
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 291
attagttgga atagtggaac tata 24

<210> 292
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 292
Ile Ser Trp Asn Ser Gly Thr Ile
1 5

<210> 293
<211> 54
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 293
gcaaaagaag gggatatggtt cgggagatta ttttcacacct acggtatgga cgtc 54

<210> 294
<211> 16
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 294
Ala Lys Glu Gly Val Trp Phe Gly Arg Leu Phe Ser Ser Tyr Gly Met
1 5 10 15

<210> 295
<211> 321
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 295
gacatccgga tgaccagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agcaacttag cctggtagca gcagagacct 120
ggccagcctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240

118.

6060A-WO_SeqList

gaagattttg cagtttatta ctgtcaacag tatagtaact ggccgtacac ttttggccag 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 296
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 296
Asp Ile Arg Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Pro Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Pro Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Asn Trp Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 297
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 297
ccgagtgtta gcagcaac 18

<210> 298
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 298
Pro Ser Val Ser Ser Asn
1 5

<210> 299
<211> 9
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 299
ggtgcatcc 9

<210> 300
<211> 3
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 300
Gly Ala Ser
1

<210> 301

119

6060A-WO_SeqList

<211> 27
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 301
caacagtata gtaactggcc gtacaçt

27

<210> 302
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 302
Gln Gln Tyr Ser Asn Trp Pro Tyr Thr
1 5

<210> 303
<211> 375
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 303
gaggtgcagc tgggtggagtc cggcggcggc ctggtgcagc ccggccggtc cctgcggctg 60
tcctgcgccg cctccggctt caccttcgac gactactcca tgcactgggt gcggcaggcc 120
cccggcaagg gcctggagtg ggtgtccggc atctcctgga actccggcac catcggctac 180
gccgactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgggaca acgccaagaa ctccctgtac 240
ctgcagatga actccctgcg ggccgaggac accgccctgt actactgcgc caaggagggc 300
gtgtggttcg gccggctgtt ctctctctac ggcatggacg tgtggggcca gggcaccacc 360
gtgaccgtgt cctcc 375

<210> 304
<211> 125
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 304
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30
Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Thr Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Glu Gly Val Trp Phe Gly Arg Leu Phe Ser Ser Tyr Gly Met
100 105 110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 305
<211> 321
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 305
gagatcgtga tgaccagtc ccccgccacc ctgtccgtgt ccccggcga gcgggccacc 60

120.

6060A-WO_SeqList

```
ctgtcctgcc gggcctcccc ctccgtgtcc tccaacctgg cctggtacca gcagaagccc 120
ggccaggccc cccggctgct gatctacggc gcctccaccc gggccaccgg catccccgcc 180
cggttctccg gctccggctc cggcaccgag ttcaccctga ccatctcctc cctgcagtcc 240
gaggacttcg ccgtgtacta ctgccagcag tactccaact ggccctacac cttcggccag 300
ggcaccaagc tggagatcaa g                                     321
```

<210> 306
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 306
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Pro Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Asn Trp Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 307
<211> 375
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 307
gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc tcggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacttttgat gattattcca tgcactgggt ccggcaaggt 120
ccaggggaagg gcctggaatg ggtctcaggc attagtggga atagtggaac tatagtctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgtcaagaa caccctgtat 240
ctgcaaatga aaagtctgag agatgaggac acggcccgat attactgtgc aaaagaaggg 300
gtatggttcg ggagattatt ttcatcctac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cctca 375

<210> 308
<211> 125
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 308
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30
Ser Met His Trp Val Arg Gln Gly Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Thr Ile Val Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Val Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Lys Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Glu Gly Val Trp Phe Gly Arg Leu Phe Ser Ser Tyr Gly Met
100 105 110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 309
<211> 321

121

6060A-WO_SeqList

<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 309
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtcc gagtgtagc agcaacttag cctggtacca gcagagacct 120
ggccagcctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcaacag tatagtaact ggccgtacac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 310
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 310
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Pro Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Pro Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Asn Trp Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 311
<211> 375
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 311
caggtccagc tgggtacagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgaaactc 60
tcctgtgcag cctctagatt cacctttgaa gattatgccca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggaatg ggtctcaggg attagttaga atagtggtag tatagggtat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcgaatga acagtctgag agctgatgac acggccttgt attattgtgt aaaagaagg 300
gtatggttcg ggaagttatt ctcatcctac ggtctggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cctca 375

<210> 312
<211> 125
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 312
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Phe Thr Phe Glu Asp Tyr
20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Arg Met Asn Ser Leu Arg Ala Asp Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

122

6060A-WO_SeqList
Val Lys Glu Gly Val Trp Phe Gly Lys Leu Phe Ser Ser Tyr Gly Leu
100 105 110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 313
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 313
agattcacct ttgaagatta tgcc 24

<210> 314
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 314
Arg Phe Thr Phe Glu Asp Tyr Ala
1 5

<210> 315
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 315
attagttgga atagtggttag tata 24

<210> 316
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 316
Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile
1 5

<210> 317
<211> 54
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 317
gtaaaagaag gggatatggtt cgggaagtta ttctcatcct acggtctgga cgtc 54

<210> 318
<211> 16
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 318
Glu Gly Val Trp Phe Gly Lys Leu Phe Ser Ser Tyr Gly Leu Asp Val
1 5 10 15

223.

6060A-WO_SeqList

<210> 319
<211> 321
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 319
gccatccagt tgacccagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctctttgca gggccagtca gagggttagc agcaacttag cctggtagca gcagaaacct 120
gaccaggctc ccaggctcct catctatggt tcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggccgtacac ttttggccag 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 320
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 320
Ala Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Ser Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 321
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 321
cagagtgtta gcagcaac 18

<210> 322
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 322
Gln Ser Val Ser Ser Asn
1 5

<210> 323
<211> 9
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 323
ggttcatcc 9

6060A-WO_SeqList

<210> 324
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 324
 Gly Ser Ser
 1

<210> 325
 <211> 27
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 325
 cagcagtata ataactggcc gtacact 27

<210> 326
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 326
 Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Tyr Thr
 1 5

<210> 327
 <211> 375
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 327
 gaggtgcagc tgggtggagtc cggcggcggc ctggtgcagc ccggccgggtc cctgcgggctg 60
 tcctgcgccg cctcccgggt cacccttcgag gactacgccg tgactgggt gcggcaggcc 120
 cccggcaagg gcctggagtg ggtgtccggc atctcctgga actccggctc catcggctac 180
 gccgactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgggaca acgccaagaa ctccctgtac 240
 ctgcagatga actccctgcg ggccgaggac accgccctgt actactgcgt gaaggagggc 300
 gtgtggttcg gcaagctgtt ctctctctac ggcctggacg tgtggggcca gggcaccacc 360
 gtgaccgtgt cctcc 375

<210> 328
 <211> 125
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 328
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Phe Thr Phe Glu Asp Tyr
 20 25 30
 Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Val Lys Glu Gly Val Trp Phe Gly Lys Leu Phe Ser Ser Tyr Gly Leu
 100 105 110

112

6060A-WO_SeqList
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 329
<211> 321
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 329
gagatcgtga tgacccagtc ccccgccacc ctgtccgtgt cccccggcga gcggggccacc 60
ctgtcctgcc gggcctccca gtccgtgtcc tccaacctgg cctgggtacca gcagaagccc 120
ggccaggccc cccggctgct gatctacggc tcctccaccc gggccaccgg catccccgcc 180
cggttctccg gctccggctc cggcaccgag ttcaccctga ccatctcttc cctgcagtcc 240
gaggacttcg ccgtgtacta ctgccagcag tacaacaact ggccctacac cttcgggccag 300
ggcaccaagc tggagatcaa g 321

<210> 330
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 330
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Ser Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 331
<211> 375
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 331
gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcagggtc cctgaaactc 60
tcctgtgcag cctctagatt cacccttgaa gattatgccca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggaatg ggtctcaggg attagtggga atagtggtag tatagggttat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcgaatga acagtctgag agctgatgac acggccttgt attatttgtt aaaagaaggg 300
gtatgggttcg ggaagttatt ctcatcctac ggtctggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cctca 375

<210> 332
<211> 125
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 332
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Phe Thr Phe Glu Asp Tyr
20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

6060A-wo_SeqList
Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Arg Met Asn Ser Leu Arg Ala Asp Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Val Lys Glu Gly Val Trp Phe Gly Lys Leu Phe Ser Ser Tyr Gly Leu
100 105 110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 333
<211> 321
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 333
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcttgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120
gaccaggctc ccaggctcct catctatggt tcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggccgtacac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 334
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 334
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Ser Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 335
<211> 375
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 335
gaagtgcagc tgggtgcagtc tggggggcggc ttggtacagc ctggcagggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cccctggatt caactttgat gattatgccca tgcactgggt cgggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtggtag tataggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagaaggg 300
gtatggttcg gaaaattatt ctcatcctac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cctca 375

<210> 336
<211> 125
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

6060A-WO_SeqList

<400> 336
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Pro Gly Phe Asn Phe Asp Asp Tyr
20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Glu Gly Val Trp Phe Gly Lys Leu Phe Ser Ser Tyr Gly Met
100 105 110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 337
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 337
ggattcaact ttgatgatta tgcc

24

<210> 338
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 338
Gly Phe Asn Phe Asp Asp Tyr Ala
1 5

<210> 339
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 339
attagttgga atagtggttag tata

24

<210> 340
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 340
Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile
1 5

<210> 341
<211> 54
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 341

118.

6060A-WO_SeqList
gcaaaagaag gggatatgggtt cggaaaatta ttctcatcct acggtatgga cgtc 54

<210> 342
<211> 18
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 342
Ala Lys Glu Gly Val Trp Phe Gly Lys Leu Phe Ser Ser Tyr Gly Met
1 5 10 15
Asp Val

<210> 343
<211> 321
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 343
gatgttgatga tgacccagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtggttag agcaacttag actggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggg gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggccgtacac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 344
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 344
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 345
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 345
cagagtgtta gcagcaac 18

<210> 346
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

6060A-WO_SeqList

<400> 346
Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
1 5

<210> 347
<211> 9
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 347
ggtgcatcc 9

<210> 348
<211> 3
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 348
Gly Ala Ser
1

<210> 349
<211> 27
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 349
cagcagtata ataactggcc gtacact 27

<210> 350
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 350
Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Tyr Thr
1 5

<210> 351
<211> 375
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 351
gaggtgcagc tgggtggagtc cggcgggcggc ctggtgcagc ccggccgggtc cctgcggctg 60
tcctgcgccg cctccggctt caacttcgac gactacgcca tgcactgggt gcggcaggcc 120
cccggcaagg gcctggagtg ggtgtccggc atctcctgga actccggctc catcggctac 180
gccgactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgggaca acgccaagaa ctccctgtac 240
ctgcagatga actccctgcg ggccgaggac accgccctgt actactgcgc caaggagggc 300
gtgtggttcg gcaagctgtt ctccctctac ggcatggacg tgtggggcca gggcaccacc 360
gtgaccgtgt cctcc 375

<210> 352
<211> 125
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

6060A-WO_SeqList

<400> 352
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Phe Asp Asp Tyr
20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Glu Gly Val Trp Phe Gly Lys Leu Phe Ser Ser Tyr Gly Met
100 105 110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 353
<211> 321
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 353
gagatcgtga tgacccagtc ccccgccacc ctgtccgtgt cccccggcga gcgggccacc 60
ctgtcctgcc gggcctccca gtccgtgtcc tccaacctgg cctggtacca gcagaagccc 120
ggccaggccc cccggctgct gatctacggc gcctccaccc gggccaccgg catccccgcc 180
cggttctccg gctccggctc cggcaccgag ttaccacctga ccatctcttc cctgcagtcc 240
gaggacttcg ccgtgtacta ctgccagcag tacaacaact ggccctacac cttcggccag 300
ggcaccaagc tggagatcaa g 321

<210> 354
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 354
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 355
<211> 375
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 355
gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggcggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cccctggatt caactttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttaga atagtggtag tataggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagaaggg 300
gtatggttcg gaaaattatt ctcatcctac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cctca 375

131

6060A-WO_SeqList

<210> 356
<211> 125
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 356
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Pro Gly Phe Asn Phe Asp Asp Tyr
20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Glu Gly Val Trp Phe Gly Lys Leu Phe Ser Ser Tyr Gly Met
100 105 110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 357
<211> 320
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 357
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttag actggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcaacttca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggccgtacac ttttggccag 300
ggaccaagct ggagatcaaa 320

<210> 358
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 358
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 359
<211> 375
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

6060A-WO_SeqList

<400> 359
gaggtgcagc tgggtgcagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaaggt 120
ccaggggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtggtag tataggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaataa acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagaaggg 300
gtatggttcg gggagttatt ttcattctac ggtatggacg tctggggcca agggaccctg 360
gtcaccgtct cctca 375

<210> 360
<211> 125
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 360
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Gly Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Glu Gly Val Trp Phe Gly Glu Leu Phe Ser Ser Tyr Gly Met
100 105 110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 361
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 361
ggattcacct ttgatgatta tgcc 24

<210> 362
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 362
Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala
1 5

<210> 363
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 363
attagttgga atagtggtag tata 24

<210> 364
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 364
Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile
1 5

<210> 365
<211> 54
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 365
gcaaaagaag gggatatggtt cggggagtta ttttcatacct acggtatgga cgtc 54

<210> 366
<211> 18
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 366
Ala Lys Glu Gly Val Trp Phe Gly Glu Leu Phe Ser Ser Tyr Gly Met
1 5 10 15
Asp Val

<210> 367
<211> 321
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 367
gaaattgtgc tgactcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtcc gagggttagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccagcctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tatagtaact ggccgtacac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 368
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 368
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Pro Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Asn Trp Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 369
<211> 18
<212> DNA

6060A-WO_SeqList

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 369

ccgagtgtta gcagcaac

18

<210> 370

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 370

Pro Ser Val Ser Ser Asn
1 5

<210> 371

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 371

ggtgcatcc

9

<210> 372

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 372

Gly Ala Ser
1

<210> 373

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 373

cagcagtata gtaactggcc gtacact

27

<210> 374

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 374

Gln Gln Tyr Ser Asn Trp Pro Tyr Thr
1 5

<210> 375

<211> 375

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

135.

6060A-WO_SeqList

<400> 375
gaggtgcagc tgggtggagtc cggcgggcggc ctggtgcagc ccggccgggtc cctgcggctg 60
tcctgcgccg cctccggctt caccttcgac gactacgcca tgcactgggt gcggcaggcc 120
cccggcaagg gcctggagtg ggtgtccggc atctcctgga actccggctc catcggctac 180
gccgactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgggaca acgccaagaa ctccctgtac 240
ctgcagatga actccctgcg ggccgaggac accgccctgt actactgcgc caaggagggc 300
gtgtggttcg gcgagctgtt ctctcctac ggcattggacg tgtggggcca gggcaccacc 360
gtgaccgtgt cctcc 375

<210> 376
<211> 125
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 376
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Glu Gly Val Trp Phe Gly Glu Leu Phe Ser Ser Tyr Gly Met
100 105 110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 377
<211> 321
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 377
gagatcgtga tgacccagtc ccccgccacc ctgtccgtgt ccccgggcga gcggggccacc 60
ctgtcctgcc gggcctcccc ctccgtgtcc tccaacctgg cctggtacca gcagaagccc 120
ggccaggccc cccggctgct gatctacggc gcctccaccc gggccaccgg catccccgcc 180
cggttctccg gctccggctc cggcaccgag ttaccctga ccatctctc cctgcagtcc 240
gaggacttcg ccgtgtacta ctgccagcag tactccaact ggccctacac cttcggccag 300
ggcaccaagc tggagatcaa g 321

<210> 378
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 378
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Pro Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Asn Trp Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

136

6060A-WO_SeqList

<210> 379
 <211> 375
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 379
 gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaaggt 120
 ccaggggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttaga atagtggtag tataggctat 180
 gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
 ctgcaaataa acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagaaggg 300
 gtatggttcg gggagttatt ttcacacctac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360
 gtcaccgtct cctca 375

<210> 380
 <211> 125
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 380
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
 20 25 30
 Ala Met His Trp Val Arg Gln Gly Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Glu Gly Val Trp Phe Gly Glu Leu Phe Ser Ser Tyr Gly Met
 100 105 110
 Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 381
 <211> 321
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 381
 gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtcg gagggttagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120
 ggccagcctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
 gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tatagtaact ggccgtacac ttttggccag 300
 gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 382
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 382
 Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Pro Ser Val Ser Ser Asn
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

6060A-WO_SeqList

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Asn Trp Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 383
<211> 375
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 383
caggtccagc tgggtacagtc tgggggagggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgccca tgcactgggt ccggcaaggt 120
ccaggggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttaga atagtggtag tataggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatac acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagaaggg 300
gtatggttcg gggagttatt ttcatcctac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cctca 375

<210> 384
<211> 125
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 384
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Gly Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Glu Gly Val Trp Phe Gly Glu Leu Phe Ser Ser Tyr Gly Met
100 105 110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 385
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 385
ggattcacct ttgatgatta tgcc 24

<210> 386
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 386
Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala
1 5

<210> 387

6060A-WO_SeqList

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 387

attagttgga atagtggtag tata

24

<210> 388

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 388

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile

1 5

<210> 389

<211> 54

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 389

gcaaaagaag gggtatggtt cggggagtta ttttcacacct acggtatgga cgtc

54

<210> 390

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 390

Ala Lys Glu Gly Val Trp Phe Gly Glu Leu Phe Ser Ser Tyr Gly Met

1 5 10 15

Asp Val

<210> 391

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 391

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtggttag agcaacttag cctgggtacca gcagaaacct 120
ggccagcctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tatagtaact ggccgtacac ttttggccag 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 392

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 392

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Pro Ser Val Ser Ser Asn

Página 83

6060A-WO_SeqList

20	25	30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Arg Leu Leu Ile		
35	40	45
Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly		
50	55	60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser		
65	70	75
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Asn Trp Pro Tyr		
85	90	95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys		
100	105	

<210> 393
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 393
 ccgagtgtta gcagcaac

18

<210> 394
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 394
 Pro Ser Val Ser Ser Asn
 1 5

<210> 395
 <211> 9
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 395
 ggtgcatcc

9

<210> 396
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 396
 Gly Ala Ser
 1

<210> 397
 <211> 27
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 397
 cagcagtata gtaactggcc gtacact

27

<210> 398
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

6060A-WO_SeqList

<220>

<223> Synthetic

<400> 398

Gln Gln Tyr Ser Asn Trp Pro Tyr Thr
1 5

<210> 399

<211> 375

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 399

gaggtgcagc	tggtggagtc	tgggggaggc	ttggtacagc	ctggcaggtc	cctgagactc	60
tcctgtgcag	cctctggatt	cacctttgat	gattatgcc	tgcactgggt	ccggcaaggt	120
ccaggggaagg	gcctggagtg	ggctctcaggt	attagttgga	atagtggtag	tataggctat	180
gcggactctg	tgaagggccg	attcaccatc	tccagagaca	acgccaagaa	ctccctgtat	240
ctgcaaata	acagtctgag	agctgaggac	acggccttgt	attactgtgc	aaaagaaggg	300
gtatggttcg	gggagttatt	ttcatcctac	ggtatggacg	tctggggcca	agggaccacg	360
gtcaccgtct	cctca					375

<210> 400

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 400

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

<210> 401

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 401

gaaatagtga	tgacgcagtc	tccagccacc	ctgtctgtgt	ctccagggga	aagagccacc	60
ctctcctgca	gggccagtc	gagtggttagc	agcaacttag	cctggtagca	gcagaaacct	120
ggccagcctc	ccaggctcct	catctatggt	gcatccacca	gggccactgg	tatcccagcc	180
aggttcagtg	gcagtgggtc	tgggacagag	ttcactctca	ccatcagcag	cctgcagtct	240
gaagattttg	cagtttatta	ctgtcagcag	tatagtaact	ggccgtacac	ttttggccag	300
gggaccaagc	tggagatcaa	a				321

<210> 402

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 402

6060A-wo_SeqList
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Pro Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Asn Trp Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 403
<211> 357
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 403
gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg ttcccgatt cactctcact gaattatcca ttcactgggt gcgacaggct 120
cctggaaaag ggcttgagtg gatgggaggt tttgatcctg aagatgggtga aacaatctcc 180
gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accgaggaca catctacaga cacagcctac 240
atggaactga gcagcctgag atctgaagac acggccatat attactgttc aacgattttt 300
ggagtggtta ccaactttga caactggggc cagggaaacca cggtcaccgt ctcctca 357

<210> 404
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 404
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Phe Thr Leu Thr Glu Leu
20 25 30
Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Gly Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr Ile Ser Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Glu Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ser Thr Ile Phe Gly Val Val Thr Asn Phe Asp Asn Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 405
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 405
ggattcactc tcaactgaatt atcc

24

<210> 406
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

6060A-WO_SeqList

<400> 406
Gly Phe Thr Leu Thr Glu Leu Ser
1 5

<210> 407
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 407
tttgatcctg aagatggtga aaca 24

<210> 408
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 408
Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr
1 5

<210> 409
<211> 36
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 409
tcaacgattt ttggagtggg taccaacttt gacaac 36

<210> 410
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 410
Ser Thr Ile Phe Gly Val Val Thr Asn Phe Asp Asn
1 5 10

<210> 411
<211> 321
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 411
gatattgtga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgcaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggccattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagcgct gatctatgct gcattcaatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
agattcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttactctca caatcagtag cctgcagcct 240
gaagatcttg caagttatta ctgtcaacag tataatagat acccgtagac gttcggccaa 300
gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 412
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

6060A-WO_SeqList

<400> 412
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Ala Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ala Ile Arg Asn Asp
20 25 30
Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Phe Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Leu Ala Ser Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Arg Tyr Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 413
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 413
caggccatta gaaatgat 18

<210> 414
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 414
Gln Ala Ile Arg Asn Asp
1 5

<210> 415
<211> 9
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 415
gctgcattc 9

<210> 416
<211> 3
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 416
Ala Ala Phe
1

<210> 417
<211> 27
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 417
caacagtata atagataccc gtggacg 27

6060A-WO_SeqList

<210> 418
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 418
 Gln Gln Tyr Asn Arg Tyr Pro Trp Thr
 1 5

<210> 419
 <211> 357
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 419
 caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggct 60
 tcctgcaagg ttcccgatt cactctcact gaattatcca ttcactgggt gcgacaggct 120
 cctggaaaag ggcttgagtg gatgggaggt tttgatcctg aagatggtga aacaatctcc 180
 gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accgaggaca catctacaga cacagcctac 240
 atggaactga gcagcctgag atctgaagac acggccatat attactgttc aacgattttt 300
 ggagtggta ccaactttga caactggggc caggggaacc tggtcaccgt ctcctca 357

<210> 420
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 420
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Phe Thr Leu Thr Glu Leu
 20 25 30
 Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Gly Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr Ile Ser Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Glu Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ser Thr Ile Phe Gly Val Val Thr Asn Phe Asp Asn Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 421
 <211> 321
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 421
 gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgcaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc gggcaagtca ggccattaga aatgatttag gctgggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagcgct gatctatgct gcattcaatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 agattcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagtag cctgcagcct 240
 gaagatcttg caagttatta ctgtcaacag tataatagat acccgtagac gttcggccaa 300
 gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 422
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

6060A-WO_SeqList

<220>

<223> Synthetic

<400> 422

```

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

```

<210> 423

<211> 375

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 423

```

caggtgcagc tggtacagtc gggggggcggc ttggtacagc ctggcagggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cccctggatt caactttgat gattatgccca tgcactgggt cccggcaaact 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtgggtac tataggctat 180
gcggactctg tgaagggccg atttaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
cttcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagaaggg 300
gtatggttcg gaaaattgtt ctcatcctac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cctca                                     375

```

<210> 424

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 424

```

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

```

<210> 425

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 425

ggattcaact ttgatgatta tgcc

24

<210> 426

<211> 8

146

6060A-WO_SeqList

<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 426
Gly Phe Asn Phe Asp Asp Tyr Ala
1 5

<210> 427
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 427
attagttgga atagtgggtac tata 24

<210> 428
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 428
Ile Ser Trp Asn Ser Gly Thr Ile
1 5

<210> 429
<211> 54
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 429
gcaaaagaag gggatatggtt cggaaaattg ttctcatcct acggtatgga cgtc 54

<210> 430
<211> 18
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 430
Ala Lys Glu Gly Val Trp Phe Gly Lys Leu Phe Ser Ser Tyr Gly Met
1 5 10 15
Asp Val

<210> 431
<211> 321
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 431
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtcg gactgttact tacaacttag actggtacca gcagaagcct 120
ggccaggctc ccaggctcct catcttttgt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcaacttca ccatcaccag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcaacag tataataact ggccgtacac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa a 321

147

6060A-WO_SeqList

<210> 432
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 432
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Arg Thr Val Thr Tyr Asn
20 25 30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Phe Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Thr Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 433
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 433
cggactgtta cttacaac

18

<210> 434
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 434
Arg Thr Val Thr Tyr Asn
1 5

<210> 435
<211> 9
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 435
ggtgcatcc

9

<210> 436
<211> 3
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 436
Gly Ala Ser
1

<210> 437
<211> 27
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 437
caacagtata ataactggcc gtacact

27

<210> 438
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 438
Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Tyr Thr
1 5

<210> 439
<211> 375
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 439
gaagtgcagc tgggtgcagtc tggggggcggc ttggttcagc ctggcggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cccctggatt caactttgat gattatgccca tgcactgggt cccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttaga atagtggtag tattggctat 180
gcggaactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac tcggccttgt atttctgtgc aaaagaaggg 300
gtatggttcg gaaaattatt ttcatcctac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cctca 375

<210> 440
<211> 125
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 440
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Pro Gly Phe Asn Phe Asp Asp Tyr
20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Ser Ala Leu Tyr Phe Cys
85 90 95
Ala Lys Glu Gly Val Trp Phe Gly Lys Leu Phe Ser Ser Tyr Gly Met
100 105 110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 441
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 441
ggattcaact ttgatgatta tgcc

24

<210> 442
<211> 8

6060A-WO_SeqList

<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 442
Gly Phe Asn Phe Asp Asp Tyr Ala
1 5

<210> 443
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 443
attagttgga atagtggttag tatt 24

<210> 444
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 444
Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile
1 5

<210> 445
<211> 54
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 445
gcaaaagaag gggatatggtt cggaaaatta ttttcatacct acggtatgga cgtc 54

<210> 446
<211> 18
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 446
Ala Lys Glu Gly Val Trp Phe Gly Lys Leu Phe Ser Ser Tyr Gly Met
1 5 10 15
Asp Val

<210> 447
<211> 321
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 447
gaaatagtgt tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgcgt ctccagggga cagagcctcc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttacc ttcaacttag actggtacca gcagaaacct 120
ggccagcctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggcctcttg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcaacttca ccatcagcgg cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggccgtacac ttttggccag 300
gggaccaaag tggatatcaa a 321

150.

6060A-WO_SeqList

<210> 448
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 448
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15
Asp Arg Ala Ser Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Thr Phe Asn
20 25 30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ser
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 449
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 449
cagagtgtta ccttcaac 18

<210> 450
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 450
Gln Ser Val Thr Phe Asn
1 5

<210> 451
<211> 9
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 451
ggtgcatcc 9

<210> 452
<211> 3
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 452
Gly Ala Ser
1

<210> 453
<211> 27
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

LSI

6060A-WO_SeqList

<220>
<223> Synthetic

<400> 453
cagcagtata ataactggcc gtacact 27

<210> 454
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 454
Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Tyr Thr
1 5

<210> 455
<211> 375
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 455
gaggtgcagc tgggtggagtc cggcgggcggc ctggtgcagc ccggccgggtc cctgcggctg 60
tcctgcgccg cctccggctt caacttcgac gactacgccca tgcactgggt gcggcaggcc 120
cccggcaagg gcctggagtg ggtgtccggc atctcctgga actccggctc catcggctac 180
gccgactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgggaca acgccaagaa ctccctgtac 240
ctgcagatga actccctgcg ggccgaggac accgccctgt actactgcgc caaggagggc 300
gtgtggttcg gcaagctgtt ctctcctac ggcatggacg tgtggggcca gggcaccacc 360
gtgaccgtgt cctcc 375

<210> 456
<211> 125
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 456
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Phe Asp Asp Tyr
20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Glu Gly Val Trp Phe Gly Lys Leu Phe Ser Ser Tyr Gly Met
100 105 110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 457
<211> 321
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 457
gagatcgtga tgaccagtc ccccgccacc ctgtccgtgt ccccgggcga gcggggccacc 60
ctgtcctgcc gggcctccca gtccgtgacc ttcaacctgg cctggtacca gcagaagccc 120
ggccagcccg cccggctgct gatctacggc gcctccaccc gggccaccgg catccccgcc 180
cggttctccg gctccggctc cggcaccgag ttaccctga ccatctctc cctgcagtcc 240

6060A-WO_SeqList

gaggacttcg ccgtgtacta ctgccagcag tacaacaact ggccctacac cttcggccag 300
ggcaccaagc tggagatcaa g 321

<210> 458
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 458
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Thr Phe Asn
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Ala Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 459
<211> 375
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 459
gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggcggc ttggttcagc ctggcggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cccctggatt caactttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccaggaagg ggcctggagt ggtctcaggt attagtggga atagtggtag tattggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac tcggccttgt atttctgtgc aaaagaaggg 300
gtatggttcg gaaaattatt ttcatcctac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cctca 375

<210> 460
<211> 125
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 460
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Pro Gly Phe Asn Phe Asp Asp Tyr
20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Ser Ala Leu Tyr Phe Cys
85 90 95
Ala Lys Glu Gly Val Trp Phe Gly Lys Leu Phe Ser Ser Tyr Gly Met
100 105 110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 461
<211> 321
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

6060A-WO_SeqList

<220>
 <223> Synthetic
 <400> 461
 gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgcgt ctccagggga cagagcctcc 60
 ctctcctgca gggccagtca gagggttacc ttcaacttag actggtacca gcagaaacct 120
 ggccagcctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggcctctgg tatcccagcc 180
 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcaacttca ccatcagcgg cctgcagtct 240
 gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggccgtacac ttttggccag 300
 gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 462
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic
 <400> 462
 Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Ala Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Ala Ser Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Thr Phe Asn
 20 25 30
 Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ser
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Tyr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 463
 <211> 375
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic
 <400> 463
 caggtgcagc tggtagcagtc ggggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt cacccttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaaggt 120
 ccagggaagg gcctagagtg ggtctcaggt attagttgga atagtggtta taaagactat 180
 gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa gtccctgtat 240
 ctgcaaataga acagtctgag acctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagaaggg 300
 gtatggttcg gagaattatt ttcacacctac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360
 gtcaccgtct cctca 375

<210> 464
 <211> 125
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic
 <400> 464
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
 20 25 30
 Ala Met His Trp Val Arg Gln Gly Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Tyr Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Lys Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Glu Gly Val Trp Phe Gly Glu Leu Phe Ser Ser Tyr Gly Met
 100 105 110
 Asp val Trp Gly Gln Gly Thr Thr val Thr val Ser Ser

154

115	120	6060A-WO_SeqList	125
<210> 465			
<211> 24			
<212> DNA			
<213> Artificial Sequence			
<220>			
<223> Synthetic			
<400> 465			
ggattcacct ttgatgatta tgcc			24
<210> 466			
<211> 8			
<212> PRT			
<213> Artificial Sequence			
<220>			
<223> Synthetic			
<400> 466			
Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala			
1 5			
<210> 467			
<211> 24			
<212> DNA			
<213> Artificial Sequence			
<220>			
<223> Synthetic			
<400> 467			
attagttgga atagtgggta taaa			24
<210> 468			
<211> 8			
<212> PRT			
<213> Artificial Sequence			
<220>			
<223> Synthetic			
<400> 468			
Ile Ser Trp Asn Ser Gly Tyr Lys			
1 5			
<210> 469			
<211> 54			
<212> DNA			
<213> Artificial Sequence			
<220>			
<223> Synthetic			
<400> 469			
gcaaaagaag gggtatgggt cggagaatta ttttcatcct acggtatgga cgtc			54
<210> 470			
<211> 18			
<212> PRT			
<213> Artificial Sequence			
<220>			
<223> Synthetic			
<400> 470			
Ala Lys Glu Gly Val Trp Phe Gly Glu Leu Phe Ser Ser Tyr Gly Met			
1 5 10 15			
Asp Val			

ISS

6060A-WO_SeqList

<210> 471
<211> 321
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 471
gaaattgtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtcc gagggttagc agcaacttag cctgggtacca gcagaaacct 120
ggccagcctc ccaggctcct catctatggt acatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatacagaag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tatagtaact ggccatacac ttttggccag 300
gggaccaaag tggatatcaa a 321

<210> 472
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 472
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Pro Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Thr Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Arg Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Asn Trp Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 473
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 473
ccgagtgtta gcagcaac 18

<210> 474
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 474
Pro Ser Val Ser Ser Asn
1 5

<210> 475
<211> 9
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 475
ggtacatcc 9

<210> 476

156

6060A-WO_SeqList

<211> 3
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 476
Gly Thr Ser
1

<210> 477
<211> 27
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 477
cagcagtata gtaactggcc atacact 27

<210> 478
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 478
Gln Gln Tyr Ser Asn Trp Pro Tyr Thr
1 5

<210> 479
<211> 375
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 479
gaggtgcagc tgggtggagtc cggcgggcggc ctggtgcagc ccggccgggtc cctgcgggctg 60
tcctgcgccg cctccgggctt caccttcgac gactacgcca tgcactgggt gcggcaggcc 120
cccggcaagg gcctggagtg ggtgtccggc atctcctgga actccggcta caagggctac 180
gccgactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgggaca acgccaagaa ctccctgtac 240
ctgcagatga actccctgcg ggccgaggac accgccctgt actactgcgc caaggagggc 300
gtgtggttcg gcgagctgtt ctctctctac ggcattggacg tgtggggcca gggcaccacc 360
gtgaccgtgt cctcc 375

<210> 480
<211> 125
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 480
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Tyr Lys Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Glu Gly Val Trp Phe Gly Glu Leu Phe Ser Ser Tyr Gly Met
100 105 110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

154.

<210> 481
<211> 321
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 481
gagatcgtga tgacccagtc ccccgccacc ctgtccgtgt cccccggcga gcggggccacc 60
ctgtcctgcc gggcctcccc ctccgtgtcc tccaacctgg cctggtacca gcagaagccc 120
ggccaggccc cccggctgct gatctacggc acctccaccc gggccaccgg catccccgcc 180
cggttctccg gctccggctc cggcaccgag ttcaccctga ccattctctc cctgcagtcc 240
gaggacttcg ccgtgtacta ctgccagcag tactccaact ggccctacac cttcggccag 300
ggcaccaagc tggagatcaa g 321

<210> 482
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 482
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Pro Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Thr Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Asn Trp Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 483
<211> 375
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 483
gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacccttgat gattatgccca tgcactgggt ccggcaaggt 120
ccagggaagg gcctagagtg ggtctcaggt attagtggga atagtggta taaagactat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa gtccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag acctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagaaggg 300
gtatggttcg gagaattatt ttcacacctac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cctca 375

<210> 484
<211> 125
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 484
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Gly Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Tyr Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val

158

6060A-WO_SeqList

50					55					60					
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Lys	Ser	Leu	Tyr
65					70					75					80
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Asp	Thr	Ala	Leu	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Ala	Lys	Glu	Gly	Val	Trp	Phe	Gly	Glu	Leu	Phe	Ser	Ser	Tyr	Gly	Met
			100					105					110		
Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser			
		115					120					125			

<210> 485
<211> 321
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 485
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agcaacttag cctgggtacca gcagaaacct 120
ggccagcctc ccaggctcct catctatggt acatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagaag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tatagtaact ggccatacac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 486
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 486
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Pro Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Thr Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Arg Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Asn Trp Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 487
<211> 375
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 487
gaggtgcagc tgggtgcagtc tgggggaggc ttggtacagc ccggtaggtc cctgagactc 60
tcctgtacag cctctaaatt cacctttgaa gattatgcca tgcactgggt ccggcaagtt 120
ccagggaagg gcctggaatg ggtctcaggg attagtgtga atagtgttaa cataggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcgaatga atagtctgag agctgatgac acggccttgt attactgtgt gaaggaaggg 300
gtatggttcg ggaagtcatt ttcatcctac ggtttggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cctca 375

<210> 488
<211> 125
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

LS9

6060A-WO_SeqList

<400> 488
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Lys Phe Thr Phe Glu Asp Tyr
 20 25 30
 Ala Met His Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Asn Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Arg Met Asn Ser Leu Arg Ala Asp Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Val Lys Glu Gly Val Trp Phe Gly Lys Ser Phe Ser Ser Tyr Gly Leu
 100 105 110
 Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 489
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 489
 aaattcacct ttgaagatta tgcc 24

<210> 490
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 490
 Lys Phe Thr Phe Glu Asp Tyr Ala
 1 5

<210> 491
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 491
 attagttgga atagtggttaa cata 24

<210> 492
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 492
 Ile Ser Trp Asn Ser Gly Asn Ile
 1 5

<210> 493
 <211> 54
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 493
 gtgaaggaag gggatatgggtt cggaagtc ttttcacct acggtttgga cgtc 54

6060A-WO_SeqList

<210> 494
<211> 18
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 494
Val Lys Glu Gly Val Trp Phe Gly Lys Ser Phe Ser Ser Tyr Gly Leu
1 5 10 15
Asp Val

<210> 495
<211> 321
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 495
gaaatagtga tgacacagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccggggga aagagccacc 60
ctctcttgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctgggtatca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tgtcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcaacat tataattact ggccgtacac ttttggccag 300
gggaccaaag tggatatcaa a 321

<210> 496
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 496
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Asn Tyr Trp Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 497
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 497
cagagtgtta gcagcaac 18

<210> 498
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 498

261

6060A-WO_SeqList

Gln Ser Val Ser Ser Asn
1 5

<210> 499
<211> 9
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 499
ggtgcatcc 9

<210> 500
<211> 3
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 500
Gly Ala Ser
1

<210> 501
<211> 27
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 501
caacattata attactggcc gtacact 27

<210> 502
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 502
Gln His Tyr Asn Tyr Trp Pro Tyr Thr
1 5

<210> 503
<211> 375
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 503
gaggtgcagc tgggtggagtc cggcggcggc ctggtgcagc ccggccggtc cctgcggctg 60
tcctgcgccg cctccaagtt caccttcgag gactacgcca tgcactgggt gcggcaggcc 120
cccggcaagg gcctggagtg ggtgtccggc atctcctgga actccggcaa catcggctac 180
gccgactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgggaca acgccaagaa ctccctgtac 240
ctgcagatga actccctgcg ggccgaggac accgccctgt actactgcgt gaaggagggc 300
gtgtggttcg gcaagtcctt ctctcctac ggcctggacg tgtggggcca gggcaccacc 360
gtgaccgtgt cctcc 375

<210> 504
<211> 125
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

6060A-WO_SeqList

<400> 504
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Lys Phe Thr Phe Glu Asp Tyr
20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Asn Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Val Lys Glu Gly Val Trp Phe Gly Lys Ser Phe Ser Ser Tyr Gly Leu
100 105 110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 505
<211> 321
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 505
gagatcgtga tgacccagtc ccccgccacc ctgtccgtgt cccccggcga gcggggccacc 60
ctgtcctgcc gggcctccca gtccgtgtcc tccaacctgg cctggtacca gcagaagccc 120
ggccaggccc cccggctgct gatctacggc gcctccaccc gggccaccgg catccccgcc 180
cggttctccg gctccggctc cggcaccgag ttaccacctga ccatctcctc cctgcagtcc 240
gaggacttcg ccgtgtacta ctgccagcac tacaactact ggccctacac cttcggccag 300
ggcaccaagc tggagatcaa g 321

<210> 506
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 506
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Asn Tyr Trp Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 507
<211> 375
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 507
gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ccggtaggtc cctgagactc 60
tcctgtacag cctctaaatt cacctttgaa gattatgcc tgcactgggt ccggcaagtt 120
ccaggaagg gcctggaatg ggtctcagg attagtggga atagtggtaa cataggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcgaatga atagtctgag agctgatgac acggccttgt attactgtgt gaaggaagg 300
gtatggttcg ggaagtcatt ttcacctac ggtttgagc tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cctca 375

6060A-WO_SeqList

<210> 508
<211> 125
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 508
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Lys Phe Thr Phe Glu Asp Tyr
20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Asn Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Arg Met Asn Ser Leu Arg Ala Asp Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Val Lys Glu Gly Val Trp Phe Gly Lys Ser Phe Ser Ser Tyr Gly Leu
100 105 110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 509
<211> 321
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 509
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccggggga aagagccacc 60
ctctcttgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctggtatca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tgtcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttactcttca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcaacat tataattact ggccgtacac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 510
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 510
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Asn Tyr Trp Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 511
<211> 357
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 511

6060A-WO_SeqList

gaagtgcagc tgggtgcagtc tggggctgat gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg ttcccgata caccctcact gaattatcca tacactgggt gcgacaggct 120
cctggaaaag ggcttgaatg gatgggaggt ttgatcctg aacatgggtac aacaatctac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accgaggaca catctacaga cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgt aatgattttt 300
ggcgtggtta ccaattttga caactggggc caggaacca cggtcaccgt ctcctca 357

<210> 512
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 512
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Asp Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu
20 25 30
Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Gly Phe Asp Pro Glu His Gly Thr Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Glu Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Val Met Ile Phe Gly Val Val Thr Asn Phe Asp Asn Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 513
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 513
ggatacaccc tcactgaatt atcc 24

<210> 514
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 514
Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu Ser
1 5

<210> 515
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 515
tttgatcctg aacatgggtac aaca 24

<210> 516
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

162

6060A-WO_SeqList

<400> 516
Phe Asp Pro Glu His Gly Thr Thr
1 5

<210> 517
<211> 36
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 517
gtaatgattt ttggcgtggt taccaatttt gacaac 36

<210> 518
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 518
Val Met Ile Phe Gly Val Val Thr Asn Phe Asp Asn
1 5 10

<210> 519
<211> 321
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 519
gacattgtga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ccgtgagaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgagttag gctggatatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca cattcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttacta ttgttcacag gataacaatt tcccgtggac gtttggccaa 300
gggaccaagg tggaatcaa a 321

<210> 520
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 520
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Arg
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Glu
20 25 30
Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Phe Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Ser Gln Asp Asn Asn Phe Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 521
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

186.

6060A-WO_SeqList

<400> 521
cagggcatta gaaatgag 18

<210> 522
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 522
Gln Gly Ile Arg Asn Glu
1 5

<210> 523
<211> 9
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 523
gctgcatcc 9

<210> 524
<211> 3
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 524
Ala Ala Ser
1

<210> 525
<211> 27
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 525
tcacaggata acaatttccc gtggacg 27

<210> 526
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 526
Ser Gln Asp Asn Asn Phe Pro Trp Thr
1 5

<210> 527
<211> 357
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 527
caggtgcagc tgggtgcagtc cggcgccgag gtgaagaagc ccggcgccctc cgtgaagggtg 60
tcctgcaagg tgtccggcta caccctgacc gagctgtcca tgcactgggt gccggcaggcc 120
cccggcaagg gcctggagtg gatgggcccgc ttcgaccccg agcacggcac caccatctac 180

6060A-WO_SeqList

gcccagaagt tccagggccg ggtgaccatg accgaggaca cctccaccga caccgcctac 240
atggagctgt cctccctgcg gtccgaggac accgccgtgt actactgcgt gatgatcttc 300
ggcgtggtga ccaacttcga caactggggc cagggcaccc tggtgaccgt gtcctcc 357

<210> 528
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 528
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu
20 25 30
Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Gly Phe Asp Pro Glu His Gly Thr Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Glu Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Val Met Ile Phe Gly Val Val Thr Asn Phe Asp Asn Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 529
<211> 321
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 529
gacatccaga tgacccagtc cccctcctcc ctgtccgcct ccgtgggcga ccgggtgacc 60
atcacctgcc gggcctccca gggcatccgg aacgagctgg gctggtacca gcagaagccc 120
ggcaaggccc ccaagcggct gatctacgcc gcctcctccc tgcagtccgg cgtgccctcc 180
cggttctccg gctccggctc cggcaccgag ttaccacctga ccatctcctc cctgcagccc 240
gaggacttcg ccacctacta ctgtctccag gacaacaact tcccctggac cttcggccag 300
ggcaccaagg tggagatcaa g 321

<210> 530
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 530
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Glu
20 25 30
Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Ser Gln Asp Asn Asn Phe Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 531
<211> 357
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

6060A-WO_SeqList

<220>

<223> Synthetic

<400> 531

caggtgcagc

tggtgcagtc

tggggctgat

gtgaagaagc

ctggggcctc

agtgaaggtc

60

tcctgcaagg

tttccggata

caccctcact

gaattatcca

tacactgggt

gcgacaggct

120

cctggaaaag

ggcttgaatg

gatgggaggt

tttgatcctg

aacatgggtac

aacaatctac

180

gcacagaagt

tccagggcag

agtcacccatg

accgaggaca

catctacaga

cacagcctac

240

atggagctga

gcagcctgag

atctgaggac

acggccgtgt

attactgtgt

aatgattttt

300

ggcgtggtta

ccaattttga

caactggggc

caggggaaccc

tggtcaccgt

ctcctca

357

<210> 532

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 532

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Asp Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Gly Phe Asp Pro Glu His Gly Thr Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Glu Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Val Met Ile Phe Gly Val Val Thr Asn Phe Asp Asn Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 533

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 533

gacatccaga

tgacccagtc

tccatcctcc

ctgtctgcat

ccgtgagaga

cagagtcacc

60

atcacttgcc

gggcaagtca

gggcattaga

aatgagttag

gctggtatca

gcagaaacca

120

gggaaagccc

ctaagctcct

gatctatgct

gcatccagtt

tgcaaagtgg

gggtcccatca

180

aggttcagcg

gcagtggatc

tgggacagat

ttcactctca

cattcagcag

cctgcagcct

240

gaagattttg

caacttacta

ttgttcacag

gataacaatt

tcccgtggac

gtttggccaa

300

gggaccaagg

tggaatcaa

a

321

<210> 534

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 534

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Arg

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Glu

20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Phe Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Ser Gln Asp Asn Asn Phe Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 535
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<220>
<221> VARIANT
<222> (1)...(8)
<223> Xaa = Any Amino Acid

<400> 535
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 536
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<220>
<221> VARIANT
<222> (1)...(8)
<223> Xaa = Any Amino Acid

<400> 536
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 537
<211> 18
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<220>
<221> VARIANT
<222> (1)...(18)
<223> Xaa = Any AMino Acid

<400> 537
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15
Xaa Xaa

<210> 538
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<220>
<221> VARIANT
<222> (1)...(6)
<223> Xaa = Any Amino Acid

<400> 538
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 539

6060A-WO_SeqList

<211> 3
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<220>
<221> VARIANT
<222> (1)...(3)
<223> Xaa = Any Amino Acid

<400> 539
Xaa Xaa Xaa
1

<210> 540
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<220>
<221> VARIANT
<222> (1)...(9)
<223> Xaa = Any Amino Acid

<400> 540
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 541
<211> 330
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 541
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

11

6060A-WO_SeqList

Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe
		275					280					285			
Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn
	290					295					300				
Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr
305					310					315					320
Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys						
			325						330						

<210> 542
 <211> 327
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 542

Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg
1				5				10					15		
Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr
			20					25					30		
Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser
		35					40					45			
Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser
	50					55					60				
Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Lys	Thr
65					70				75					80	
Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys
			85					90					95		
Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Ser	Cys	Pro	Ala	Pro
			100					105					110		
Glu	Phe	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys
		115					120					125			
Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val
	130					135					140				
Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp
145					150					155					160
Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe
			165						170					175	
Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp
		180						185					190		
Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu
		195					200						205		
Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg
		210				215					220				
Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Gln	Glu	Glu	Met	Thr	Lys
225					230					235					240
Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp
			245						250					255	
Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys
		260						265					270		
Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser
		275					280					285			
Arg	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Glu	Gly	Asn	Val	Phe	Ser
	290					295					300				
Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser
305					310					315					320
Leu	Ser	Leu	Ser	Leu	Gly	Lys									
				325											

<210> 543
 <211> 327
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 543

Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg
1				5				10					15		
Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr
			20					25					30		

6060A-WO_SeqList

Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser
		35					40					45			
Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser
	50					55					60				
Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Lys	Thr
	65				70				75					80	
Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys
			85					90						95	
Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro
		100					105						110		
Glu	Phe	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys
	115						120					125			
Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val
	130					135					140				
Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp
	145				150					155					160
Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe
				165					170					175	
Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp
		180						185					190		
Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu
		195					200					205			
Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg
	210					215					220				
Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Gln	Glu	Glu	Met	Thr	Lys
	225				230					235					240
Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp
			245						250					255	
Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys
		260						265					270		
Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser
		275					280					285			
Arg	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Glu	Gly	Asn	Val	Phe	Ser
	290					295					300				
Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser
	305				310					315					320
Leu	Ser	Leu	Ser	Leu	Gly	Lys									
				325											

ANTICUERPOS HUMANOS DE ALTA AFINIDAD DE FACTOR DE CRECIMIENTO DE NERVIOS HUMANOS

5 Campo de la Invención

La presente invención se refiere a anticuerpos humanos y a fragmentos de unión de antígenos de anticuerpos humanos que se unen específicamente a factor de crecimiento de nervio humano (NGF, del inglés "nerve growth factor", y a métodos terapéuticos para usar dichos anticuerpos.

10

Estado de la técnica anterior

El factor de crecimiento de nervio (NGF) fue la primera neurotrofina identificada, y su función en el desarrollo y supervivencia de neuronas periféricas y centrales ha sido bien caracterizada. Se ha demostrado que el NGF es un factor de supervivencia y mantenimiento crítico en el desarrollo de las neuronas sensoriales simpáticas y embrionarias, y de las neuronas colinérgicas del cerebro anterior basal (Smeyne y col. (1994) Nature 368: 246-249; Crowley y col. (1994) Cell 76: 1001-1011). El NGF regula al alza la expresión de neuropéptidos en neuronas sensoriales (Lindsay y col. (1989) Nature 337: 362-364) y su actividad está mediada por dos receptores ligados a membrana diferentes, el receptor TrkA receptor y el receptor de neurotrofina común p75.

20

El NGF es elevado en el fluido sinovial de pacientes que padecen artritis reumatoide y otros tipos de artritis. Se ha demostrado que los antagonistas de NGF previenen la hiperalgesia y la alodinia en modelos animales de dolor inflamatorio neuropático y crónico.

25

Los anticuerpos anti-NGF se describen, por ejemplo, en los documentos WO 01/78698, WO 02/096458, WO 2004/032870, en las publicaciones de patente de EE.UU. 2005/0074821, 2004/0237124 y 2004/0219144.

BREVE RESUMEN DE LA INVENCION

30

En un primer aspecto, la invención proporciona anticuerpos completamente humanos y fragmentos de unión a antígenos de los mismos que específicamente se unen a factor de crecimiento de nervio humano (NGF) con una K_D de aproximadamente 5 pM o menos, y que no reaccionan de forma cruzada con neurotrofina-3 (NT-3). En una realización preferida, el anticuerpo anti-NGF, o el fragmento del mismo, se une a NGF humano con una K_D de 1,0 pM o menos. Dichos anticuerpos se caracterizan por unirse a NGF con una alta afinidad, una alta especificidad y por su capacidad para neutralizar la actividad de NGF. En las realizaciones preferidas, el anticuerpo o fragmento del mismo se une a NGF humana aproximadamente de 2 a 10 veces más que el NGF de rata y/o el NGF de ratón.

35

40

Los anticuerpos pueden ser longitud completa (por ejemplo, un anticuerpo IgG1 o IgG4) o pueden comprender una porción de unión a antígeno (por ejemplo, un fragmento

Fab, F(ab')₂ o scFv), y pueden modificarse para efectuar funcionalidad, por ejemplo para eliminar funciones efectoras residuales (Glu que elimina las funciones efectoras residuales (Reddy et al. (2000) J. Immunol. 164:1925-1933).

En una realización, la invención comprende un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada (HCVR, del inglés "heavy chain variable region") seleccionada del grupo de SEC ID N°: 4, 20, 36, 52, 68, 84, 100, 104, 108, 112, 116, 132, 136, 140, 156, 160, 176, 180, 184, 200, 204, 208, 224, 228, 232, 236, 240, 256, 260, 264, 280, 284, 288, 304, 308, 312, 328, 332, 336, 352, 356, 360, 376, 380, 384, 400, 404, 420, 424, 440, 456, 460, 464, 480, 484, 488, 504, 508, 512, 528 y 532, o una secuencia sustancialmente similar a la misma que tenga al menos un 90%, al menos un 95%, al menos un 98% o al menos un 99% de identidad de secuencia; más preferiblemente, el anticuerpo o fragmento del mismo comprende la HCVR mostrada en la SEC ID N°: 108, 100 ó 84; incluso más preferiblemente, la HCVR comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEC ID N°: 108.

En una realización, el anticuerpo o fragmento del mismo comprende además una región variable de cadena ligera (LCVR, del inglés "Light chain variable region") seleccionada del grupo SEC ID N°: 12, 28, 44, 60, 76, 92, 102, 106, 110, 114, 124, 134, 138, 148, 158, 168, 178, 182, 192, 202, 206, 216, 226, 230, 234, 238, 248, 258, 262, 272, 282, 286, 296, 306, 310, 320, 330, 334, 344, 354, 358, 368, 378, 382, 392, 402, 412, 422, 432, 448, 458, 462, 472, 482, 486, 496, 506, 510, 520, 530 y 534, o una secuencia sustancialmente similar a la misma que tenga al menos un 90%, al menos un 95%, al menos un 98% o al menos un 99% de identidad de secuencia. En una realización preferida, la LCVR es la SEC ID N°: 110, 102 ó 92; incluso más preferiblemente, la LCVR es la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEC ID N°: 110.

En realizaciones específicas, el anticuerpo o fragmento del mismo comprende un par de secuencias HCVR y LCVR (HCVR/LCVR) seleccionado del grupo SEC ID N°: 4/12, 20/28, 36/44, 52/60, 68/76, 84/92, 100/102, 104/106, 108/110, 112/114, 116/124, 132/134, 136/138, 140/148, 156/158, 160/168, 176/178, 180/182, 184/192, 200/202, 204/206, 208/216, 224/226, 228/230, 232/234, 236/238, 240/248, 256/258, 260/262, 264/272, 280/282, 284/286, 288/296, 304/306, 308/310, 312/320, 328/330, 332/334, 336/344, 352/354, 356/358, 360/368, 376/378, 380/382, 384/392, 400/402, 404/412, 420/422, 424/432, 440/448, 456/458, 460/462, 464/472, 480/482, 484/486, 488/496, 504/506, 508/510, 512/520, 528/530 y 532/534. En una realización preferida, el par HCVR/ LCVR es uno entre SEC ID N°: 108/110, 100/102 ó 84/92; más preferiblemente, SEC ID N°: 108/110.

En un segundo aspecto, la invención se caracteriza por un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo que comprende un dominio CDR3 de cadena pesada (HCDR3) seleccionado de SEC ID N°: 10, 26, 42, 58, 74, 90, 122, 146, 166, 190, 214, 246, 270, 294, 318, 342, 366, 390, 410, 430, 446, 470, 494 y 518, o una secuencia sustancialmente similar a la misma que tenga al menos un 90%, al menos un

JTS

95%, al menos un 98% o al menos un 99% de identidad de secuencia; y un dominio CDR3 de cadena ligera (LCDR3) seleccionado entre 18, 34, 50, 66, 82, 98, 130, 154, 174, 198, 222, 254, 278, 302, 326, 350, 374, 398, 418, 438, 454, 478, 502 y 526, o secuencias sustancialmente similares a la misma que tengan al menos un 90%, al menos un 95%, al menos un 98% o al menos un 99% de identidad de secuencia. En una realización preferida, el par HCDR3/LCDR3 es uno de SEC ID N°: 90 y 98; 214 y 222; 410 y 418; 430 y 438 ó 446 y 454; más preferiblemente, SEC ID N°: 90 y 98.

En una realización adicional, la invención comprende un anticuerpo o fragmento del mismo que comprende un dominio CDR1 de cadena pesada (HCDR1) seleccionado de SEC ID N°: 6, 22, 38, 54, 70, 86, 118, 142, 162, 186, 210, 242, 266, 290, 314, 338, 362, 386, 406, 426, 442, 466, 490 y 514, o una secuencia sustancialmente similar a la misma que tenga al menos un 90%, al menos un 95%, al menos un 98% o al menos un 99% de identidad de secuencia; un dominio CDR2 de cadena pesada (HCDR2) seleccionado de SEC ID N°: 8, 24, 40, 56, 72, 88, 120, 144, 164, 188, 212, 244, 268, 292, 316, 340, 364, 388, 408, 428, 444, 468, 492 y 516, o una secuencia sustancialmente similar a la misma que tenga al menos un 90%, al menos un 95%, al menos un 98% o al menos un 99% de identidad de secuencia; un dominio CDR1 de cadena ligera (LCDR1) seleccionado de SEC ID N°: 14, 30, 46, 62, 78, 94, 126, 150, 170, 194, 218, 250, 274, 298, 322, 346, 370, 394, 414, 434, 450, 474, 498, y 522, o una secuencia sustancialmente similar a la misma que tenga al menos un 90%, al menos un 95%, al menos un 98% o al menos un 99% de identidad de secuencia; y un dominio CDR2 de cadena ligera (LCDR2) seleccionado de SEC ID N°: 16, 32, 48, 64, 80, 96, 128, 152, 172, 196, 220, 252, 276, 300, 324, 348, 372, 396, 416, 436, 452, 476, 500 y 524, o una secuencia sustancialmente similar a la misma que tenga al menos un 90%, al menos un 95%, al menos un 98% o al menos un 99% de identidad de secuencia. En una realización preferida, las secuencias CDR de cadena pesada y ligera son SEC ID N°: 86, 88, 90, 94, 96 y 98; 210, 212, 214, 218, 220 y 222; 406, 408, 410, 414, 416 y 418; 442, 444, 446, 450, 452 y 454; y 426, 428, 430, 434, 436 y 438; incluso más preferiblemente, las secuencias CDR son SEC ID N°: 86, 88, 90, 94, 96 y 98.

En un tercer aspecto, la invención proporciona moléculas de ácido nucleico que codifican anticuerpos NGF o fragmentos de los mismos. Los vectores de expresión recombinantes que portan los ácidos nucleicos de la invención, y las células hospedantes en las que dichos vectores han sido introducidos, también son abarcados por la invención, así como los métodos para producir los anticuerpos mediante cultivo de las células hospedantes en condiciones que permitan la producción de los anticuerpos, y recuperar los anticuerpos producidos.

En una realización, la invención proporciona un anticuerpo o fragmento del mismo que comprende una HCVR codificada por una secuencia de ácidos nucleicos seleccionada entre SEC ID N°: 3, 19, 35, 51, 67, 83, 99, 103, 107, 111, 115, 131, 135, 139, 155, 159, 175, 179, 183, 199, 203, 207, 223, 227, 231, 235, 239, 255, 259, 263, 279,

283, 287, 303, 307, 311, 327, 331, 335, 351, 355, 359, 375, 379, 383, 399, 403, 419, 423, 439, 455, 459, 463, 479, 483, 487, 503, 507, 511, 527 y 531, o una secuencia sustancialmente idéntica que tenga al menos un 90%, al menos un 95%, al menos un 98% o al menos un 99% de homología con la misma; más preferiblemente, la HCVR está
5 codificada por la SEC ID N°: 107 ó 99.

En una realización, el anticuerpo o fragmento del mismo además comprende una LCVR codificada por una secuencia de ácido nucleico seleccionada entre SEC ID N°: 11, 27, 43, 59, 75, 91, 101, 105, 109, 113, 123, 133, 137, 147, 157, 167, 177, 181, 191, 201, 205, 215, 225, 229, 233, 237, 247, 257, 261, 271, 281, 285, 295, 305, 309, 319, 329, 333,
10 343, 353, 357, 367, 377, 381, 391, 401, 411, 421, 431, 447, 457, 461, 471, 481, 485, 495, 505, 509, 519, 529 y 533, o una secuencia sustancialmente idéntica que tenga al menos un 90%, al menos un 95%, al menos un 98% o al menos un 99% de homología con la misma; preferiblemente, la LCVR está codificada por la SEC ID N°: 109 ó 101.

En una realización, la invención presenta un anticuerpo o un fragmento de unión a
15 antígeno de un anticuerpo que comprende un dominio HCDR3 codificado por una secuencia de nucleótidos seleccionada entre SEC ID N°: 9, 25, 41, 57, 73, 89, 121, 145, 165, 189, 213, 245, 269, 293, 317, 341, 365, 389, 409, 429, 445, 469, 493 y 517, o una secuencia sustancialmente idéntica que tenga al menos un 90%, al menos un 95%, al menos un 98% o al menos un 99% de homología con la misma; y un dominio LCDR3
20 codificado por una secuencia de nucleótidos seleccionada entre SEC ID N°: 17, 33, 49, 65, 81, 97, 129, 153, 173, 197, 221, 253, 277, 301, 325, 349, 373, 397, 417, 437, 453, 477, 501 y 525, o una secuencia sustancialmente idéntica que tenga al menos un 90%, al menos un 95%, al menos un 98% o al menos un 99% de homología con la misma. En una realización preferida, las secuencias HCDR3 y LCDR3 están codificadas por las SEC ID
25 N°: 89 y 97, respectivamente.

En una realización adicional, el anticuerpo o fragmento del mismo comprende además un dominio HCDR1 codificado por una secuencia de nucleótidos seleccionada entre SEC ID N°: 5, 21, 37, 53, 69, 85, 117, 141, 161, 185, 209, 241, 265, 289, 313, 337, 361, 385, 405, 425, 441, 465, 489 y 513, o una secuencia sustancialmente idéntica que
30 tenga al menos un 90%, al menos un 95%, al menos un 98% o al menos un 99% de homología con la misma; un dominio HCDR2 codificado por una secuencia de nucleótidos seleccionada entre SEC ID N°: 7, 23, 39, 55, 71, 87, 119, 143, 163, 187, 211, 243, 267, 291, 315, 339, 363, 387, 407, 427, 443, 467, 491 y 515, o una secuencia sustancialmente idéntica que tenga al menos un 90%, al menos un 95%, al menos un 98% o al menos un
35 99% de homología con la misma; un dominio LCDR1 codificado por una secuencia de nucleótidos seleccionada entre SEC ID N°: 13, 29, 45, 61, 77, 93, 125, 149, 169, 193, 217, 249, 273, 297, 321, 345, 369, 393, 413, 433, 449, 473, 497 y 521, o una secuencia sustancialmente idéntica que tenga al menos un 90%, al menos un 95%, al menos un 98% o al menos un 99% de homología con la misma; y un dominio LCDR2 codificado por
40 una secuencia de nucleótidos seleccionada entre SEC ID N°: 15, 31, 47, 63, 79, 95, 127,

151, 171, 195, 219, 251, 275, 299, 323, 347, 371, 395, 415, 435, 451, 475, 499 y 523, o una secuencia sustancialmente idéntica que tenga al menos un 90%, al menos un 95%, al menos un 98% o al menos un 99% de homología con la misma. En una realización preferida, el anticuerpo o fragmento del mismo comprende secuencias CDR de cadena pesada codificadas por SEC ID N°: 85, 87 y 89; y secuencias CDR de cadena ligera codificadas por SEC ID N°: 93, 95 y 97.

En un cuarto aspecto, la invención presenta un anticuerpo aislado o un fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo que se une específicamente a NGF humano, que comprende un HCDR3 y un LCDR3, en donde el HCDR3 comprende una secuencia de aminoácidos de fórmula $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8 - X^9 - X^{10} - X^{11} - X^{12} - X^{13} - X^{14} - X^{15} - X^{16} - X^{17} - X^{18}$ (SEC ID N°: 537) en donde X^1 es Ala o Ser, X^2 es Thr o Lys, X^3 es Glu o Ile, X^4 es Phe o Gly, X^5 es Val o Gly, X^6 es Val o Trp, X^7 es Val o Phe, X^8 es Thr o Gly, X^9 es Asn o Lys, X^{10} es Phe o Leu, X^{11} es Asp o Phe, X^{12} es Asn o Ser, X^{13} es Ser o está ausente, X^{14} es Tyr o está ausente, X^{15} es Gly o está ausente, X^{16} es Met o está ausente, X^{17} es Asp o está ausente y X^{18} es Val o está ausente; y el LCDR3 comprende una secuencia de aminoácidos de fórmula $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8 - X^9$ (SEC ID N°: 540) en donde X^1 es Gln, X^2 es Gln, X^3 es Tyr, X^4 es Asn, X^5 es Arg o Asn, X^6 es Tyr o Trp, X^7 es Pro, X^8 es Tyr o Trp y X^9 es Thr.

En una realización más específica, el anticuerpo o fragmento del mismo además comprende una secuencia HCDR1 de fórmula $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8$ (SEC ID N°: 535), en donde X^1 es Gly, X^2 es Phe, X^3 es Thr o Asn, X^4 es Phe o Leu, X^5 es Thr o Asp, X^6 es Asp o Glu, X^7 es Tyr o Leu y X^8 es Ser o Ala; una secuencia HCDR2 de fórmula $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8$ (SEC ID N°: 536), en donde X^1 es Ile o Phe, X^2 es Asp o Ser, X^3 es Pro o Trp, X^4 es Glu o Asn, X^5 es Asp o Ser, X^6 es Gly, X^7 es Thr, Glu o Ser, X^8 es Thr o Ile; una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos de fórmula $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8 - X^9 - X^{10} - X^{11} - X^{12} - X^{13} - X^{14} - X^{15} - X^{16} - X^{17} - X^{18}$ (SEC ID N°: 537) en donde X^1 es Ala o Ser, X^2 es Thr o Lys, X^3 es Glu o Ile, X^4 es Phe o Gly, X^5 es Val o Gly, X^6 es Val o Trp, X^7 es Val o Phe, X^8 es Thr o Gly, X^9 es Asn o Lys, X^{10} es Phe o Leu, X^{11} es Asp o Phe, X^{12} es Asn o Ser, X^{13} es Ser o está ausente, X^{14} es Tyr o está ausente, X^{15} es Gly o está ausente, X^{16} es Met o está ausente, X^{17} es Asp o está ausente y X^{18} es Val o está ausente; una secuencia LCDR1 de fórmula $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6$ (SEC ID N°: 538) en donde X^1 es Gln o Arg, X^2 es Ala, Ser o Thr, X^3 es Val o Ile, X^4 es Arg o Thr, X^5 es Asn, Phe o Tyr y X^6 es Asp o Asn; una secuencia LCDR2 de fórmula $X^1 - X^2 - X^3$ (SEC ID N°: 539) en donde X^1 es Gly o Ala, X^2 es Ala y X^3 es Ser o Phe y una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos de fórmula $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8 - X^9$ (SEC ID N°: 540) en donde X^1 es Gln, X^2 es Gln, X^3 es Tyr, X^4 es Asn, X^5 es Arg o Asn, X^6 es Tyr o Trp, X^7 es Pro, X^8 es Tyr o Trp y X^9 es Thr.

En un quinto aspecto, la invención se caracteriza por un anticuerpo o fragmento de anticuerpo completamente humano que bloquea la actividad de NGF con una IC_{50} inferior a aproximadamente 10 nM, medida mediante un ensayo basado en células PC12 *in vitro*

(descrito más adelante). En una realización preferida, el anticuerpo de la invención exhibe una IC_{50} de aproximadamente 500 pM o menos, incluso más preferiblemente, una IC_{50} de aproximadamente 100 pM o menos; aproximadamente 50 pM o menos o aproximadamente 25 pM o menos.

5 En una realización, la invención proporciona un anticuerpo humano aislado, o una porción de unión a antígeno del mismo, que se une a NGF con una K_D inferior a aproximadamente 500 pM, preferiblemente inferior a aproximadamente 300 pM, incluso más preferiblemente inferior a aproximadamente 100 pM, inferior a aproximadamente 50 pM, inferior a aproximadamente 20 pM; inferior a aproximadamente 10 pM, inferior a
10 aproximadamente 5 pM, o inferior a aproximadamente 1 pM, determinada mediante resonancia de plasmón superficial (BIAcore™). En una realización preferida, el anticuerpo humano anti-NGF, o el fragmento de anticuerpo, de la invención se une a NGF humano con una K_D de aproximadamente 0,5 pM o menos. En las realizaciones preferidas, el anticuerpo o fragmento se une a NGF humano con una afinidad
15 aproximadamente 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 veces superior que a NGF de rata, y aproximadamente 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 veces superior que a NGF de ratón.

En una realización preferida, el anticuerpo o fragmento del mismo exhibe una alta especificidad por NGF humano, por ejemplo, no reacciona de forma cruzada con la íntimamente relacionada neurotrofina-3 (NT-3). Por tanto, en una realización preferida, el
20 anticuerpo o fragmento de alta afinidad y selectividad exhibe una K_D para NGF humano de 1,0 pM o menos, inhibe la unión de NGF a receptores TrkA y p75, y no reacciona de forma cruzada con NT-3 humana, según se ha determinado mediante resonancia de plasmón superficial. La NT-3 desempeña un papel crítico en procesos fisiológicos tales como por ejemplo la coordinación neuronal motora muscular, y por tanto los anticuerpos o
25 fragmentos de anticuerpo que no reaccionen de forma cruzada con NT-3 proporcionan una ventaja clínica y terapéutica no esperada sobre los anticuerpos de la técnica anterior. Se ha demostrado que la NT-3 previene el desarrollo de hiperalgesia térmica en el modelo CCI de dolor neuropático (véase, por ejemplo, Wilson-Gerwing y col. (2005) J Neuroscience 25: 758-767). Más recientemente, se ha demostrado que la NT-3 exógena
30 disminuye significativamente la expresión de dos canales de sodio que parecen desempeñar una función en la generación del dolor neuropático (Wilson-Gerwing & Verge (2006) Neuroscience 141: 2075-2085). Estos datos sugieren un papel beneficioso de la NT-3 en el dolor neuropático.

La invención abarca anticuerpos anti-NGF que tienen un modelo de glicosilación
35 modificado. En algunas aplicaciones, la modificación para eliminar posiciones de glicosilación no deseadas puede ser útil, o un anticuerpo que carezca de resto fucosa presente en la cadena del oligosacáridos, por ejemplo, para aumentar la función de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (ADCC) (véase Shield y col. (2002) JBC 277: 26733). En otras aplicaciones, se puede hacer una modificación de la galactosilación
40 a fin de modificar la citotoxicidad dependiente complementaria (CDC).

En un sexto aspecto, la invención presenta una composición que comprende un anticuerpo humano recombinante o un fragmento del mismo que se une específicamente a NGF, y un vehículo aceptable. En un aspecto relacionado, la invención presenta una composición que es una combinación de un inhibidor de NGF y un segundo agente terapéutico. En una realización, el inhibidor de NGF es un anticuerpo o fragmento del mismo. En una realización preferida, el segundo agente terapéutico es cualquier agente terapéutico adecuado que se combina de forma ventajosa con un inhibidor de NGF.

En un séptimo aspecto, la invención presenta métodos para inhibir la actividad de NGF humano usando el anticuerpo anti-NGF o la porción de unión de antígeno del anticuerpo de la invención. El trastorno tratado es cualquier enfermedad o afección que se ve mejorada, aliviada, inhibida o prevenida por la eliminación, inhibición o reducción de la actividad de NGF. Más específicamente, la invención proporciona un método para tratar una afección o enfermedad mediada por NGF tal como dolor inflamatorio, dolor de incisión post-operatorio, síndrome de dolor regional complejo, dolor de cáncer óseo primario o metastático, dolor neuropático, dolor de fractura, dolor de fractura osteoporótica, dolor resultante de quemaduras, osteoporosis, dolor de gota de articulación, dolores asociados con crisis células falciformes, y otros dolores nociceptivos, así como carcinoma hepatocelular, cáncer de pecho y cirrosis hepática, mediante la administración de un inhibidor de NGF, tal como el anticuerpo o fragmento de anticuerpo de la invención, como agente sencillo, o con un segundo agente terapéutico. En realizaciones preferidas se tratan preferiblemente afecciones de dolor neuropático, tales como las afecciones de neuralgia trigeminal, neuralgia post-herpética, dolor de miembro fantasma, fibromialgia, distrofia simpática refleja y dolor neurogénico. El segundo agente terapéutico puede ser un inhibidor de interleuquina-1 (IL-1), por ejemplo, una proteína de fusión tal como la descrita en la Patente de EE.UU. Nº 6.927.044, o un fármaco antiepiléptico, tal como gabapentina, pregabalina, topiramato; o un antidepresivo tricíclico, tal como amitriptilina, celecoxib; un antagonista de citoquina, tal como una proteína o anticuerpo antagonista contra IL-1, IL-6, IL-6R, IL-18 o IL-18R. En una realización, el segundo agente terapéutico es otra neurotrofina, por ejemplo NT-3.

En un octavo aspecto, la invención proporciona un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno tal como se ha descrito anteriormente para su uso en la atenuación o inhibición de una enfermedad o afección mediada por NGF en un humano. La afección o enfermedad mediada por NGF es inhibida sin un perjuicio significativo de la coordinación motriz, y es una entre dolor inflamatorio, dolor de incisión post-operatorio, dolor neuropático, dolor de fractura, dolor de gota de articulación, neuralgia post-herpética, dolor procedente de quemaduras, dolor de cáncer, dolor de osteoartritis o artritis reumatoide, ciática, dolor asociado a crisis de células falciformes, o neuralgia post-herpética.

En un aspecto relacionado, la invención proporciona el uso de un anticuerpo o de un fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo tal como se ha descrito anteriormente

en la fabricación de un medicamento para su uso en la atenuación o inhibición de una enfermedad o afección mediada por NGF en un humano.

A partir de una revisión de la siguiente descripción detallada se evidenciarán otros objetivos y ventajas.

5

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Antes de describir los presentes métodos debe entenderse que esta invención no está limitada a métodos particulares, y a las afecciones experimentales descritas, ya que dichos métodos y afecciones pueden variar. También debe entenderse que la terminología usada en la presente memoria es únicamente para el propósito de describir realizaciones particulares, y no pretende ser limitante, puesto que el alcance de la presente invención sólo estará limitado por las reivindicaciones anexas.

A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente memoria tienen el mismo significado utilizado habitualmente por el especialista en la técnica a la que pertenece esta invención. Aunque se pueden usar cualesquier métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en la presente memoria para la práctica o ensayo de la presente invención, los métodos y materiales preferidos se describen a continuación.

Definiciones

La expresión “factor de crecimiento de nervio humano” o “NGF”, tal como se usa en la presente memoria, se refiere a NGF humano que tiene la secuencia de ácido nucleico mostrada en la SEC ID N°: 1 y la secuencia de aminoácidos de la SEC ID N°: 2, o a un fragmento biológicamente activo del mismo.

El término “anticuerpo”, tal como se usa en la presente memoria, pretende referirse a moléculas de inmunoglobulina que constan de cuatro cadenas de polipéptido, dos cadenas pesadas (H) y dos cadenas ligeras (L) interconectadas mediante enlaces de disulfuro. Cada cadena pesada consta de una región variable de cadena pesada (abreviado aquí como HCVR o VH) y una región constante de cadena pesada. La región constante de cadena pesada consta de tres dominios, CH1, CH2 y CH3. Cada cadena ligera consta de una región variable de cadena ligera (abreviado aquí como LCVR o VL) y una región constante de cadena ligera. La región constante de cadena ligera consta de un dominio, CL. Las regiones VH y VL pueden subdividirse adicionalmente en regiones de hipervariabilidad, denominadas regiones determinantes de complementariedad (CDR), intercaladas con regiones que están más conservadas, denominadas regiones de estructura (FR). Cada VH y VL consta de tres CDRs y cuatro FRs, dispuestas desde el extremo amino al extremo carboxílico en el siguiente orden: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4.

La expresión “porción de unión a antígeno” de un anticuerpo (o simplemente “porción de anticuerpo” o “fragmento de anticuerpo”), tal como se usa en la presente

memoria, se refiere a uno o más fragmentos de un anticuerpo que mantiene la capacidad de unirse específicamente a un antígeno (por ejemplo NGF). Se ha demostrado que la función de unión a antígeno de un anticuerpo puede ser realizada por fragmentos de un anticuerpo de longitud completa. Los ejemplos de fragmentos de unión abarcados por la

5 expresión "porción de unión a antígeno" de un anticuerpo incluyen (i) un fragmento Fab, un fragmento monovalente que consiste en los dominios VL, VH, CL y CH1; (ii) un fragmento $F(ab')_2$, un fragmento bivalente que consta de dos fragmentos Fab ligados mediante un puente de disulfuro en la región bisagra; (iii) un fragmento Fd de los dominios VH y CH1; (iv) un fragmento Fv que consiste en los dominios VL y VH de un brazo

10 sencillo de un anticuerpo; (v) un fragmento dAb (Ward y col. (1989) Nature 241: 544-546), que consiste en un dominio VH; y (vi) una región determinante de complementariedad aislada (CDR). Además, aunque los dos dominios del fragmento Fv, VL y VH, están codificados por genes separados, pueden unirse, usando métodos recombinantes, mediante un ligando sintético que permita que se obtengan como una única cadena

15 proteínica en la que las regiones VL y VH se emparejan para formar moléculas monovalentes (conocidas como Fv de cadena sencilla (scFv); véase por ejemplo Bird y col. (1988) Science 242: 423-426; y Huston y col. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85: 5879-5883). Se pretende que dichos anticuerpos de cadena sencilla también estén abarcados por la expresión "porción de unión a antígeno" de un anticuerpo. Otras formas

20 de anticuerpos de cadena sencilla, tales como diacuerpos, también quedan abarcadas. Los diacuerpos son anticuerpos bivalentes biespecíficos en los que los dominios VH y VL están expresados en una única cadena de polipéptidos, pero usando un ligando que es demasiado corto para permitir el emparejamiento entre dos dominios de la misma cadena, forzando con ello que los dominios se emparejen con dominios complementarios de otra

25 cadena y creando dos posiciones de unión a antígeno (véase por ejemplo Holliger y col. (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 6444-6448; Poljak y col. (1994) Structure 2: 1121-1123).

Adicionalmente, un anticuerpo o porción de unión a antígeno del mismo puede ser parte de moléculas de inmunoadhesión mayores, formadas mediante asociación

30 covalente o no covalente del anticuerpo o porción de anticuerpo con una o más proteínas o péptidos. Los ejemplos de dichas moléculas de inmunoadhesión incluyen el uso de la región nuclear de estreptavidina para obtener una molécula scFv tetramérica (Kipriyanov y col. (1995) Human Antibodies and Hybridomas 6: 93-101) y el uso de un residuo de cisteína, un péptido marcador y una etiqueta de polihistidina C-terminal para obtener

35 moléculas scFv bivalentes y biotiniladas (Kipriyanov y col. (1994) Mol. Immunol. 31: 1047-1058). Las porciones de anticuerpo, tales como los fragmentos Fab y $F(ab')_2$, pueden prepararse a partir de anticuerpos completos usando técnicas convencionales, tales como digestión de papaína o pepsina, respectivamente, de anticuerpos enteros. Además, se pueden obtener anticuerpos, porciones de anticuerpos y moléculas de inmunoadhesión

40 usando técnicas estándares de ADN recombinante, tal como se describe en la presente

memoria.

La expresión "anticuerpo humano", tal como se usa en la presente memoria, pretende incluir anticuerpos que tienen regiones variables y constantes derivadas de secuencias de inmunoglobulina de línea germinal humana. Los anticuerpos humanos de la invención pueden incluir residuos de aminoácido no codificados por secuencias de inmunoglobulina de línea germinal humana (por ejemplo, mutaciones introducidas por mutagénesis aleatoria o específica de posición *in vitro* o mediante mutación somática *in vivo*), por ejemplo en las CDRs y en particular en la CDR3. Sin embargo, la expresión "anticuerpo humano", tal como se usa en la presente memoria, no pretende incluir anticuerpos en los que las secuencias CDR derivadas de línea germinal de otras especies de mamíferos, tales como ratón, han sido ancladas en secuencias estructurales humanas.

La expresión "anticuerpo humano recombinante", tal como se usa en la presente memoria, pretende incluir todos los anticuerpos humanos que se preparan, expresan, crean o aíslan usando medios recombinantes, tales como los anticuerpos expresados usando un vector de expresión recombinante transfectado en una célula hospedante (descrita más adelante), los anticuerpos aislados a partir de una biblioteca de anticuerpos humanos combinatoria recombinante (descrita más adelante), los anticuerpos aislados a partir de un animal (por ejemplo un ratón) que es transgénico para genes de inmunoglobulina humana (véase por ejemplo Taylor y col. (1992) Nucl. Acids Res. 20: 6287-6295) o los anticuerpos expresados, creados o aislados mediante cualquier otro medio que implique la división de secuencias génicas de inmunoglobulina humana en otras secuencias de ADN. Dichos anticuerpos humanos recombinantes tienen regiones variables y constantes derivadas de secuencias de inmunoglobulina de línea germinal humana. En determinadas realizaciones, sin embargo, dichos anticuerpos humanos recombinantes son sometidos a mutagénesis *in vitro* (o, cuando se usa un animal transgénico para secuencias de Ig humanas, mutagénesis somática *in vivo*) y por tanto las secuencias de aminoácidos de las regiones VH y VL de los anticuerpos recombinantes son secuencias que, aunque derivadas de y relacionadas con secuencias VH y VL de línea germinal humana, pueden no existir de forma natural en el repertorio *in vivo* de línea germinal de anticuerpo humano.

Un "anticuerpo aislado", tal como se usa en la presente memoria, pretende referirse a un anticuerpo que está sustancialmente libre de otros anticuerpos que tienen diferentes especificidades antigénicas (por ejemplo, un anticuerpo aislado que se une específicamente a antígenos que no son NGF). Un anticuerpo aislado que se une específicamente a NGF puede, sin embargo, tener una reactividad cruzada con otros antígenos, tales como moléculas de NGF de otras especies. Además, un anticuerpo aislado puede encontrarse sustancialmente libre de otros materiales celulares y/o productos químicos.

Un "anticuerpo neutralizante", tal como se usa en la presente memoria (o un "anticuerpo que neutraliza actividad de NGF"), pretende referirse a un anticuerpo cuya

unión a NGF resulta en la inhibición de la actividad biológica del NGF. Esta inhibición de la actividad biológica del NGF puede establecerse midiendo uno o más indicadores de actividad biológica de NGF, tales como la activación celular inducida por NGF y la unión de NGF a receptor de NGF. Estos indicadores de actividad biológica de NGF pueden establecerse mediante uno o más entre varios ensayos estándar in vitro o in vivo
5 conocidos en la técnica (véanse los ejemplos más adelante).

Una "CDR" o región determinante de complementariedad es una región de hipervariabilidad intercalada con regiones que están más conservadas, denominadas "regiones estructurales". Un grupo de CDRs puede definirse como una secuencia de
10 aminoácidos de consenso.

La expresión "resonancia de plasmón superficial", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un fenómeno óptico que permite el análisis en tiempo real de interacciones bioespecíficas mediante la detección de alteraciones en concentraciones de proteínas dentro de una matriz de biosensor, por ejemplo usando el sistema BIACORE™
15 (Pharmacia Biosensor AB, Uppsala, Suecia y Piscataway, N.J.).

El término " K_D ", tal como se usa en la presente memoria, pretende referirse a la constante de equilibrio de disociación de una interacción anticuerpo-antígeno dada.

La expresión "molécula de ácido nucleico aislada", tal como se usa en la presente memoria en referencia a ácidos nucleicos que codifican anticuerpos o porciones de anticuerpos (por ejemplo, VH, VL, CDR3) que se unen a NGF, pretende referirse a una
20 molécula de ácido nucleico en la que las secuencias de nucleótidos que codifican el anticuerpo o porción de anticuerpo están libres de otras secuencias de nucleótidos que codifiquen anticuerpos o porciones de anticuerpos que se unen a antígenos distintos al NGF, otras secuencias que pueden flanquear de forma natural el ácido nucleico en ADN
25 genómico humano. Por tanto, por ejemplo, un ácido nucleico aislado de la invención que codifica una región VH de un anticuerpo anti-NGF no contiene otras secuencias que codifiquen otras regiones VH que se unen a antígenos diferentes al NGF humano.

El término "epítipo" incluye cualquier determinante, preferiblemente un determinante polipéptido, capaz de unirse específicamente a una inmunoglobulina o un
30 receptor de células T. En determinadas realizaciones, los determinantes epítopos incluyen agrupamientos de moléculas superficiales químicamente activas tales como aminoácidos, cadenas laterales de azúcares, grupos fosforilo o grupos sulfonilo, y, en determinadas realizaciones, pueden tener características estructurales tridimensionales específicas, y/o características de carga específicas. Un epítipo es una región de un antígeno que está
35 unida a un anticuerpo. En determinadas realizaciones, se dice que un anticuerpo se une específicamente a un antígeno cuando reconoce preferentemente a su antígeno diana en una mezcla compleja de proteínas y/o macromoléculas. En realizaciones preferidas, se dice que un anticuerpo se une específicamente a un antígeno cuando la constante de equilibrio de disociación es inferior o igual a 10^{-8} M, más preferiblemente cuando la
40 constante de equilibrio de disociación es inferior o igual a 10^{-9} M, y aún más

preferiblemente cuando la constante de equilibrio de disociación es inferior o igual a 10^{-10} M.

La expresión "identidad sustancial" o "sustancialmente idéntico", cuando se refiere a un ácido nucleico o a un fragmento del mismo, indica que, cuando se alinea de forma óptima con inserciones y eliminaciones de nucleótidos apropiadas con otro ácido nucleico (o con su cadena complementaria), existe una identidad de secuencia de nucleótidos en al menos aproximadamente un 90%, y más preferiblemente en al menos aproximadamente un 95%, 96%, 97%, 98% ó 99% de las bases de nucleótidos, determinado mediante cualquier algoritmo bien conocido de identidad de secuencia, tal como FASTA, BLAST o GAP, tal como se discute más adelante.

Aplicada a polipéptidos, la expresión "similitud sustancial" o "sustancialmente similar" significa que dos secuencias de péptidos, cuando se alinean de forma óptima, tal como con los programas GAP o BESTFIT usando pesos de hueco por defecto, comparten al menos un 90% de identidad de secuencia, incluso más preferiblemente al menos un 95%, 98% ó 99% de identidad de secuencia. Preferiblemente, las posiciones de los residuos que no son idénticas difieren en sustituciones conservativas de aminoácidos. Una "sustitución conservativa de aminoácidos" es aquella en la que se sustituye un residuo de aminoácido por otro residuo de aminoácido que tiene una cadena lateral (grupo R) con propiedades químicas similares (por ejemplo, carga o hidrofobicidad). En general, una sustitución conservativa de aminoácidos no cambiará sustancialmente las propiedades funcionales de una proteína. En los casos en los que dos o más secuencias de aminoácidos difieren entre ellas en sustituciones conservativas, el porcentaje o el grado de similitud puede ajustarse hacia arriba para corregir la naturaleza conservativa de la sustitución. Los medios para realizar dicho ajuste son bien conocidos para los especialistas en la técnica. Véase, por ejemplo, Pearson (1994) *Methods Mol. Biol.* 24: 307-331. Los ejemplos de grupos de aminoácidos que tienen cadenas laterales con propiedades químicas similares incluyen 1) cadenas laterales alifáticas: glicina, alanina, valina, leucina e isoleucina; 2) cadenas laterales alifáticas-hidroxilo: serina y treonina; 3) cadenas laterales que contienen amidas: asparagina y glutamina; 4) cadenas laterales aromáticas: fenilalanina, tirosina y triptófano; 5) cadenas laterales básicas: lisina, arginina e histidina; 6) cadenas laterales ácidas: aspartato y glutamato; y 7) cadenas laterales que contienen azufre: cisteína y metionina. Los grupos de sustituciones conservativas de aminoácidos preferidas son: valina-leucina-isoleucina, fenilalanina-tirosina, lisina-arginina, glutamato-aspartato y asparagina-glutamina. Alternativamente, un reemplazamiento conservativo es cualquier cambio que tenga un valor positivo en la matriz de similitud PAM250 log descrita en Gonnet y col. (1992) *Science* 256: 1443-45. Un reemplazamiento "moderadamente conservativa" es cualquier cambio que tenga un valor no negativo en la matriz de similitud PAM250 log.

La similitud de secuencia para polipéptidos se mide habitualmente usando un software de análisis de secuencia. El software de análisis de proteínas busca secuencias

similares usando medidas de similitud asignadas a varias sustituciones, eliminaciones y otras modificaciones, que incluyen sustituciones conservativas de aminoácidos. Por ejemplo, el software GCG contiene programas tales como GAP y BESTFIT, que pueden ser usados con parámetros por defecto para determinar la homología de secuencia o la

5 identidad de secuencia entre polipéptidos estrechamente relacionados, tales como polipéptidos homogéneos procedentes de diferentes especies de organismos o entre una proteína natural y una muteína de la misma. Véase, por ejemplo, GCG Versión 6.1. También se pueden comparar secuencias de polipéptidos usando FASTA con parámetros por defecto o recomendados, un programa en GCG Versión 6.1. El FASTA (por ejemplo,

10 FASTA2 y FASTA3) proporciona alineamientos y el porcentaje de identidad de secuencia de las regiones del mejor solapamiento entre las secuencias solicitadas y buscadas (Pearson (2000) ver más arriba). Otro algoritmo preferido para la comparación de una secuencia de la invención con una base de datos que contiene un número elevado de secuencias de diferentes organismos es el programa de ordenador BLAST, especialmente

15 el BLASTP o el TBLASTN, usando parámetros por defecto. Véase por ejemplo Altschul y col. (1990) J. Mol. Biol. 215: 403-410 y Altschul y col. (1997) Nucleic Acids Res. 25: 3389-3402.

Preparación de Anticuerpos Humanos

20 Los métodos para generar anticuerpos humanos incluyen, por ejemplo, tecnología VELOCIMMUNE™, XENOMOUSE™ (Green y col. (1994) Nature Genetics 7: 13-21), la estrategia "minilocalización", y la exposición de fagos. La tecnología VELOCIMMUNE™ (Patente de EE.UU. Nº 6.596.541, Regeneron Pharmaceuticals) abarca un método para generar un anticuerpo completamente humano de alta especificidad hacia un antígeno

25 seleccionado. Esta tecnología implica la generación de un ratón transgénico que tenga un genoma que comprenda regiones variables de cadena pesada y ligera ligadas operativamente a una localización de región constante de ratón endógena de tal modo que el ratón produce un anticuerpo que comprende una región humana variable y una región de ratón constante como respuesta a la estimulación antigénica. El ADN que

30 codifica las regiones variables de cadena pesada y ligera del anticuerpo es aislado y ligado operativamente a ADN que codifica las regiones constantes humanas de cadena pesada y ligera. A continuación el ADN es expresado en una célula capaz de expresar el anticuerpo completamente humano. En una realización específica, la célula es una célula CHO.

35 Los anticuerpos pueden ser terapéuticamente útiles para bloquear una interacción ligando-receptor o para inhibir la interacción receptor componente, más que para matar células mediante fijación de complemento y participación en citotoxicidad dependiente de complemento (CDC), o matar células a través de citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC). La región constante de un anticuerpo es por tanto

40 importante en la capacidad de un anticuerpo para fijar complemento y mediar en la

citotoxicidad dependiente de célula. Por tanto, se puede seleccionar el isotipo de un anticuerpo en base a si es deseable que el anticuerpo medie en la citotoxicidad.

Las inmunoglobulinas humanas pueden existir en dos formas que están asociadas con la heterogeneidad de bisagra. En una forma, una molécula de inmunoglobulina comprende una construcción estable de cuatro cadenas de aproximadamente 150-160 kDa en la que los dímeros se mantienen juntos mediante un enlace entre cadenas de disulfuro de cadena pesada. En una segunda forma, los dímeros no están ligados mediante enlaces entre cadenas de disulfuro y se forma una molécula de aproximadamente 75-80 kDa compuesta de una cadena ligera y pesada acoplada covalentemente (medio-anticuerpo). Estas formas han sido extremadamente difíciles de separar, incluso tras purificación por afinidad.

La frecuencia de aparición de la segunda forma en varios isotipos intactos de IgG se debe a diferencias estructurales asociadas al isotipo de región de bisagra del anticuerpo, aunque no se limita a ello. Una sola sustitución de aminoácido en la región de bisagra en la bisagra de IgG4 humana puede reducir significativamente la aparición de la segunda forma (Angal y col. (1993) Molecular Immunology 30: 105) a niveles observados típicamente con una bisagra de IgG1 humana. La presente invención abarca anticuerpos que tienen una o más mutaciones en la región de bisagra, CH2 ó CH3, que puede ser deseable, por ejemplo, en la producción para mejorar el rendimiento de la forma de anticuerpo deseada.

Los anticuerpos de la invención se preparan preferiblemente mediante el uso de tecnología VELOCIMMUNE™. Se expone un ratón transgénico, en el que las regiones variables de cadena pesada y ligera de inmunoglobulina están reemplazadas por las correspondientes regiones variables humanas, al antígeno de interés, y se recuperan células linfáticas (tales como células B) de los ratones que expresan anticuerpos. Las células linfáticas pueden estar fusionadas con una línea celular de mieloma para preparar líneas celulares de hibridoma inmortales, y dichas líneas celulares de hibridoma son escrutadas y seleccionadas para identificar líneas celulares de hibridoma que produzcan anticuerpos específicos para el antígeno de interés. El ADN que codifica las regiones variables de la cadena pesada y ligera puede aislarse y ligarse a regiones constantes isotópicas deseables de la cadena pesada y ligera. Dicha proteína de anticuerpo puede producirse en una célula, tal como una célula CHO. Alternativamente, el ADN que codifica los anticuerpos quiméricos específicos de antígeno o los dominios variables de las cadenas ligera y pesada pueden aislarse directamente a partir de linfocitos específicos de antígeno.

En general, los anticuerpos de la presente invención poseen afinidades muy elevadas, presentando habitualmente una K_D de entre aproximadamente 10^{-9} y aproximadamente 10^{-12} M o superior, por ejemplo, al menos aproximadamente 10^{-9} M, al menos 10^{-10} M, al menos 10^{-11} M o al menos 10^{-12} M, cuando se mide a través de la unión a antígeno inmovilizado en fase sólida o en disolución.

Inicialmente, se aíslan los anticuerpos quiméricos de alta afinidad que tienen una región variable humana y una región constante de ratón. Tal como se describe más adelante, los anticuerpos son caracterizados y seleccionados en función de características deseables, que incluyen afinidad, selectividad, epítipo, etc. Las regiones constantes de ratón son reemplazadas con una región constante humana deseada para generar el anticuerpo completamente humano de la invención, por ejemplo IgG1 ó IgG4 naturales o modificadas (por ejemplo, las SEC ID N°: 541, 542 ó 543). Aunque la región constante seleccionadas puede variar según el uso específico, las características de unión a antígeno de alta afinidad y de especificidad de diana residen en la región variable.

Mapeado de Epítopos y Tecnologías Relacionadas

Para escrutar anticuerpos que se unan a un epítipo particular (por ejemplo, aquellos que bloquean la unión de IgE a su receptor de alta afinidad), se puede realizar un ensayo rutinario de bloqueo cruzado tal como el descrito en Harlow y Lane (1990), ver más arriba. Otros métodos incluyen mutantes de escaneo de alanina, manchas de péptido (Reineke (2004) Methods Mol Biol 248: 443-63), o análisis de ruptura de péptidos. Además se pueden emplear métodos como la escisión de epítipo, la extracción de epítipo y la modificación química de antígenos (Tomer (2000) Protein Science 9: 487-496).

El término "epítipo" se refiere a una posición en un antígeno a la que responden células B y/o T. Los epítopos de células B pueden formarse a partir de aminoácidos contiguos o no contiguos yuxtapuestos por el plegamiento terciario de una proteína. Los epítopos formados a partir de aminoácidos contiguos habitualmente se mantienen tras exposición a disolventes desnaturizantes, mientras que los epítopos formados por el plegamiento terciario normalmente se pierden tras tratamiento con disolventes desnaturizantes. Típicamente, un epítipo incluye al menos 3, y más comúnmente al menos 5 u 8-10 aminoácidos en una única conformación espacial.

El Perfilamiento Asistido por Modificación (MAP), también conocido como Perfilamiento de Anticuerpo basado en Estructura (ASAP), es un método que clasifica grandes cantidades de anticuerpos monoclonales (mAbs) dirigidos contra el mismo antígeno según las similitudes del perfil de unión de cada anticuerpo con respecto a superficies de antígeno modificadas química o enzimáticamente (Patente de EE.UU. N° 2004/0101920). Cada categoría puede reflejar un único epítipo distintivamente diferente o parcialmente solapado con el epítipo representado por otra categoría. Esta tecnología permite un rápido filtrado de anticuerpos genéticamente idénticos, de tal modo que la caracterización puede focalizarse en anticuerpos genéticamente distintos. Cuando se aplica a escrutinio de hibridoma, el MAP puede facilitar la identificación de clones de hibridoma raros que producen mAbs que tienen las características deseadas. El MAP puede usarse para clasificar los anticuerpos anti-NGF de la invención en grupos de anticuerpos que se unen a diferentes epítopos.

Immunoconjugados

La invención abarca un anticuerpo monoclonal anti-NGF humano conjugado con un resto terapéutico ("inmunoconjugado"), tal como una citotoxina, un fármaco quimioterapéutico, un inmunosupresor o un radioisótopo. Los agentes de citotoxina incluyen cualquier agente que sea perjudicial para las células. Los ejemplos de agentes de citotoxina y agentes quimioterapéuticos adecuados son conocidos en la técnica, véase por ejemplo el documento WO 05/103081.

10 **Biespecíficos**

Los anticuerpos de la presente invención pueden ser monoespecíficos, biespecíficos o multiespecíficos. Los anticuerpos multiespecíficos pueden ser específicos para diferentes epítopos de un polipéptido diana o pueden contener dominios de unión a antígeno específicos para más de un polipéptido diana. Véase por ejemplo Tutt y col. 15 (1991) J. Immunol. 147: 60-69. Los anticuerpos anti-NGF humanos pueden estar ligados o co-expresados con otra molécula funcional, por ejemplo, otro péptido o proteína. Por ejemplo, un anticuerpo o fragmento del mismo puede estar ligado funcionalmente (por ejemplo, mediante acoplamiento químico, fusión genética, asociación no covalente o de otro modo) a una o más entidades moleculares diferentes, tal como otro anticuerpo o 20 fragmento de anticuerpo, para producir un anticuerpo biespecífico o multiespecífico con una segunda especificidad de unión.

Administración Terapéutica y Formulaciones

La invención proporciona composiciones terapéuticas que comprenden los 25 anticuerpos anti-NGF o los fragmentos de unión a antígeno de los mismos de la presente invención. La administración de composiciones terapéuticas de acuerdo con la invención se realizará con vehículos, excipientes y otros agentes adecuados, que se incorporan a las formulaciones para proporcionar una mejor transferencia, administración, tolerancia, y otras características de este tipo. Se puede encontrar una multitud de formulaciones apropiadas en el formulario conocido por todos los químicos farmacéuticos: Remington's 30 Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA. Estas formulaciones incluyen, por ejemplo, polvos, pastas, pomadas, gelatinas, ceras, aceites, lípidos, lípidos (catiónicos o aniónicos) que contienen vesículas (tal como LIPOFECTIN™), conjugados de ADN, pastas de absorción anhidras, emulsiones aceite en agua y agua en aceite, 35 emulsiones carbowax (polietilenglicoles de diversos pesos moleculares), geles semisólidos y mezclas semisólidas que contienen carbowax. Véase también Powell y col. "Compendium of excipients for parenteral formulations" PDA (1998) J Pharm Sci Technol 52: 238-311.

La dosis puede variar dependiendo de la edad y del tamaño del sujeto tratado, de 40 la enfermedad, las condiciones, la ruta de administración, y otros similares. Cuando el

anticuerpo de la presente invención se usa para tratar varias afecciones y enfermedades asociadas a NGF, que incluyen el dolor inflamatorio, el dolor neuropático y/o nociceptivo, el carcinoma hepatocelular, el cáncer de pecho, la cirrosis hepática, y otras similares, en un paciente adulto, es conveniente administrar intravenosamente el anticuerpo de la presente invención normalmente con una dosis única de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal, más preferiblemente de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 7, de aproximadamente 0,03 a aproximadamente 5 ó de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 3 mg/kg de peso corporal. Preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal, y más preferiblemente de aproximadamente 0,1 a 5 mg/kg de peso corporal. Dependiendo de la gravedad de la afección, se pueden ajustar la frecuencia y la duración del tratamiento.

Se conocen varios sistemas de administración y pueden usarse para administrar la composición farmacéutica de la invención, por ejemplo, encapsulación en liposomas, micropartículas, microcápsulas, células recombinantes capaces de expresar los virus mutantes, endocitosis mediada por receptor (véase, por ejemplo, Wu y col. (1987) J. Biol. Chem. 262: 4429-4432). Los métodos de introducción incluyen, aunque sin limitación, las rutas intradermal, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, subcutánea, intranasal, epidural y oral. La composición puede administrarse a través de cualquier ruta conveniente, por ejemplo mediante infusión o inyección de bolo, mediante absorción a través de recubrimiento epitelial y mucocutáneo (por ejemplo, mucosa oral, mucosa rectal e intestinal, etc.) y puede administrarse junto con otros agentes biológicamente activos. La administración puede ser sistémica o local.

La composición farmacéutica también puede administrarse en una vesícula, en particular un liposoma (véase Langer (1990) Science 249: 1527-1533; Treat y col. (1989) en Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer, Lopez Berestein y Fidler (editores), Liss, Nueva York, páginas 353-365; Lopez-Berestein, ver antes, páginas 317-327; de forma general ver más arriba).

En determinadas situaciones, la composición farmacéutica puede administrarse en un sistema de liberación controlada. En una realización, se puede usar una bomba (véase Langer, ver arriba; Sefton (1987) CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14: 201). En otra realización, se pueden usar materiales poliméricos (véase Medical Applications of Controlled Release, Langer y Wise (editores), CRC Pres., Boca Raton, Florida (1974). En otra realización adicional, se puede colocar un sistema de liberación controlada en las proximidades de la diana de la composición, requiriéndose de este modo sólo una fracción de la dosis sistémica (véase, por ejemplo, Goodson, en Medical Applications of Controlled Release, ver arriba, volumen 2, páginas 115-138, 1984). En la revisión de Langer (1990) Science 249: 1527-1533 se discuten otros sistemas de liberación controlada.

Las preparaciones inyectables pueden incluir formas de dosis para inyecciones subcutáneas, intracutáneas e intramusculares, infusiones por goteo, etc. Estas

preparaciones inyectables pueden prepararse mediante métodos conocidos públicamente. Por ejemplo, las preparaciones inyectables pueden prepararse, por ejemplo, disolviendo, suspendiendo o emulsificando el anticuerpo o su sal descrita antes en un medio acuoso esterilizado o en un medio oleaginoso usado convencionalmente para inyecciones. Como medio acuoso para inyecciones, se dispone por ejemplo de suero fisiológico, una disolución isotónica que contiene glucosa y otros agentes auxiliares, etc., que pueden usarse en combinación con un agente solubilizante apropiado tal como un alcohol (por ejemplo, etanol), un polialcohol (por ejemplo, propilenglicol, polietilenglicol), un tensoactivo no iónico [por ejemplo, polisorbato 80, HCO-50 (aducto de polioxietileno (50 mol) de aceite de ricino hidrogenado)], etc. Como medio oleaginoso, se pueden emplear por ejemplo aceite de sésamo, aceite de soja, etc., que pueden usarse en combinación con un agente solubilizante tal como benzoato de bencilo, alcohol bencílico, etc. La inyección preparada de este modo se rellena preferiblemente en una ampolla apropiada.

De forma ventajosa, las composiciones farmacéuticas para uso oral o parenteral descritas anteriormente se preparan en formas de dosis en una dosis unitaria ajustada para una dosis de ingredientes activos. Dichas formas de dosis en dosis unitaria incluyen, por ejemplo, comprimidos, píldoras, cápsulas, inyecciones (ampollas), supositorios, etc. La cantidad de anticuerpo contenida generalmente oscila aproximadamente entre 5 y 500 mg por forma de dosis unitaria, en forma de inyección, es preferible que el anticuerpo esté en una cantidad aproximadamente entre 5 y 100 mg, y aproximadamente entre 10 y 250 mg para otras formas de dosis.

Terapias simples y de combinación. La invención proporciona métodos terapéuticos en los que el anticuerpo o fragmento de anticuerpo de la invención es útil para tratar el dolor asociado a una serie de afecciones que implican NGF. Los anticuerpos o los fragmentos de anticuerpo anti-NGF de la invención son particularmente útiles para el tratamiento del dolor resultante de cualquier afección asociada a dolor neurogénico, neuropático o nociceptivo. En las realizaciones preferidas de dolor neuropático, con afecciones de neuralgia trigeminal, neuralgia post-herpética, dolor de miembro fantasma, fibromialgia, distrofia simpática refleja y dolor neurogénico son preferiblemente tratadas. En otras realizaciones preferidas, se tratan preferiblemente el dolor de cáncer, particularmente el dolor de cáncer óseo, el dolor de osteoartritis o de artritis reumatoide, el dolor lumbar, el dolor de incisión post-operatorio, el dolor de fractura, el dolor de fractura osteoporótica, la osteoporosis, el dolor de gota de articulación, la neuropatía diabética, la ciática, los dolores asociados a crisis de células falciformes, migraña y otros dolores neuropáticos y/o nociceptivos.

Otras indicaciones incluyen, por ejemplo, el tratamiento de cáncer de pecho (Adriaenssens y col. (2008) Cancer Res 68: 346-51). En realizaciones específicas de los métodos terapéuticos de la invención, se trata a un sujeto que padece de dolor articular asociado a gota con una combinación de un anticuerpo o fragmento de anticuerpo de la invención y opcionalmente con un segundo agente terapéutico. En una realización, el

segundo agente terapéutico es preferiblemente un antagonista de interleuquina-1 (IL-1) tal como rilonacept ("trampa de IL-1"; Regeneron). Los agentes terapéuticos secundarios adecuados pueden ser uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en rilonacept, anakinra (KINERET®, Amgen), una forma recombinante no glicosilada del antagonista de receptor de IL-1 humana (IL1Ra), un fármaco anti-IL-18 tal como IL-18BP o un derivado, una trampa de IL-18, o un anticuerpo tal como anti-IL-18, anti-IL-18R1, anti-IL-18Racp, anti-IL-6 y/o anti-IL6Ra. Otras terapias conjuntas que pueden combinarse con un anticuerpo de NGF o con un fragmento de unión a antígeno del mismo, solo o en combinación con un antagonista de IL-1, incluyen colquina de baja dosis, aspirina u otro NSAIDs, esteroides tales como prednisolona, metotrexato, ciclosporina A de baja dosis, inhibidores de TNF tales como ENBREL® o HUMIRA®, otros inhibidores inflamatorios tales como inhibidores de caspasa-1, p38, IKK1/2, CTLA-4lg, etc., y/o terapias conjuntas tales como inhibidores de síntesis de ácido úrico para inhibir la acumulación de ácido úrico en el cuerpo, por ejemplo, allopurinol, promotores de excreción de ácido úrico para acelerar una rápida excreción del ácido úrico acumulado en el cuerpo, por ejemplo, probenecid, sulfipirazona y/o benzbromarona son ejemplos de promotores de excreción de ácido úrico; corticosteroides; fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (NSAIDs), fármacos anti-epilépticos tales como topiramato; gabapentina, pregabablina, celecoxib u otra neurotrofina, tal como NT-3.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos se presentan para proporcionar a los especialistas en la técnica una descripción completa de cómo realizar y usar los métodos y composiciones de la invención, y no pretenden limitar el alcance de lo que los inventores reclaman como invención suya. Se han realizado esfuerzos para asegurar la precisión con respecto a los números usados (por ejemplo, cantidades, temperatura, etc.) pero deben tenerse en cuenta algunos errores y desviaciones experimentales. A menos que se indique lo contrario, las partes son partes en peso, el peso molecular es peso molecular medio, la temperatura está en grados centígrados y la presión es atmosférica o próxima a ella. Los análisis estadísticos se llevaron a cabo según un Factorial ANOVA mixto con ensayos post hoc Bondferroni o Turkey HSD.

Ejemplo 1. Inmunización y Generación de Anticuerpos

La inmunización de roedores se puede realizar mediante cualquier método conocido en la técnica (véase por ejemplo Harlow y Lane, Antibodies: A Laboratory Manual: Cold Spring Harbor Press, Nueva York; Malik y Lillehoj, Antibody techniques: Academic Press, San Diego). En una realización preferida, se administra proteína de NGF humano directamente a ratones que tienen localizaciones de ADN que codifican región variable de cadena pesada de Ig humana y región variable de cadena ligera Kappa humana (VELOCIMMUNE™, Regeneron; Patente de EE.UU. N° 6.596.541), con un

adyuvante para estimular la respuesta inmune. Dicho adyuvante incluye adyuvante completo e incompleto de Freund, el sistema adyuvante MPL + TDM (Sigma) o RIBI (dipéptidos de muramilo) (véase O'Hagan, Vaccine Adjuvant, Human Press, 2000, Totawa, NJ). Dicho adyuvante puede prevenir la dispersión rápida del polipéptido mediante el secuestro del antígeno en un reservorio local, y puede contener factores que pueden estimular la respuesta inmune del hospedante. En una realización, se administra NGF indirectamente como plásmido de ADN que contiene gen de NGF y expresa NGF usando la maquinaria de expresión de proteína celular del hospedante para producir polipéptido antígeno *in vivo*. En ambas aproximaciones, para obtener respuestas anti-antigénicas óptimas, se administran inyecciones a los ratones cada 3-4 semanas y se toman muestras de suero 10 días después de cada inyección. La respuesta inmune de anticuerpo se monitoriza usando métodos ELISA estándar de unión directa de antígeno. Las muestras de suero después de las inyecciones diluidas 3 a 1 en diluciones en serie son aplicadas a placas recubiertas con NGF. El título del suero se define como la dilución de muestra de suero que produce el doble de señal que el ruido de fondo en el ensayo. Los animales con respuestas óptimas reciben una inyección final por vía intravenosa e intraperitoneal sin un adyuvante 3-4 días antes de su sacrificio. Los esplenocitos recogidos son procesados como describe más adelante con el objetivo de obtener anticuerpo monoclonales específicos de antígeno.

20

Ejemplo 2. Aislamiento de Anticuerpo Monoclonal

En una realización, se fusionan células B que expresan anticuerpos con células de mieloma de ratón para formar células de hibridoma. Las células híbridas se colocan en placas de 96 pocillos en selección HAT y se dejan crecer durante 10 a 20 días. El medio condicionado de los pocillos con células de hibridoma en crecimiento es escrutado para determinar la actividad de unión de antígeno y de bloqueo de receptor, tal como se describe más adelante. Las células de hibridoma que expresan anticuerpos de interés son sub-clonadas en célula sencilla usando citometría de flujo, y se clonan y secuencian los genes VH y VL de células de hibridoma clonal. Las proteínas de anticuerpos también son purificadas a partir de los cultivos de hibridomas específicos de antígeno usando medio agotado en IgG (Invitrogen) y se caracterizan como se describe más adelante.

En otra realización, los anticuerpos específicos de antígeno son aislados directamente a partir de células B positivas en antígeno sin ser immortalizados con células de mieloma específicas, y se genera una célula CHO hospedante que produce un anticuerpo recombinante estable, tal como se describe en USSN 11/809.482 (Publicación de Patente de EE.UU. N° 2007/0280945).

Ejemplo 3. Unión de Antígeno Primaria y Escrutinio de Bloqueo de Receptor

Para identificar anticuerpo específico de antígeno que produce hibridomas, se tomaron muestras del medio condicionado a partir de placas de cultivo de 96 pocillos 10 a

20 días después de la fusión, y se determinó la especificidad de unión a antígeno usando ELISA de unión directa de alta capacidad. Brevemente, el medio de acondicionamiento a una dilución 1:10 y 1:100 se dejó ligar con placas MAXISORB™ (Nunc) recubiertas con proteína de NGF recombinante a 100 ng/pocillo. Los anticuerpos ligados a placa fueron detectados usando anticuerpo policlonal conjugado HRP específico anti-ratón de IgG Fcγ (Jackson Immuno Lab). Las placas fueron desarrolladas usando sustratos TMB (BD Pharmigen) y se registró la densidad óptica a DO_{450nm} . En paralelo se aplicaron muestras con las mismas diluciones a placas de NGF marcadas con biotina presentadas a estreptavidina, y se detectaron los anticuerpo ligados a placa. Los pocillos que mostraron actividad de unión a cualquiera de las placas fueron seleccionados para expansión de cultivo celular y fueron conservados criogénicamente, y los sobrenadantes que contenían anticuerpos fueron usados para posteriores análisis para obtener el perfil de especificidad, afinidad y funcionabilidad.

Además del escrutinio directo de unión a antígeno, también se utilizó un escrutinio funcional a fin de identificar clones que secreten anticuerpos con propiedades deseables. Se recubrieron placas Maxisorb con 100 ng/pocillo de TrkA-hFc humano recombinante durante una noche a 4°C. El medio de acondicionamiento a diluciones de 1:2 y 1:10 se dejó que se uniera a 2 ng/mL de biotina-NGF en disolución durante 1 hora antes de ser transferido a las placas recubiertas con TrkA-hFc para la medida de biotina-NGF ligado a placa. El biotina-NGF ligado a placa se detectó usando estreptavidina conjugada con HRP (Pierce) y se desarrolló usando sustratos TMB (BD Pharmigen) y se registró la densidad óptica. Los hibridomas en los que el medio de cultivo previno la unión de biotina-NGF a TrkA-hFc fueron identificados como bloqueadores potenciales y se caracterizaron en mayor profundidad.

Se aplicaron escrutinios *in vitro* similares a medio de acondicionamiento de 96 pocillos de células CHO transfectadas con la IgG completamente humana que contiene genes V aislados directamente de células B positivas en antígeno. Adicionalmente, se escrutaron muestras para determinar la actividad de unión a NGF usando perlas LUMINEX™ recubiertas de antígeno, en las que se detectó el anticuerpo ligado específico de antígeno usando anticuerpos policlonales específicos anti-humano de Fcγ de IgG de cabra. Los anticuerpos de unión a antígeno fueron sometidos a medidas de afinidad usando BIACORE™. Brevemente, se capturaron anticuerpos de los sobrenadantes de cultivo crudos sobre una superficie de anticuerpo policlonal específico de hFc acoplado a amina. Se monitorizó la unión de antígeno en una sola concentración. Se usó un modelo de interacción bimolecular 1:1 para ajustar el sensograma de unión para determinar las afinidades de unión a antígeno (K_D) usando las constantes cinéticas k_a y k_d para cada interacción de anticuerpo en condiciones idénticas. Específicamente, se acoplaron covalentemente anticuerpos policlonales específicos de Fcγ de IgG anti-humanos en superficies de chip CM-5, y se inyectaron sobrenadantes de CHO que contienen anticuerpos a 1 μ L/min durante 5 minutos seguido de un lavado con disolución tampón.

Se inyectó NGF humano (25 nM) durante 3 minutos para permitir que el NGF se uniera al anticuerpo humano inmovilizado en superficie. Inmediatamente después de la inyección de NGF, las superficies fueron inyectadas con disolución tampón a 100 µL/min durante ~10 minutos y se registró la caída en la señal RU. Las superficies fueron regeneradas para eliminar anticuerpo y NGF ligados, y el ciclo se repitió con la siguiente muestra de sobrenadante de CHO.

Ejemplo 4. Determinación de la Afinidad de Unión a Antígeno

Las afinidades de unión a antígeno de los anticuerpos para NGF humano fueron determinadas mediante cinética superficial usando un ensayo de resonancia de plasmón superficial con biosensor en tiempo real (BIAcore™). Los anticuerpos fueron capturados en una superficie de anticuerpo policlonal de IgG anti-ratón o anti-humano creada mediante acoplamiento directo con amina del anticuerpo capturado a un chip BIAcore™. Se inyectaron varias concentraciones de NGF humano sobre las superficies de anticuerpo capturado, mientras que la asociación del antígeno al anticuerpo y la disociación del complejo ligado fueron monitorizadas en tiempo real. Se llevó a cabo el análisis cinético para obtener la constante de equilibrio de disociación (K_D) y la constante cinética de disociación, y la última fue usada para calcular el t_{1/2} de la disociación del complejo antígeno/anticuerpo (Tabla 1). Como control se usó un anticuerpo monoclonal de NGF anti-humano humanizado E3 ("RN624") (tanezumab; N° de Registro CAS 880266-57-9; Publicación de Patente de EE.UU. 2004/0237124).

Tabla 1

Anticuerpo	K _D (pM)	t _{1/2}
301272-1D07-B10	0,5	34,6 h
301272-1H07-G9	60,1	32,8 min
301272-1H08-G8	0,2	55,6 h
301272-3D08-C11	0,7	6,9 h
301272-3F12-D7	190,0	13,2 min
301272-3G11-C1	1,1	14,6 h
301272-3H10-A10	0,1	25,2 h
301272-3H11-A3	23,8	4,3 h
301272-6E07-D10	13,0	4,5 h
301272-6G10-D7	7,7	44,3 min
301272-7A10-D7	75,0	11,6 min
301272-7C05-G1	162,0	10,1 min
301272-7E05-F6	0,4	40,0 h
301272-7F11-A8	5,8	5,3 h
301272-7G09-E4	17,0	4,3 h

301272-7G10-E1	292,0	10,1 min
301272-7G11-F6	4,9	2,9 h
301272-7H05-D4	77,6	1,0 h
301272-7H07-C12	9,8	6,0 h
VAT 8C10-8	102,0	14,7 min
VAT 13F5-5	156,0	13,7 min
VAT 12A10-13	109,0	9,4 min
VAT 2C2-1	959,0	9,0 min
Control (RN624)	1,3	35,0 h

Las actividades de unión a antígeno de anticuerpo purificados seleccionados para NGF también fueron determinados mediante cinética superficial empleando un ensayo de resonancia de plasmón superficial de biosensor en tiempo real (BIAcore™) como se ha descrito anteriormente. Para mayor comodidad, el anticuerpo 301272-3H10-A10 se renombró “REGN261” (HCVR/LCVR SEC ID N°: 84/92 y hlgG1 SEC ID N°: 541); 301272-6E07-D10 fue renombrado “REGN263” (HCVR/LCVR SEC ID N°: 208/216 y hlgG1 SEC ID N°: 541). Los anticuerpo derivados ensayados incluyeron REGN472 (HCVR/LCVR SEC ID N°: 100/102 y hlgG1 SEC ID N°: 541), REGN474 (HCVR/LCVR SEC ID N°: 100/102 y hlgG4 mutante SEC ID N°: 543), REGN475 (HCVR/LCVR SEC ID N°: 108/110 y hlgG4 mutante SEC ID N°: 543), REGN476 (HCVR/LCVR SEC ID N°: 224/226 y hlgG4 mutante SEC ID N°: 543), y REGN477 (HCVR/LCVR SEC ID N°: 232/234 y hlgG4 mutante SEC ID N°: 543).

Tabla 2

Anticuerpo	K _D (pM)	t _{1/2} (h)
REGN472	0,41	30
REGN474	0,41	31
REGN475	0,18	57
REGN476	8,91	4
REGN477	7,98	4
Control (RN624)	1,25	35

Ejemplo 5. Reactividad cruzada con la Neurotrofina-3 (NT-3)

El NGF y la NT-3 pertenecen a la familia de factores de crecimiento de nervio y son proteínas pequeñas, básicas, secretoras que permiten la supervivencia de poblaciones neuronales específicas. Aunque estas dos neurotrofinas comparten algunas identidades de aminoácidos, las funciones biológicas pueden variar (Barde y col. 1990 Prog Growth Factor Res 2(4): 237-48).

Se examinó a los anticuerpos anti-NGF para determinar la reactividad cruzada con

NT-3 humana. Brevemente, se ligó químicamente anticuerpo policlonal IgG anti-humano de cabra a un chip CM5. Los anticuerpos monoclonales anti-NGF fueron inyectados formando una superficie de aproximadamente 50 a 900 RU de anticuerpo inmovilizado mediante la interacción con los anticuerpos policlonales acoplados a chip. Se inyectó proteína NGF o NT-3 a una concentración de 20 nM sobre la superficie, seguido de un lavado con disolución tampón para permitir que el ligando unido se disociase. Se monitorizó ambas fases, de asociación y de disociación, y se analizaron los datos. Los resultados se muestran en la Tabla 3 (NB = no se observó actividad de unión). Al contrario que el anticuerpo de control (RN624), ninguno de los anticuerpos del ensayo mostró una unión mensurable a NT-3, lo que indica un mayor grado de especificidad de antígeno respecto al anticuerpo de control.

Tabla 3

Anticuerpo	K _D de NGF (pM)	K _D de NT-3 (nM)
301272-1D07-B10	0,5	NB
301272-1H07-G9	60,1	NB
301272-1H08-G8	0,2	NB
301272-3D08-C11	0,7	NB
301272-3F12-D7	190,0	NB
301272-3G11-C1	1,1	NB
301272-3H10-A10	0,1	NB
301272-3H11-A3	23,8	NB
301272-6E07-D10	4,3	NB
301272-6G10-D7	7,7	NB
301272-7A10-D7	75,0	NB
301272-7C05-G1	162,0	NB
301272-7E05-F6	0,1	NB
301272-7F11-A8	7,5	NB
301272-7G09-E4	5,5	NB
301272-7G10-E1	292,0	NB
301272-7G11-F6	4,9	NB
301272-7H05-D4	77,6	NB
301272-7H07-C12	9,8	NB
Control (RN624)	1,3	1,1

También se emplearon ensayos competitivos de disolución basados en OCTET™ para medir la capacidad de REGN475 y RN624 de competir en disolución por la unión a NT-3, NGF o factor neurotrópico derivado de cerebro humano (hBDNF). Brevemente, se prepararon muestras de anticuerpo-antígeno preincubando el anticuerpo de control

RN624 (2,5 µg/mL) o el REGN475 (2,5 µg/mL), con varias concentraciones de NT-3 (de 0 a 4 µM), hBDNF (de 0 a 4 µM) o de NGF (de 0 a 0,2 µM) durante 1 hora a 30°C. Se incubaron sensores de FA de alta unión a estreptavidina (HBS, ForteBio, Inc., CA) con biotina-NGF a 2 µg/mL durante 10 minutos a 30°C. A continuación los sensores ligados a biotina-NGF fueron incubados con las muestras antígeno-anticuerpo preincubadas durante 10 minutos a 30°C. Se midieron los cambios en el espesor de la capa biológica tras la incubación. La unión se normalizó como el porcentaje de unión referido a la unión de anticuerpo en ausencia de competidor. Como se muestra en la Tabla 4, la unión entre NGF y RN624 fue bloqueada por NT-3 de un modo dependiente de la dosis, mientras que la unión entre REGN475 y NGF no se vio bloqueada por NT-3. La presencia de hBDNF no bloqueó la unión de RN624 o de REGN475 con NGF, mientras que la presencia de NGF soluble bloqueó casi completamente la unión de RN624 y REGN475 a NGF inmovilizado.

Tabla 4

Competidor	RN624 % de Unión	REGN475 % de Unión
NT-3 (4 µM)	17	102
NT-3 (2 µM)	26	102
NT-3 (1 µM)	38	98
NT-3 (0,5 µM)	52	93
NT-3 (0,25 µM)	72	101
NT-3 (0 µM)	100	100
BDNF (4 µM)	103	116
BDNF (2 µM)	104	115
BDNF (1 µM)	104	106
BDNF (0 µM)	100	100
NGF(0,2 µM)	1	3
NGF(0,1 µM)	-1	2
NGF(0,05 µM)	0	1
NGF(0 µM)	100	100

También se evaluó la unión entre los anticuerpos anti-NGF humanos purificados seleccionados REGN472, REGN474, REGN475, REGN476, REGN477 o el anticuerpo de control RN624 y NT-3 usando el ensayo BIACORE™ con concentraciones de NT-3 que oscilaron entre 1,25 nM y 40 nM. Mientras que el anticuerpo de control (RN624) se unió a NT-3 con una K_D de 1,1 nM, ninguno de los anticuerpos de ensayo exhibió una afinidad mensurable por la NT-3.

Ejemplo 6. Reactividad cruzada con NGF Murino y de Rata

El NGF humano (NGF) es altamente homólogo en secuencia de aminoácidos con respecto a NGF de ratón (mNGF) y a NGF de rata (rNGF) con aproximadamente un 90% de identidad. Las afinidades de unión de los anticuerpos a mNGF y a rNGF se determinaron como se ha descrito antes. Todos los anticuerpos mostraron una reactividad cruzada con mNGF y con rNGF. Un grupo de anticuerpos se unió a NGF de todas las especies fuertemente con un valor de K_D inferior a 10 pM; un segundo grupo se unió preferentemente a NGF y exhibió K_D s > ~100 pM y a rNGF (control = RN624) (Tabla 5).

10

Tabla 5

Anticuerpo	K_D de NGF Humano (pM)	K_D de mNGF (pM)	K_D de rNGF (pM)
301272-1D07-B10	0,5	3,0	6,6
301272-1H07-G9	60,1	2280,0	6330,0
301272-1H08-G8	0,2	1,7	0,7
301272-3D08-C11	0,7	5,0	8,5
301272-3F12-D7	190,0	3130,0	8710,0
301272-3G11-C1	1,1	6,1	5,9
301272-3H10-A10	0,1	0,2	0,6
301272-3H11-A3	23,8	619,0	800,0
301272-6E07-D10	13,0	362,0	360,0
301272-6G10-D7	7,7	94,7	157,0
301272-7A10-D7	75,0	2630,0	4900,0
301272-7C05-G1	162,0	2000,0	1790,0
301272-7E05-F6	0,4	4,1	1,6
301272-7F11-A8	5,8	320,0	459,0
301272-7G09-E4	16,8	379,0	425,0
301272-7G10-E1	292,0	7090,0	11800,0
301272-7G11-F6	4,9	157,0	160,0
301272-7H05-D4	77,6	5520,0	7090,0
301272-7H07-C12	9,8	1200,0	473,0
Control (RN624)	1,25	1,4	1,5

También se determinó la afinidad de unión de los anticuerpos anti-NGF purificados seleccionados a mNGF y a rNGF (Tabla 6).

15

Tabla 6

Anticuerpo	K_D de NGF (pM)	K_D de mNGF (pM)	K_D de rNGF (pM)
REGN472	0,41	0,61	3,96
REGN474	0,41	0,43	3,42

REGN475	0,18	0,36	0,93
REGN476	8,91	115	155
REGN477	7,98	133	164
Control (RN624)	1,25	1,4	1,51

Ejemplo 7. Inhibición de Unión de NGF a Receptores TrkA/hFc y p75/hFc

Para identificar anticuerpos de bloqueo, se diseñó un ensayo de bloqueo usando un instrumento BIACORE™ 3000. Se acoplaron mediante aminas las proteínas TrkA-hFc humana recombinante y p75-hFc humana a un chip CM5 hasta una densidad de aproximadamente 5000 – 6000 RU. El NGF humano (de 10 nM a 25 nM) se unió a la superficie de TrkA y p75 para determinar la RU máxima para la unión de NGF. A continuación se regeneró la superficie y se mezcló NGF de 10 nM a 25 nM con concentraciones en exceso molar de los anticuerpos individuales o de los receptorcuerpos solubles, y se inyectó la disolución sobre la superficie del chip regenerado para determinar las señales de unión a NGF libres restantes. La Tabla 7 muestra el porcentaje de NGF libre unido a TrkA y p75 en presencia de anticuerpo o de receptorcuerpo. A la máxima RU de unión de NGF humano en ausencia de anticuerpo se le asignó un valor relativo de 100%. Como controles positivos se usaron RN624, TrkA-hFc y p75-hFc en disolución, y como control negativo de unión se usó el control IgG1 (AVASTIN®; Genentech, CA).

Tabla 7

Anticuerpo	% de Unión de TrkA-hFc	% de Unión de p75-hFc
NGF solo	100	100
301272-1D07-B10	2	4
301272-1H07-G9	20	25
301272-1H08-G8	1	3
301272-3D08-C11	1	2
301272-3F12-D7	25	23
301272-3G11-C1	1	1
301272-3H10-A10	1	2
301272-3H11-A3	18	20
301272-6E07-D10	4	6
301272-6G10-D7	2	2
301272-7A10-D7	31	26
301272-7C05-G1	1	1
301272-7E05-F6	1	1
301272-7F11-A8	4	3
301272-7G09-E4	8	16

301272-7G10-E1	62	62
301272-7G11-F6	1	1
301272-7H05-D4	14	20
301272-7H07-C12	42	81
VAT 8C10-8	4	395
VAT 13F5-5	4	5
VAT 12A10-13	11	539
VAT 2C2-1	11	360
REGN472	4	7
REGN474	6	9
REGN475	6	10
REGN476	6	13
REGN477	9	13
Control mAb (RN624)	10	16
Control (TrkA-hFc)	10	15
Control (p75-hFc)	3	5
Control IgG1	116	116

También se midió cuantitativamente la capacidad de anticuerpos de ensayo seleccionados, REGN472, REGN474, REGN475, REGN476 y REGN477, y del anticuerpo de control RN624 para bloquear la unión de NGF humano a receptores Trka y p75 humanos con un ensayo competitivo tipo sándwich ELISA, en el que la presencia del anticuerpo con una concentración fija de NGF en disolución evitó que el NGF se uniera a TrkA-hFc o p75-hFc extendidos sobre una placa de microtitulación. El NGF humano usado en el ensayo fue una proteína recombinante producida en *E. coli* y las proteínas humanas TrkA-hFc y p75-hFc fueron proteínas de fusión diméricas que consistían en los dominios extracelulares de los respectivos receptores fusionados en línea con la porción Fc de la IgG1 humana. Se valoró proteína NGF marcada con biotina a una concentración fija de 50 pM con diversas cantidades del anticuerpo entre 1,5 pM y 1,5 nM en disolución para una hora a temperatura ambiente. La cantidad de biotina-NGF libre no ligada en las mezclas de disolución se cuantificó entonces mediante captura de biotina-NGF sobre placas de microtitulación recubiertas con hTrkA-hFc o hp75-hFc, seguido de una detección de NGF biotinilada ligada a la placa con Estreptavidina-HRP. Específicamente, las placas de microtitulación fueron preparadas recubriendo las placas con 0,5 µg/mL de disolución de hTrkA-hFc o con 1 µg/mL de disolución de hp75-hFc en tampón de PBS durante una noche a 4°C, seguido del bloqueo de las placas con BSA al 0,5% antes de su uso. Para medir la biotina-NGF no ligada, el anticuerpo preincubado y las disoluciones de biotina-NGF fueron transferidos a las placas recubiertas con receptor seguido de una incubación de 1 hora a temperatura ambiente. El NGF biotinilado ligado a placa fue

detectado con Estreptavidina-HRP y desarrollado con un sustrato TMB colorimétrico, y se registró la DO_{450nm}. Se analizó la dependencia de los valores de DO_{450nm} con las concentraciones de REGN475 en las disoluciones pre-unión usando un modelo dosis-respuesta sigmoideal de PRISMTM (Graph Pad, CA). El valor predicho de IC₅₀ que se define como la concentración de anticuerpo requerida para bloquear el 50% de la unión de 50 pM de NGF biotinilado a las placas recubiertas de receptor, se usó como indicador de la potencia del anticuerpo para bloquear la unión de NGF a hTrkA-hFc o hp75-hFc. La Tabla 8 muestra los valores de IC₅₀ de cada anticuerpo evaluado frente a hTrkA-hFc y hp75-hFc. mAb de control = RN624.

10

Tabla 8

	IC ₅₀ de Bloqueo de TrkA-hFc (pM)	IC ₅₀ de Bloqueo de p75-hFc (pM)
REGN472	12	12
REGN474	8,1	6,3
REGN475	20	22
REGN476	65	61
REGN477	65	62
Control (RN624)	48	72

Ejemplo 8. Inhibición de Unión de NT-3 a Receptores TrkA-, TrkB-, TrkC- y p75-hFc

También se evaluó la unión de NT-3 humana 20 nM a superficies de TrkA-, TrkB-, TrkC- y p75-hFc humanos, respectivamente, en presencia de REGN475, RN624 y AVASTIN® (control de IgG1) 500 nM. Se acopló covalentemente TrkA-hFc humano (9300 RU), TrkB-hFc humano (6000 RU), TrkC-hFc humano (9100 RU) y p75-hFc humano (7500 RU) a superficies de chip CM5 BIACORE® mediante el procedimiento de anclaje con aminas. Se mezclaron veinte nM de NT-3 humana con 500 nM de control (control de IgG1 AVASTIN®), REGN475, RN624, hTrkA-hFc, TrkB-hFc, TrkC-hFc o p75-hFc en disolución. La mezcla de unión se incubó primero a temperatura ambiente para alcanzar el equilibrio (aproximadamente 1 hora) y a continuación se inyectó sobre las anteriores superficies de TrkA-hFc, TrkB-hFc, TrkC-hFc y p75-hFc. Se midió el nivel de unión de NT-3 humana en cada muestra. La RU de unión de cada mezcla muestra se normalizó de acuerdo con el valor de RU de la muestra del control negativo (es decir, 20 nM de NT-3 humana con 500 nM de AVASTIN®) y se presentó como % de unión a superficies Trk (Tabla 9). El REGN475 no mostró casi interferencia con la unión de NT-3 a los receptores, mientras que el resto de muestras mostró un bloqueo significativo de unión de NT-3 a los receptores.

30

Tabla 9

Anticuerpo	TrkA-hFc	TrkB-hFc	TrkC-hFc	p75-hFc
Control de IgG1	100	100	100	100
RN624	7	8	8	19
REGN475	90	99	101	103
TrkA-hFc	21	5	3	7
TrkB-hFc	6	0	0	0
TrkC-hFc	11	0	0	0
P75-hFc	14	2	2	4

Ejemplo 9. Neutralización de Actividad Biológica de NGF *In Vitro*

La capacidad los anticuerpos NGF para bloquear la actividad de crecimiento celular mediada por receptor TrkA y dependiente de NGF se determinó usando células MG87 transfectadas de forma estable con un plásmido que codifica receptor TrkA humano. Brevemente, las células transfectadas fueron tripsinizadas y resuspendidas a aproximadamente 2,5 x 10⁵ células por mL, y fueron llevadas a placas a 5.000 células por pocillo en una placa de cultivo de tejido de 96 pocillos. Las proteínas de anticuerpo purificadas fueron diluidas en serie en un medio definido más BSA al 0,1% y se añadieron a las células en placa en concentraciones que oscilan entre 0 y 500 nM. Se añadió NGF humano a los pocillos hasta una concentración final de 373 pM. Se midió la respuesta tras incubación las células durante 3 días a 37°C en un incubador humidificado con un 5% de CO₂. Se midió la actividad de crecimiento celular con un kit CCK8 (Dojindo) y se registró la DO_{450nm}. Se analizó la dependencia de las señales con la concentración de anticuerpo y se presentan los valores de IC₅₀ (Tabla 10, columna 2).

También se midió in vitro la capacidad de los anticuerpos NGF para bloquear la actividad de señalización de NGF mediada por receptores p75 y TrkA usando una línea celular de médula adrenal de rata, PC12, que expresa ambos receptores endógenamente (Urdiales y col. 1998 J. Neuroscience 18(17): 6767-6775). Brevemente, se transfectaron de forma estable células PC12 con un plásmido informador que contenía elemento de respuesta de suero (SRE) ligado a un gen de luciferasa. Las células transfectadas fueron resuspendidas a aproximadamente 2,5 x 10⁵ células por mL y se llevaron a placa a 50.000 células por pocillo en una placa de cultivo de tejido de 96 pocillos en medio Opti-MEM durante una noche. Las proteínas de anticuerpo purificadas fueron diluidas en serie en medio (DMEM más BSA al 0,1%) y se añadieron a las células en placa en concentraciones que oscilan entre 0 y 100 nM. Se añadió NGF humano a los pocillos hasta una concentración final de 12,5 pM. Se midió la actividad de luciferasa tras incubación las células durante 6 horas a 37°C en un incubador humidificado con un 7,5% de CO₂ usando el sistema de ensayo de luciferasa BRIGHT GLOW™ (Promega). Los valores IC₅₀ se determinaron como se ha descrito antes y se presentan en la Tabla 10, columna 3. mAb de control = RN624.

Tabla 10

Anticuerpo	IC ₅₀ de MG87 (nM)	IC ₅₀ de PC12 (nM)
301272-1D07-B10	< 0,186	0,011
301272-1H07-G9	2,000	0,261
301272-1H08-G8	< 0,186	0,006
301272-3D08-C11	0,576	0,005
301272-3F12-D7	< 0,186	—
301272-3G11-C1	< 0,186	0,019
301272-3H10-A10	< 0,186	0,009
301272-3H11-A3	16,000	0,842
301272-6E07-D10	0,293	0,726
301272-6G10-D7	106,000	0,087
301272-7A10-D7	15,000	—
301272-7C05-G1	< 0,186	0,035
301272-7E05-F6	< 0,186	0,018
301272-7F11-A8	0,428	0,071
301272-7G09-E4	3,000	--
301272-7G10-E1	< 0,186	--
301272-7G11-F6	9,000	0,088
301272-7H05-D4	3,000	--
301272-7H07-C12	0,383	0,183
VAT2C2-1	532,000	--
VAT8C10-8	41,000	--
VAT12A10-13	41,000	--
VAT13F5-5	5,000	--
Control (RN624)	< 0,186	0,021

También se evaluó la capacidad de los anticuerpos anti-NGF purificados seleccionados, REGN472, REGN474 y REGN475, y del mAb de control RN624 para 5 bloquear la actividad de señalización de NGF a través de receptor p75 y TrkA en una línea celular PC12 con el ensayo de luciferasa descrito antes (Tabla 11).

Tabla 11

Anticuerpo	IC ₅₀ (pM)
REGN472	4,5
REGN474	6,6
REGN475	9,6
Control (RN624)	4,9

Se evaluó la capacidad del anticuerpo anti-NGF, REGN475, y del anticuerpo de control para bloquear la señalización de NT-3 a través de la actividad mediada por receptor p75 y TrkA en la línea celular PC12 con el ensayo de luciferasa descrito antes, modificado reemplazando el NGF 12,5 pM con NT-3 75 nM. Los resultados demostraron que el mAb de control RN624 bloqueó la señalización de NT-3 con una IC₅₀ de aproximadamente 104,8 nM, mientras que el REGN475 no afectó a la señalización de NT-3 en las condiciones experimentales empleadas.

Además, se desarrolló un bioensayo para determinar la capacidad de los anticuerpos anti-NGF, REGN475 y RN624, para neutralizar la función celular mediada por NT-3 a través de TrkC *in vitro*. Se transfectó una línea celular HEK293 modificada que expresa TrkC con un plásmido informador SRE-luciferasa. La NT-3 conduce la expresión de luciferasa en un ensayo de 6 horas. Se evaluó la capacidad de REGN475 y RN624 para bloquear la señalización de NT-3 a través de la actividad mediada por receptor TrkC en dicha línea celular modificada con el ensayo de luciferasa. La línea celular HEK293 modificada fue sembrada en placas de 96 pocillos a 1 x10⁴ células/pocillo en medio libre de suero y se incubó durante una noche a 37°C con un 5% de CO₂. Se preincubó REGN475 y RN624 en concentraciones que oscilan entre 1,6 µM y 28 pM con NT-3 15 pM durante 1 hora y se añadió la mezcla a las células. A continuación las células fueron incubadas a 37°C, 5% de CO₂ durante 6 horas. La actividad de luciferasa se determinó añadiendo un volumen igual de BRIGHT GLOW™ (Promega). El resultado mostró que el RN624 inhibió la actividad de luciferasa mediada por NT-3 con una IC₅₀ de ~150-200 nM en presencia de una concentración constante 15 pM de NGF, mientras que el REGN475 no inhibió la actividad de luciferasa mediada por NT-3.

Ejemplo 10. Neutralización de Actividad Biológica de NGF *In Vivo*

Ensayo de Adyuvante Completo de Freund (CFA) de dolor inflamatorio. Para determinar si los anticuerpos anti-NGF podrían aliviar el dolor en un modelo de ratón inflamatorio periférico crónico, se inyectó adyuvante completo de Freund (CFA) subcutáneamente (s.c.) en la garra posterior de ratones C57BL/6 macho, provocando una hiperalgesia térmica, que se midió usando el ensayo de Hargreaves (Torres y col. (2007) Pain 130: 267-278). Los ratones de control recibieron solo el vehículo (es decir, PBS). Tras aclimatar los ratones al aparato de Hargreaves (modelo 336, IITC Life Science) durante 2-3 horas al día durante 3 días, fueron evaluados en el aparato con una intensidad de actividad del 17%. Se usó un tiempo de corte de 25 segundos para evitar daño en los tejidos. Para cada ratón se obtuvieron 3 lecturas durante un periodo de 30 minutos al día y se usó la latencia media para el análisis. Tras obtener una lectura de línea base en el aparato de Hargreaves, se inyectaron s.c. los anticuerpos anti-NGF de ensayo 301272-7E05-F6 (REGN268) y 301272-7G09-E4 (REGN270), y anticuerpo anti-NGF humanizado (RN624) como control positivo, a 10 mg/kg o 25 mg/kg, 1 h antes de inyectar una disolución al 50% de CFA (10 mg/20 µL) en la garra trasera intraplantar. El

5 ensayo de Hargreaves se repitió diariamente durante hasta 4 días después de la inyección de CFA y se calculó el % de disminución desde la línea base en la latencia de retirada de la garra (Tablas 12 y 13, media de % de cambio ± SEM). Se observó un descenso significativo en la hiperalgesia térmica durante al menos uno de los días examinados para cada uno de los anticuerpos evaluados, en comparación con los ratones de control que únicamente recibieron el vehículo (p < 0,001-0,05). No se produjo una diferencia estadística entre los anticuerpos evaluados y el anticuerpo de control. Tabla 12: n=7 para cada grupo; todos los grupos 10 mg/kg. Tabla 13: vehículo: n=5; control RN624: n=5, 10 mg/kg; ambos REGN269: n=9).

10

Tabla 12

Tiempo tras inyección de CFA	Vehículo	Control (RN624)	REGN268	REGN270
Línea base	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0
Día 1	-73,8 ± 1,8	-58,3 ± 5,5	-68,3 ± 3,0	-55,8 ± 9,2
Día 2	-67,9 ± 2,1	-30,9 ± 5,2	-44,7 ± 9,5	-36,6 ± 9,9
Día 3	-54,4 ± 2,8	-20,7 ± 6,3	-28,9 ± 11,3	-38,1 ± 5,6

Tabla 13

Tiempo tras inyección de CFA	Vehículo	Control (RN624)	REGN269 10 mg/kg	REGN269 25 mg/kg
Línea base	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0
Día 1	-82,6 ± 1,6	-61,7 ± 9,7	-79,8 ± 1,8	-80,4 ± 2,2
Día 2	-76,7 ± 3,6	-33,1 ± 17,9	-57,0 ± 8,2	-54,0 ± 5,2
Día 3	-60,8 ± 5,5	-9,6 ± 15,4	-23,9 ± 12,4	-41,1 ± 8,9
Día 4	-40,3 ± 5,0	-0,4 ± 18,5	-25,3 ± 6,6	-16,9 ± 12,6

15

Modelo de dolor de incisión post-operatorio. Se usó un modelo de roedor de dolor post-operatorio en el que una incisión en la planta de la garra trasera provoca un aumento de sensibilidad al toque, un comportamiento de retraimiento e hiperalgesia térmica, para estudiar la eficacia de la terapia de anticuerpos anti-NGF. Para la cirugía de incisión plantar, ratones C57BL/6 con isoflurano recibieron una incisión a través de la piel, fascia y a continuación aislando el músculo flexor subyacente y diseccionando verticalmente. Tras sutura y recuperación, los ratones fueron evaluados para determinar hiperalgesia térmica con el ensayo de Hargreaves y para determinar el comportamiento de retraimiento en el ensayo de soporte de peso (modelo 600, IITC Life Science) durante 5 días. Se administró una única inyección s.c. de vehículo (n=7), mAb REGN268 (n=7) o mAb de control RN624 (n=7), a 10 mg/kg, 1 hora antes de la incisión (Tabla 14, cambio porcentual medio respecto a la línea base del Hargreaves ± SEM. La Tabla 15 muestra los resultados del ensayo de soporte de peso (distribución de peso porcentual media sobre el

20

25

miembro afectado $\pm$ SEM) (n=7 para cada grupo, control RN624 y REGN268, cada uno con 10 mg/kg). En ambos ensayos, el pretratamiento con el anticuerpo ensayado o en anticuerpo de control redujo significativamente el dolor post-operatorio en comparación con los ratones de control que sólo recibieron vehículo ($p < 0,001-0,05$).

5

Tabla 14

Tiempo tras cirugía	Vehículo	Control (RN624)	REGN268
Línea Base	0,00 $\pm$ 0,0	0,00 $\pm$ 0,0	0,00 $\pm$ 0,0
Día 1	-72,4 $\pm$ 4,4	-62,5 $\pm$ 10,6	-59,9 $\pm$ 8,9
Día 2	-72,7 $\pm$ 3,5	-55,2 $\pm$ 9,4	-34,4 $\pm$ 21,3
Día 3	-63,8 $\pm$ 7,4	-5,3 $\pm$ 12,1	-19,8 $\pm$ 18,8
Día 4	-52,1 $\pm$ 7,8	-6,4 $\pm$ 8,7	6,9 $\pm$ 4,4
Día 5	-32,7 $\pm$ 10,0	-5,3 $\pm$ 5,6	6,8 $\pm$ 7,8

Tabla 15

Tiempo tras cirugía	Vehículo	Control (RN624)	REGN268
Día 0	49,7 $\pm$ 0,9	49,0 $\pm$ 0,5	50,3 $\pm$ 0,7
Día 1	35,3 $\pm$ 1,5	44,8 $\pm$ 1,9	39,5 $\pm$ 3,4
Día 2	34,3 $\pm$ 1,9	42,7 $\pm$ 1,8	40,7 $\pm$ 2,0
Día 3	34,1 $\pm$ 2,5	48,7 $\pm$ 1,9	42,0 $\pm$ 3,3
Día 4	42,2 $\pm$ 0,8	47,2 $\pm$ 1,2	44,8 $\pm$ 1,0
Día 5	48,6 $\pm$ 1,3	49,7 $\pm$ 0,7	48,8 $\pm$ 0,8

10 Para estudiar si los anticuerpos anti-NGF podrían aliviar dolor establecido en el
modelo de dolor de incisión post-operatorio, se inyectó intraperitonealmente (i.p.)
REGN475 (25 mg/kg, n=7), RN624 (25 mg/kg, n=7) y anticuerpo de control de IgG1 (25
mg/kg, n=7) en el día 1 tras la cirugía después de realizar el trabajo de comportamiento.
Se estudió la hiperalgesia térmica en el ensayo de Hargreaves y se evaluó la alodinia
15 mecánica en el ensayo de von Frey. En este último ensayo, se evaluó a los ratones tras
ser aclimatados durante 2-3 horas a lo largo de 4 días en un aparato con un suelo de
malla de alambre. El ensayo se llevó a cabo aplicando, en orden ascendente, una serie de
pelos de von Frey a través de la malla de alambre y sobre la superficie plantas de la garra
trasera de la incisión. Se consideró una respuesta positiva si la garra era elevada desde la
20 plataforma como respuesta a la aplicación del filamento. Comenzando con el pelo más
fino, se aplicó cada filamento de von Frey hasta cinco veces hasta que se observara una
respuesta. El resultado del ensayo de Hargreaves (Tabla 16) mostró que el tratamiento
con anticuerpo REGN475 condujo a un retroceso significativo de la hiperalgesia térmica a
las 72 horas de la cirugía ($p < 0,001-0,01$). Este retorno a la línea base no se observó en
25 la cohorte de ratones tratados con RN624, que se comportaron de forma similar al grupo

tratado con IgG de control. En el ensayo de von Frey (Promedio de Retirada de Garra) (g) (Tabla 17), ambos anticuerpos anti-NGF provocaron un alivio similar de la alodinia mecánica ($p < 0,001-0,05$) (control de IgG1 = AVASTIN®, 25 mg/kg, $n=7$; RN624, 25 mg/kg, $n=7$; REGN475, 25 mg/kg, $n=7$).

5

Tabla 16

Tiempo después del tratamiento con anti-NGF	Control de IgG1	RN624	REGN475
Línea Base	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0
Día 1	-66,5 ± 9,0	-74,7 ± 4,3	-72,6 ± 5,4
6 h	-79,8 ± 3,8	-68,1 ± 5,2	-59,3 ± 9,6
23 h	-77,6 ± 3,6	-40,5 ± 8,9	-37,0 ± 15,0
47 h	-61,2 ± 6,6	-37,6 ± 7,2	-30,5 ± 10,8
72 h	-57,0 ± 7,9	-47,2 ± 8,0	2,1 ± 17,3

10

Tabla 17

Tiempo después del tratamiento con anti-NGF	Control de IgG1	RN624	REGN475
Línea Base	1,314 ± 0,137	1,314± 0,137	1,286± 0,074
Día 1	0,011 ± 0,002	0,010 ± 0,002	0,010 ± 0,002
5 h	0,011 ± 0,002	0,083 ± 0,053	0,034 ± 0,009
22 h	0,029 ± 0,004	0,610 ± 0,123	0,714 ± 0,074
45 h	0,190 ± 0,135	0,909 ± 0,216	1,086 ± 0,184
70 h	0,194 ± 0,034	1,143 ± 0,189	1,571 ± 0,437

15

20

Al cuarto día, tras completar los ensayos de comportamiento del modelo de dolor de incisión post-operatorio, se extrajo suero de los ratones y se analizó para determinar los niveles en circulación de neurotrofina-3 (NT-3) usando un ELISA sándwich. El límite de detección (~40 pg/mL) fue definido como dos desviaciones estándar (2σ) por encima del ruido de fondo con un mínimo de cinco patrones de NT-3 para definir la curva de respuesta a concentración. Los niveles de NT-3 de los ratones tratados con RN624 (media ± desviación estándar pg/mL, Tabla 18) mostraron un aumento significativo (172 ± 114 pg/mL, $n=7$) respecto a los tratados con REGN475 (no detectado =ND, $n=7$) o con control de IgG (AVASTIN®; ND, $n=7$).

Tabla 18

Grupo	NT-3 en Suero
RN624	172 ± 114

REGN475	ND
Control de IgG1	ND

A modo de comparación, se administró una inyección s.c. (50 mg/kg) de REGN475, RN624 o mAb de control de IgG1 (AVASTIN®) a ratones C57BL/6 y sus sueros fueron analizados a 1, 7 y 14 días después del tratamiento para determinar los niveles de NT-3 usando un ELISA sándwich. El límite de detección (~40 pg/mL) se definió como dos desviaciones estándar (2σ) por encima del ruido de fondo con un mínimo de cinco patrones de NT-3 para definir la curva de respuesta a concentración. Los niveles de NT-3 (Tabla 19) en ratones tratados con RN624 (131-199 pg/mL, n=6) fueron elevados en comparación con REGN475 (ND, n=6) o con el control de IgG (ND, n=6), según se observó con el modelo de dolor de incisión post-operatorio descrito anteriormente.

Tabla 19

Grupo	NT-3 en Suero
Día 1	
RN624	131 ± 41
REGN475	ND
Control de IgG1	ND
Día 7	
RN624	199 ± 15
REGN475	ND
Control de IgG1	ND
Día 14	
RN624	196 ± 35
REGN475	ND
Control de IgG1	ND

Modelo de dolor agudo de gota de articulación. Se usó un modelo de dolor de articulación provocado por inyección de cristales de urato monosódico (MSU) en el tobillo para estudiar la eficacia de los anticuerpos de la invención para tratar el dolor artrítico de articulación de gota. Se inyectaron cristales de MSU libres de endotoxinas (0,5 mg/20 µL) intra-articularmente en el tobillo de ratones C57BL/6 y a continuación se evaluó a los ratones para determinar dolor térmico de talón en el ensayo de Hargreaves durante hasta 3 días tras la inyección de cristales de MSU. Los parámetros de aclimatación y la preparación del aparato para el ensayo de Hargreaves fueron como se ha indicado anteriormente. Se inyectó s.c. el mAb de ensayo 7E05-F6 (REGN268; n=7), el 6E07-D10 (REGN263; n=7) o el mAb de control humanizado (RN624; n=7) o el vehículo (n=7) a 10 mg/kg 1 h antes de la inyección en el tobillo de cristales de MSU. Tal como se muestra en las Tablas 20 y 21, los anticuerpos de ensayo redujeron significativamente el dolor

articular, en comparación con los ratones de control que recibieron únicamente el vehículo (p < 0,001-0,05).

Tabla 20

Tiempo tras inyección de cristales MSU en tobillo	Vehículo	Control (RN624)	REGN268	REGN263
Línea Base	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0
Día 1	-62,4 ± 3,1	-33,3 ± 5,2	-28,1 ± 7,8	-36,3 ± 3,8
Día 2	-44,2 ± 3,5	-4,5 ± 11,2	29 ± 19,3	16,8 ± 22,3
Día 3	-24,9 ± 7,9	-3,2 ± 12,0	12,1 ± 15,5	4,5 ± 15,5
Día 4	-11,6 ± 10,5	28,3 ± 18,7	19,9 ± 16,5	-9,0 ± 5,5

5

Tabla 21

Tiempo tras inyección de cristales MSU en tobillo	Vehículo	Control (RN624)	REGN268	REGN263
Línea Base	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0
Día 1	-62,6 ± 2,7	-36,0 ± 6,8	-46,7 ± 4,2	-53,9 ± 4,0
Día 2	-54,8 ± 2,7	-11,8 ± 9,8	-28,5 ± 8,4	-35,3 ± 8,5
Día 3	-31,8 ± 3,4	-5,3 ± 8,2	-12,6 ± 9,0	-28,5 ± 8,6

La capacidad de un anticuerpo anti-NGF para aliviar un dolor establecido en el modelo de gota aguda fue estudiado en más detalle con ratones inyectados con un antagonista de IL-1 (trampa de IL-1, rinolacept), Economides y col. (2003) Nature 9: 47-52) o con colquicina. Un día después de inyectar los cristales de MSU en los tobillos, los ratones fueron inyectados con trampa de mIL-1 (35 mg/kg; n=7), colquicina (1 mg/kg; n=7), mAb de control RN624 (10 mg/kg; n=7) o vehículo (n=7), y fueron evaluados para determinar la hiperalgesia térmica tal como se ha descrito antes. Adicionalmente, otra cohorte de ratones (n=3) recibió un tratamiento conjunto de trampa de mIL-1 y control RN624. La terapia de combinación de anticuerpo anti-NGF y de antagonista de IL-1 alivió significativamente la hiperalgesia térmica establecida en comparación con el tratamiento únicamente con vehículo (p < 0,001-0,05), o sólo con anticuerpo anti-NGF (p < 0,001) o sólo con antagonista de IL-1 (p < 0,001) al Día 2 después del tratamiento (Tabla 22).

20

Tabla 22

Tiempo	Vehículo	Trampa de mIL-1	Colquicina	Control (RN624)	Trampa de mIL-1 + RN624
Línea Base	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,1
Día 1 post inyección de MSU	-51,9 ± 3,0	-52,9 ± 2,6	-52,8 ± 2,1	-51,9 ± 2,4	-46,6 ± 4,3

7 h post tratamiento	-54,8 ± 2,0	-50,6 ± 1,8	-33,1 ± 4,9	-53,2 ± 3,0	-43,3 ± 4,4
Día 1 post tratamiento	-46,8 ± 2,1	-31,9 ± 6,2	-23,1 ± 7,1	-32,0 ± 10,6	-3,7 ± 11,0
Día 2 post tratamiento	-37,3 ± 3,6	-9,1 ± 9,4	-23,0 ± 7,6	-27,6 ± 8,3	40,0 ± 29,1
Día 3 post tratamiento	-26,9 ± 4,4	-12,4 ± 10,4	-14,3 ± 9,8	-9,1 ± 10,9	21,9 ± 19,9

Dolor neuropático. Se usó el modelo de dolor neuropático de ratón Seltzer (Malmberg y col. (1998) Pain 76: 215-222) con ratones C57BL/6 macho, en los que se produjo una lesión parcial en el nervio atando una ligadura ajustada con seda de suture 7-0 alrededor de aproximadamente 1/3 a ½ del diámetro del nervio ciático de un solo muslo por ratón. Tras la cirugía, se permitió que los ratones se recuperaran durante al menos dos días y a continuación fueron estudiados durante varias semanas tras la cirugía para determinar hiperalgesia en el ensayo de Hargreaves. Los controles fueron ratones operados fingidamente en los que el nervio ciático fue expuesto y elevado pero no atado. Después de la cirugía, los ratones fueron evaluados al día 4 y al día 7 tras la cirugía para confirmar que se había desarrollado hiperalgesia térmica. En el día 7 tras la cirugía, los ratones fueron inyectados s.c. con mAb REGN268 (100 mg/kg), control de IgG1 (AVASTIN® 100 mg/kg) y con vehículo. El REGN268 alivió significativamente la hiperalgesia térmica establecida en dicho modelo de lesión de nervio (Tabla 23, p < 0,05). Este alivio de dolor no se observó en los ratones operados fingidamente. Los resultados expresados como el cambio porcentual medio respecto a la línea base de Hargreaves ± SEM (fingido-vehículo, n=3; fingido-100 mg/kg de control de IgG1 (AVASTIN®), n=4; fingido-100 mg/kg de REGN268, n=5; Seltzer-vehículo, n=5; Seltzer-100 mg/kg de control de IgG1 (AVASTIN®), n=5; Seltzer-100 mg/kg de REGN268, n=8).

20

Tabla 23

Días después de cirugía	Fingido-Vehículo	Fingido-control IgG1	Fingido-REGN268	Seltzer-Vehículo	Seltzer-control IgG1	Seltzer-REGN268
0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0
4	8,5 ± 3,9	-7,2 ± 3,7	12,0 ± 4,0	-42,5 ± 3,0	-46,9 ± 6,5	-46,4 ± 3,7
7	4,5 ± 1,3	8,7 ± 13,2	8,7 ± 7,7	-45,7 ± 1,5	-55,3 ± 6,4	-46,5 ± 2,7
8	10,3 ± 1,7	-9,4 ± 4,1	3,0 ± 5,1	-53,2 ± 3,2	-55,6 ± 4,3	-2,4 ± 6,8
11	5,0 ± 2,3	14,7 ± 11,4	1,5 ± 5,7	-61,5 ± 4,2	-57,3 ± 5,1	4,2 ± 11,2
13	15,4 ± 2,6	-6,9 ± 3,3	28,7 ± 13,8	-61,4 ± 3,8	-59,7 ± 6,5	1,2 ± 5,7
16	4,2 ± 4,0	2,3 ± 3,0	9,0 ± 1,4	-52,2 ± 5,3	-51,2 ± 4,0	2,1 ± 12,1
18	10,2 ± 7,8	0,2 ± 2,8	6,3 ± 4,8	-54,9 ± 4,4	-57,7 ± 4,6	2,2 ± 10,0
20	7,8 ± 6,0	3,6 ± 2,4	5,0 ± 4,5	-53,8 ± 4,5	-53,2 ± 4,9	-20,8 ± 8,1
24	7,6 ± 5,6	1,5 ± 2,9	11,1 ± 3,2	-56,4 ± 3,0	-54,9 ± 4,1	-26,4 ± 6,8

28	11,1 ± 6,0	0,7± 2,5	10,9 ± 5,0	-53,9 ± 2,1	-51,81 ± 4,1	-5,4 ± 15,0
31	11,7 ± 6,6	1,1 ± 2,3	5,1 ± 1,8	-49,6 ± 4,1	-49,7 ± 2,5	-23,3 ± 11,7

En el Segundo experimento, con el fin de ver si el tratamiento anti-NGF podría aliviar la hiperalgesia térmica pasado el día 7 tras la cirugía, se inyectó s.c. REGN268 anti-NGF (100 mg/kg) en los días 7, 14 ó 21 tras la cirugía. Se obtuvo un alivio de dolor significativo en los tres puntos en comparación con el control de IgG1 (AVASTIN® 100 mg/kg; p < 0,05) (Tabla 24, cambio porcentual medio respecto a la línea base de Hargreaves ± SEM; 100 mg/kg de control de IgG1, n=6; 100 mg/kg de REGN268, n=7).

Tabla 24

Días tras cirugía	Día 7		Día 14		Día 21	
	Control IgG1	REGN268	Control IgG1	REGN268	Control IgG1	REGN268
Línea base	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0
Día 5	-53,5 ±5,9	-51,4 ±5,6	-60,0 ±4,8	-54,2 ±5,2	-55,5 ±5,0	-55,5 ±6,0
Día 7	-55,4 ±4,4	-50,0 ±6,6	-54,4 ±6,4	-47,9 ±3,6	-47,2 ±4,8	-40,7 ±8,5
Día 8	-56,7 ±3,8	17,3 ±13,5	-55,3 ±6,1	-47,2 ±3,2	-47,9 ±4,7	-41,2 ±7,3
Día 10	-64,3 ±2,6	-6,4 ±7,7	-52,8 ±7,2	-62,9 ±5,2	-55,0 ±6,7	-45,9 ±6,9
Día 14	-66,9 ±5,1	-4,9 ±3,4	-62,1 ±5,7	-59,7 ±2,1	-63,8 ±4,6	-61,2 ±3,4
Día 15	-60,6 ±4,0	-1,7 ±10,5	-63,0 ±5,8	-38,5 ±7,3	-54,5 ±5,0	-47,1 ±4,4
Día 17	-58,9 ±3,5	-0,8 ±10,5	-58,6 ±5,7	25,2 ±17,0	-52,4 ±5,3	-48,4 ±4,5
Día 21	-54,1 ±9,6	0,9 ±9,9	-57,1 ±4,4	2,1 ±14,8	-55,8 ±3,6	-48,1 ±5,0
Día 22	-56,3 ±4,9	-1,0 ±10,0	-55,4 ±5,1	-6,4 ±7,1	-50,6 ±5,3	-34,0 ±6,4
Día 24	-55,6 ±5,1	-1,0 ±10,3	-49,5 ±6,6	-2,1 ±11,4	-44,7 ±5,7	-3,2 ±10,8
Día 28	-54,1 ±3,5	-9,0 ±9,6	-53,6 ±5,4	-1,8 ±8,5	-46,0 ±7,6	13,9 ±12,0
Día 32	-41,9 ±8,3	-29,1 ±7,1	-40,9 ±13,1	-10,2 ±8,7	-32,8 ±4,8	8,0 ±12,9
Día 35	-43,9 ±6,8	-32,6 ±7,4	-42,9 ±10,3	-11,8 ±7,9	-39,8 ±4,5	12,2 ±12,4
Día 39	-42,5 ±6,9	-29,0 ±7,9	-39,0 ±11,4	-11,7 ±6,7	-34,6 ±10,0	12,3 ±10,8
Día 42	-35,0 ±6,6	-26,1 ±7,6	-38,1 ±12,5	-8,9 ±8,6	-33,9 ± 9,9	13,5 ±11,5

10

En el tercer experimento, se evaluó la capacidad de otro anticuerpo anti-NGF, el REGN475, en el modelo Seltzer. Tras la cirugía Seltzer, los ratones fueron evaluados en los días 5 y 7 tras la cirugía para confirmar que se había desarrollado la hiperalgesia térmica. A continuación, en el día 7 tras la cirugía los ratones fueron inyectados por ruta s.c. ó i.p. con REGN475 (50 mg/kg), mAb de control RN624 (50 mg/kg) o con control de IgG1 (AVASTIN®) (50 mg/kg). Se observó un alivio significativo del dolor con ambos anticuerpos anti-NGF en las dos cohortes de ratones, tanto en las inyectadas s.c. (Tabla 25) como en las inyectadas i.p. (Tabla 26), mientras que el control de IgG1 no mostró ningún efecto (p < 0,001-0,05) (Cambio porcentual medio respecto a la línea base de

15

Hargreaves $\pm$ SEM; 50 mg/kg de control de IgG1, n=7; 50 mg/kg de RN624, n=7; 50 mg/kg de REGN475, n=7).

Tabla 25

Días tras cirugía	Control de IgG1	RN624	REGN475
Línea base	0,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0
5	-51,2 $\pm$ 5,2	-53,5 $\pm$ 6,3	-55,2 $\pm$ 3,5
7	-47,6 $\pm$ 3,9	-48,4 $\pm$ 6,2	-50,9 $\pm$ 4,3
8	-31,1 $\pm$ 11,9	4,5 $\pm$ 9,0	10,3 $\pm$ 14,1
9	-36,7 $\pm$ 14,6	-15,2 $\pm$ 8,5	8,2 $\pm$ 7,2
12	-47,2 $\pm$ 5,5	-4,2 $\pm$ 12,0	-20,1 $\pm$ 4,3
15	-46,7 $\pm$ 8,5	2,1 $\pm$ 10,9	-14,1 $\pm$ 6,1
19	-28,6 $\pm$ 7,5	-11,5 $\pm$ 12,1	3,0 $\pm$ 10,9
22	-34,9 $\pm$ 7,9	-5,7 $\pm$ 9,5	-13,7 $\pm$ 13,4

5

Tabla 26

Días tras cirugía	Control de IgG1	RN624	REGN475
Línea base	0,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0
5	-55,5 $\pm$ 3,8	-56,6 $\pm$ 2,3	-58,7 $\pm$ 2,3
7	-61,6 $\pm$ 1,8	-62,3 $\pm$ 3,4	-61,7 $\pm$ 2,7
8	-59,3 $\pm$ 4,0	-3,3 $\pm$ 16,0	-8,2 $\pm$ 16,1
9	-51,0 $\pm$ 4,2	-18,4 $\pm$ 12,9	-7,9 $\pm$ 9,6
12	-46,5 $\pm$ 6,3	-7,0 $\pm$ 11,8	-0,1 $\pm$ 22,8
15	-43,3 $\pm$ 6,6	-16,2 $\pm$ 14,8	-10,8 $\pm$ 18,0

Para determinar la capacidad de los anticuerpos para neutralizar actividades de NGF humano *in vivo*, se prepararon ratones transgénicos en los que se sustituyó la localización de NGF endógena de ratón por el gen de NGF humano. Estos ratones fueron usados en un modelo Seltzer de dolor neuropático para evaluar los mAbs REGN268 y de control. Tras la cirugía Seltzer, dichos ratones fueron evaluados en los días 4 y 8 post cirugía para confirmar que se había desarrollado hiperalgesia térmica. A continuación, en el día 8 tras la cirugía los ratones fueron inyectados s.c. con 50 mg/kg de mAb REGN268 (n=7), 50 mg/kg de control RN624 (n=8) o 50 mg/kg de control de IgG1 (AVASTIN®) (n=6). Los resultados (Tabla 27) mostraron que el REGN268 fue tan eficaz como el anticuerpo anti-NGF humanizado (RN624) para aliviar el dolor neuropático en los ratones de NGF humanizado, mientras que el control de IgG1 no tuvo efecto ($p < 0,05$).

Tabla 27

Días tras la cirugía	Control IgG1	RN624	REGN268
Línea Base	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0
8	-55,4 ± 5,7	-38,1 ± 6,4	-40,8 ± 6,9
10	-54,3 ± 8,0	-23,0 ± 7,7	-16,8 ± 5,4
12	-44,8 ± 7,9	-18,4 ± 8,4	-15,1 ± 10,1
14	-41,3 ± 7,0	5,0 ± 23,6	-6,7 ± 12,9
16	-42,5 ± 8,8	-12,7 ± 9,5	5,2 ± 16,3
20	-44,2 ± 8,9	-15,7 ± 13,0	-8,0 ± 13,7

Ejemplo 11. Efecto de Anti-NGF sobre la Función Motriz Animal

Con el objetivo de estudiar si el tratamiento anti-NGF podría alterar la función motriz, se determinó la coordinación motriz en el ensayo de rodillo giratorio con ratones C57BL/6 naive macho. Los animales fueron entrenados primero para permanecer en el rodillo giratorio (Columbus Instruments, 3,5 cm de diámetro, 9 cm de ancho) rotando a velocidades progresivamente mayores (velocidad máxima de 10 rpm). Los ratones permanecieron a 10 rpm en entrenamiento hasta que pudieron andar durante 60 segundos consecutivos, o hasta que habían pasado un total de 2 minutos andando sobre el rodillo giratorio a 10 rpm cada día durante tres días consecutivos. Después del entrenamiento, cada ratón fue colocado en el rodillo giratorio a 10 rpm tres veces consecutivas (con un pequeño descanso entre ensayos) y se registró la latencia hasta caída. Tras 1 minutos se retiró a los animales y se les asignó una puntuación de 60 segundos si no se habían caído. Para el análisis se usó la puntuación media de 3 ensayos. Tras obtener una lectura de línea base en el rodillo giratorio, se inyectó s.c. los mAbs REGN475, RN624 o el control negativo de IgG a 50 mg/kg ó 100 mg/kg. A continuación se evaluó a los ratones hasta 20 días tras la inyección de anticuerpos. Los resultados (Tabla 28, expresados como latencia hasta caída en segundos) (media ± sem) mostraron que los ratones tratados con RN624, pero no con REGN475, tenían afectada significativamente su coordinación motriz (p < 0,001-0,05). Cabe destacar que se ha publicado que ratones tratados con NT-3 y TrkC presentaron movimientos y posturas anormales y pérdida de propiocepción (Ernfors y col. (1994) Cell 77: 503-512; y Klein y col. (1994) Nature 368: 249-251). Además del rodillo giratorio, también se llevaron a cabo ensayos de Hargreaves y de von Frey con ratones naïve inyectados con anticuerpos anti-NGF. No se observaron diferencias estadísticamente significativas para ningún grupo de ratones en los ensayos de Hargreaves y de von Frey durante los 20 días posteriores a la administración de anticuerpos (n=6 para todos los grupos).

Tabla 28

Tiempo tras tratamiento con	100mg/kg control IgG1	50mg/kg N624	100mg/kg RN624	50mg/kg REGN475	100mg/kg REGN475
-----------------------------	-----------------------	--------------	----------------	-----------------	------------------

anti-NGF					
Línea base	57,7 ±1,6	54,2 ±4,6	60,0 ±0,0	55,0 ±3,6	60,0 ±0,0
Día 1	59,2 ±0,7	43,2 ±3,7	32,8 ±2,2	58,0 ±1,3	58,4 ±1,5
Día 4	52,8 ±4,8	36,3 ±4,3	32,5 ±3,2	52,5 ±4,3	53,2 ±3,3
Día 7	57,7 ±1,8	47,2 ±3,7	37,5 ±5,2	58,0 ±1,3	60,0 ±0,0
Día 11	58,7 ±1,0	50,0 ±4,7	44,7±6,2	55,2 ±2,1	60,0 ±0,0
Día 15	57,8 ±1,6	56,7 ±2,6	36,0 ±1,7	55,2 ±2,2	57,7 ±1,6
Día 20	57,8±1,8	57,8 ±1,3	45,7 ±5,0	51,8 ±3,3	53,7 ±3,1

Ejemplo 12. Tratamiento de Pacientes que Padecen Neuralgia Post-Herpética

Un paciente que ha desarrollado dolor crónico en la zona de un sarpullido de herpes es diagnosticado con neuralgia post-herpética. El paciente es tratado mediante administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un mAb anti-NGF de la invención. La administración puede ser mediante inyección subcutánea o intravenosa, en las concentraciones de anticuerpo anti-NGF, preferiblemente, entre 0,1 y 10 mg/kg de peso corporal. La frecuencia del tratamiento puede ser cada 1-12 semanas, o según sea necesario. A los pocos días de la administración de la composición de anticuerpos anti-NGF la composición, el dolor del paciente se ve aliviado sustancialmente. La administración repetida de la composición de mAb anti-NGF mantiene el alivio del dolor.

Ejemplo 13: Tratamiento de Pacientes que Padecen Dolor de Osteoartritis

Un paciente que padece un dolor de moderado a severo provocado por osteoartritis en cualquier articulación es tratado mediante la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un mAb anti-NGF de la invención. La composición puede ser administrada intravenosamente en las concentraciones del anticuerpo anti-NGF entre 10 µg/kg de peso corporal y 10 mg/kg de peso corporal. La frecuencia de tratamiento puede ser cada 1-12 semanas, o según sea necesario. A los pocos días de la administración de la composición de anticuerpos anti-NGF la composición, el dolor del paciente se ve aliviado sustancialmente y se recupera la movilidad de la articulación afectada. El tratamiento puede repetirse tantas veces como sea necesario.

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo humano o fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo que se une específicamente a factor de crecimiento de nervio humano (NGF) con una K_D de 5 pM o menos, determinada mediante resonancia de plasmón superficial, en el que el anticuerpo o fragmento del mismo se une a NGF humano con una K_D aproximadamente de 2 a 10 veces superior a la correspondiente a la unión del anticuerpo o fragmento con NGF de rata o de ratón.
2. Un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno humano de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el anticuerpo o fragmento de anticuerpo comprende un región determinante de complementariedad 3 de cadena pesada (HCDR3) y una CDR3 de cadena ligera (LCDR3), en donde HCDR3 y LCDR3 comprenden secuencias de aminoácidos que tienen al menos un 90% de identidad de secuencia con respecto a las secuencias de aminoácidos establecidas en las SEC ID N°: 90 y 98, respectivamente.
3. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno humano de acuerdo con la reivindicación 2, que además comprende una HCDR1, HCDR2, LCDR1 y LCDR2, en donde la HCDR1 es la SEC ID N°: 86, HCDR2 es la SEC ID N°: 88, LCDR1 es la SEC ID N°: 94 y LCDR2 es la SEC ID N°: 96.
4. Un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno humano de un anticuerpo que se une específicamente a factor de crecimiento de nervio humano (NGF) con una K_D de 5 pM o menos, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende una región variable de cadena pesada (HCRV) y una región variable de cadena ligera (LCVR), en donde HCVR y LCVR son secuencias de aminoácidos que comprenden al menos un 90% de identidad de secuencia con respecto a las secuencias de aminoácidos establecidas en las SEC ID N°: 108 y 110, o en las SEC ID N°: 100 y 102.
5. Un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de anticuerpo humano que se une específicamente a NGF humano con una K_D de 5 pM, que comprende HCDR3 y LCDR3, en donde HCDR3 comprende una secuencia de aminoácidos de fórmula $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8 - X^9 - X^{10} - X^{11} - X^{12} - X^{13} - X^{14} - X^{15} - X^{16} - X^{17} - X^{18}$ (SEC ID N°: 537) en donde X^1 es Ala o Ser, X^2 es Thr o Lys, X^3 es Glu o Ile, X^4 es Phe o Gly, X^5 es Val o Gly, X^6 es Val o Trp, X^7 es Val o Phe, X^8 es Thr o Gly, X^9 es Asn o Lys, X^{10} es Phe o Leu, X^{11} es Asp o Phe, X^{12} es Asn o Ser, X^{13} es Ser o está ausente, X^{14} es Tyr o está ausente, X^{15} es Gly o está ausente, X^{16} es Met o está ausente, X^{17} es Asp o está ausente y X^{18} es Val o está ausente; y
LCDR3 comprende una secuencia de aminoácidos de fórmula $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8 - X^9$ (SEC ID N°: 540) en donde X^1 es Gln, X^2 es Gln, X^3 es Tyr, X^4 es

Asn, X⁵ es Arg o Asn, X⁶ es Tyr o Trp, X⁷ es Pro, X⁸ es Tyr o Trp y X⁹ es Thr.

6. Un anticuerpo o fragmento de anticuerpo humano de acuerdo con la reivindicación 5, que además comprende HCDR1, HCDR2, LCDR1 y LCDR2, en donde

5 HCDR1 comprende una secuencia de aminoácidos de fórmula X¹ – X² – X³ – X⁴ – X⁵ – X⁶ – X⁷ – X⁸ (SEC ID N°: 535), en donde X¹ es Gly, X² es Phe, X³ es Thr o Asn, X⁴ es Phe o Leu, X⁵ es Thr o Asp, X⁶ es Asp o Glu, X⁷ es Tyr o Leu y X⁸ es Ser o Ala;

HCDR2 comprende una secuencia de aminoácidos de fórmula X¹ – X² – X³ – X⁴ – X⁵ – X⁶ – X⁷ – X⁸ (SEC ID N°: 536), en donde X¹ es Ile o Phe, X² es Asp o Ser, X³ es Pro o 10 Trp, X⁴ es Glu o Asn, X⁵ es Asp o Ser, X⁶ es Gly, X⁷ es Thr, Glu o Ser, X⁸ es Thr o Ile;

LCDR1 comprende una secuencia de aminoácidos de fórmula X¹ – X² – X³ – X⁴ – X⁵ – X⁶ (SEC ID N°: 538), en donde X¹ es Gln o Arg, X² es Ala, Ser o Thr, X³ es Val o Ile, X⁴ es Arg o Thr, X⁵ es Asn, Phe o Tyr y X⁶ es Asp o Asn; y

LCDR2 comprende una secuencia de aminoácidos de fórmula X¹ – X² – X³ (SEC 15 ID N°: 539), en donde X¹ es Gly o Ala, X² es Ala y X³ es Ser o Phe.

7. Una molécula de ácido nucleico que codifica el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno humano de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

20 8. Un vector de expresión que comprende la molécula de ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 7.

9. Un método para producir un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo anti-NGF humano que comprende las etapas de introducir el vector de 25 expresión de la reivindicación 8 en una célula hospedante aislada, cultivar la célula en las condiciones que permitan la producción del anticuerpo o fragmento de anticuerpo, y recuperar el anticuerpo o fragmento de anticuerpo producido de este modo.

10. Un método de acuerdo con la reivindicación 8, en el que la célula hospedante es una 30 célula de *E. coli*, una célula CHO o una célula COS.

11. Una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

35

12. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11 que además comprende un agente terapéutico adicional seleccionado entre un inhibidor de interleuquina-1 (IL-1), un fármaco antiepiléptico, un antagonista de citoquina y otra neurotrofina.

40

13. Un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para uso en la atenuación o inhibición de una enfermedad o afección mediada por NGF en un humano.
- 5 14. Un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 11 para uso en combinación con un agente terapéutico adicional seleccionado entre un inhibidor de interleuquina-1 (IL-1), un fármaco antiepiléptico, un antagonista de citoquina y otra neurotrofina.
- 10 15. Un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 13 ó 14, en el que la afección o enfermedad mediada por NGF es inhibida sin afectar negativamente de forma significativa a la coordinación motriz.
- 15 16. Un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 15, en el que la afección o enfermedad mediada por NGF se selecciona entre dolor inflamatorio, dolor de incisión post-operatorio, dolor neuropático, dolor de fractura, dolor de articulación de gota, neuralgia post-herpética, dolor procedente de quemaduras, dolor de cáncer, dolor de osteoartritis o artritis reumatoide, ciática, dolor asociado a crisis de células falciformes, o neuralgia post-herpética.
- 20 17. El uso de un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en la fabricación de un medicamento para uso en la atenuación o inhibición de una enfermedad o afección mediada por NGF en un humano.
- 25 18. El uso de acuerdo con la reivindicación 17, en el que la afección o enfermedad mediada por NGF es inhibida sin un efecto negativo significativo sobre la coordinación motriz.
- 30 19. El uso de acuerdo con la reivindicación 17, en el que la afección o enfermedad mediada por NGF se selecciona entre dolor inflamatorio, dolor de incisión post-operatorio, dolor neuropático, dolor de fractura, dolor de articulación de gota, neuralgia post-herpética, dolor procedente de quemaduras, dolor de cáncer, dolor de osteoartritis o artritis reumatoide, ciática, dolor asociado a crisis de células falciformes, o neuralgia post-herpética.
- 35 20. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 19 en la fabricación de un medicamento para uso en combinación con un agente terapéutico adicional seleccionado entre un inhibidor de interleuquina-1 (IL-1), un fármaco antiepiléptico, un
- 40

antagonista de citoquina y otra neurotrofina.

21. Un método para tratar una afección o enfermedad relacionada con NGF que es inhibida, aliviada o reducida por la inhibición de NGF, que comprende administrar un primer y un segundo agente terapéutico a un sujeto humano que lo necesite, en donde el primer agente terapéutico es un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo que se une específicamente a factor de crecimiento de nervio humano (NGF) con una K_D de 5 pM determinada mediante resonancia de plasmón superficial, en donde el anticuerpo o fragmento del mismo se une a NGF humano con una K_D aproximadamente de 2 a 10 veces superior a la correspondiente a la unión del anticuerpo o fragmento de anticuerpo con NGF de rata o de ratón.
22. Un método de acuerdo con la reivindicación 21, en el que dicho anticuerpo o fragmento de unión a antígeno es un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.
23. Un método de acuerdo con la reivindicación 21 ó 22, en el que el segundo agente terapéutico es un inhibidor de interleuquina-1 (IL-1), un fármaco antiepiléptico, un antagonista de citoquina u otra neurotrofina.
24. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 21 a 23, en el que la afección o enfermedad mediada por NGF es inhibida sin afectar negativamente de forma significativa a la coordinación motriz.
25. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 21 a 24, en el que la afección o enfermedad mediada por NGF se selecciona entre dolor inflamatorio, dolor de incisión post-operatorio, dolor neuropático, dolor de fractura, dolor de articulación de gota, neuralgia post-herpética, dolor procedente de quemaduras, dolor de cáncer, dolor de osteoartritis o artritis reumatoide, ciática, dolor asociado a crisis de células falciformes, o neuralgia post-herpética.

RESUMEN

Un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo humano que se une específicamente a factor de crecimiento de nervio humano (NGF) con una K_D de 5 pM o menos, que no reacciona de forma cruzada con neurotrofina-3 (NT-3, y que se une a NGF humano con una K_D aproximadamente de 2 a 10 veces mayor que la correspondiente a la unión del anticuerpo o fragmento con NGF de rata o de ratón. Los anticuerpos son útiles para tratar el dolor, que incluye dolor inflamatorio, dolor de incisión post-operatorio, dolor neuropático, dolor de fractura, dolor de fractura osteoporótica, neuralgia post-herpética, osteoartritis, artritis reumatoide, dolor de cáncer, dolor procedente de quemaduras, dolor de articulación de gota, así como enfermedades tales como el carcinoma hepatocelular, el cáncer de pecho y la cirrosis hepática.

6060A-WO SeqList1

LISTA DE SECUENCIAS

<110> Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

<120> Anticuerpos humanos de alta afinidad frente a factor de crecimiento de nervios humano

<130> 6060A-WO

<140> Pendiente de cesión

<141> 2008-08-08

<150> 60/964,224

<151> 2007-08-10

<150> 60/994,526

<151> 2007-09-20

<150> 61/062,860

<151> 2008-01-28

<150> 61/079,259

<151> 2008-07-09

<160> 543

<170> FastSEQ para windows Version 4.0

<210> 1

<211> 847

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 1

agcgtccgga	cccaataaca	gttttaccaa	gggagcagct	ttctatcctg	gccacactga	60
ggtgcatagc	gtaatgtcca	tgttgttcta	cactctgatac	acagcttttc	tgatcggcat	120
acaggcggaa	ccacactcag	agagcaatgt	ccctgcagga	cacaccatcc	cccaagccca	180
ctggactaaa	cttcagcatt	cccttgacac	tgcccttcgc	agagcccgc	gcgccccggc	240
agcggcgata	gctgcacgcg	tggcggggca	gacccgcaac	attactgtgg	accccaggct	300
gtttaaaaag	cggcgactcc	gttcacccc	gtgtgtgttt	agcaccacagc	ctccccgtga	360
agctgcagac	actcaggatc	tggaacttca	ggtcgggtgt	gctgccccct	tcaacaggac	420
tcacaggagc	aagcgggtcat	catcccatcc	catcttccac	aggggcgaat	tctcgggtgtg	480
tgacagtgtc	agcgtgtggg	ttggggataa	gaccaccgcc	acagacatca	agggcaaggga	540
ggtgatgggtg	ttgggagagg	tgagcattaa	caacagtgtg	ttcaaacagt	acttttttga	600
gaccaagtgc	cgggacccaa	atcccgttga	cagcgggtgc	cggggcattg	actcaaagca	660
ctggaactca	tattgtacca	cgactcacac	ctttgtcaag	gcgctgacca	tggtatggcaa	720
gcaggctgcc	tggcgggttta	tccggataga	tacggcctgt	atgtgtgtgc	tcagcaggaa	780
ggctgtgaga	agagcctgac	ctgccgacac	gctccctccc	cctgccccct	ctacactctc	840
ctgggcc						847

<210> 2

<211> 115

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

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

<210> 3

<211> 349

6060A-WO SeqList1

<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 3
caggtgcagc tacagcagtg gggcgcagga ctattgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcgctg tctatgggtg atccttcagt gattactact ggagctggat ccgccagccc 120
cccgggaagg ggctggagtg gattggagaa atcaatcata ctggaagcac caattacaac 180
ccgtccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt cccagaacca cttctccctg 240
aagttgaggt ctgtgaccgc cgcggacacg gctctgtatt actgtgagag agaggagggtc 300
atctggttcg actcctgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctcctcag 349

<210> 4
<211> 116
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 4
Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Asp Tyr
20 25 30
Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Glu Ile Asn His Thr Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Gln Asn His Phe Ser Leu
65 70 75 80
Lys Leu Arg Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Glu Glu Val Ile Trp Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115

<210> 5
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 5
ggtggatcct tcagtgatta ctac 24

<210> 6
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 6
Gly Gly Ser Phe Ser Asp Tyr Tyr
1 5

<210> 7
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 7
atcaatcata ctggaagcac c 21

<210> 8

6060A-WO SeqList1

<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 8
Ile Asn His Thr Gly Ser Thr
1 5

<210> 9
<211> 30
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 9
gcgagagagg aggtcatctg gttcgactcc 30

<210> 10
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 10
Ala Arg Glu Glu Val Ile Trp Phe Asp Ser
1 5 10

<210> 11
<211> 325
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 11
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagt aatagccact tagcctggta ccagcagcaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat agtgcaccca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgtg ttactgtcag cagtatggaa gttcactgta cactttcggc 300
caggggacca aactggagat caaac 325

<210> 12
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 12
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Ser
20 25 30
His Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Gln Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Ser Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Leu
85 90 95
Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

6060A-WO SeqList1

<210> 13
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 13
cagagtgtta gtaatagcca c 21

<210> 14
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 14
Gln Ser Val Ser Asn Ser His
1 5

<210> 15
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 15
agtgcattcc 9

<210> 16
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 16
Ser Ala Ser
1

<210> 17
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 17
cagcagtatg gaagttcact gtacact 27

<210> 18
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 18
Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Leu Tyr Thr
1 5

<210> 19
<211> 367
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

6060A-WO SeqList1

<220>

<223> Sintética

<400> 19

gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc cggggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctacgaca tacactgggt ccgccaagct 120
acaggaaaag gtctggagtg ggtctcagct atcggtgctg ctggtgacac atactattca 180
ggctccgtga agggccgatt caccatctcc agagaaaatg ccaagaactc cttgtatctt 240
gaaatgaata aattgagagc cgggggacacg gctgtgtatt actgtgcaag agaggggaacc 300
ggaactacga actactatta tggtatggac gtctggggcc aaggggaccac ggtcaccgtc 360
tcctcag 367

<210> 20

<211> 122

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 20

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

<210> 21

<211> 24

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 21

ggattcacct tcagtagcta cgac 24

<210> 22

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 22

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Asp
1 5

<210> 23

<211> 21

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 23

atcggtgctg ctggtgacac a 21

<210> 24

<211> 7

<212> PRT

228

6060A-WO SeqList1

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 24

Ile Gly Ala Ala Gly Asp Thr
1 5

<210> 25

<211> 48

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 25

gcaagagagg gaaccggaac tacgaactac tattatggta tggacgtc 48

<210> 26

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 26

Ala Arg Glu Gly Thr Gly Thr Thr Asn Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 27

<211> 322

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 27

gaaattgtat tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgtagc aggcacttag cctggtagca gcagaactct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatagt gcatccagca gggccactgg catcccagac 180
aggttcagtg gcaggggggc tgggacagac ttactctca ccatcagcag actggagcct 240
gaggaatttg cagtgtatta ctgtcagcag tatagtagct caccgatcac cttcggccaa 300
gggacacgac tggagattaa tc 322

<210> 28

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 28

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Arg His
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Asn Ser Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ser Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Arg Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro
65 70 75 80
Glu Glu Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Ser Pro Ile
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Asn
100 105

<210> 29

<211> 18

6060A-WO SeqList1

<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 29
cagagtgtta gcaggcac 18

<210> 30
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 30
Gln Ser Val Ser Arg His
1 5

<210> 31
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 31
agtgcattcc 9

<210> 32
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 32
Ser Ala Ser
1

<210> 33
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 33
cagcagtata gtagctcacc gatcacc 27

<210> 34
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 34
Gln Gln Tyr Ser Ser Ser Pro Ile Thr
1 5

<210> 35
<211> 367
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

6060A-WO SeqList1

<400> 35
gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctcgggatt caccttcaga gcctacgaca tgcactgggt ccgccaaaca 120
gcaggaaaag gtctggagtg ggtctcagct attggttctg ctggtgacac atactattca 180
ggctccgtga agggccgatt caccatctcc agagaaaatg ccaagaagtc cttgtatctt 240
caaataaata gcctgagagc cggggacacg gctgtgtatt tttgtgcaag agaggcaact 300
ggaactacga actactacta cggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360
tcctccg 367

<210> 36
<211> 122
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 36
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ala Tyr
20 25 30
Asp Met His Trp Val Arg Gln Thr Ala Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ala Ile Gly Ser Ala Gly Asp Thr Tyr Tyr Ser Gly Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Ala Lys Lys Ser Leu Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
85 90 95
Arg Glu Ala Thr Gly Thr Thr Asn Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 37
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 37
ggattcacct tcagagccta cgac 24

<210> 38
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 38
Gly Phe Thr Phe Arg Ala Tyr Asp
1 5

<210> 39
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 39
attggttctg ctggtgacac a 21

<210> 40
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

6060A-WO SeqList1

<220>
<223> Sintética

<400> 40
Ile Gly Ser Ala Gly Asp Thr
1 5

<210> 41
<211> 48
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 41
gcaagagagg caactggaac tacgaactac tactacggta tggacgtc 48

<210> 42
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 42
Ala Arg Glu Ala Thr Gly Thr Thr Asn Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 43
<211> 325
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 43
gaaaatgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagaggcacc 60
ctctcctgca gggccagtca gaatattagc ggcaggctct tagcctggta ccaccagaaa 120
cctggccaga ctcccaaact cctcatcttt ggtgctcca ggagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagcgg gtctggaaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgtg ttactgtcag caatatggta gtcaccgat caccttcggc 300
caagggcacac gactggagat taaac 325

<210> 44
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 44
Glu Asn Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Gly Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Ser Gly Arg
20 25 30
Ser Leu Ala Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Gln Thr Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Phe Gly Ala Ser Arg Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95
Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 45
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

229

6060A-WO SeqList1

<220>
<223> Sintética

<400> 45
cagaatatta gcggcaggtc c 21

<210> 46
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 46
Gln Asn Ile Ser Gly Arg Ser
1 5

<210> 47
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 47
ggtgcgtcc 9

<210> 48
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 48
Gly Ala Ser
1

<210> 49
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 49
cagcaatatg gtagctcacc gatcacc 27

<210> 50
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 50
Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Ile Thr
1 5

<210> 51
<211> 367
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 51

6060A-WO SeqList1
gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttgatacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt aacttcgaca tgcactgggt ccgccaagct 120
acaggaaaag gtctggagtg ggctgcagct attggttctg ctggtgacac atactatccg 180
gactccgtga ggggccgatt caccatctcc agagaaaatg ccaagaactc cttgtttctt 240
caaataaaca gcctacgaga cggggacacg gctgtgtatt attgtgcaag agaggggaact 300
ggaactacga actattacta cggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360
tcgtcag 367

<210> 52
<211> 122
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 52
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Ile Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Phe
20 25 30
Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Ala Ile Gly Ser Ala Gly Asp Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Arg
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Ala Lys Asn Ser Leu Phe Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Asp Gly Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Glu Gly Thr Gly Thr Thr Asn Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 53
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 53
ggattcacct tcagtaactt cgac 24

<210> 54
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 54
Gly Phe Thr Phe Ser Asn Phe Asp
1 5

<210> 55
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 55
attggttctg ctggtgacac a 21

<210> 56
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

6060A-WO SeqList1

<400> 56
Ile Gly Ser Ala Gly Asp Thr
1 5

<210> 57
<211> 48
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 57
gcaagagagg gaactggaac tacgaactat tactacggta tggacgtc 48

<210> 58
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 58
Ala Arg Glu Gly Thr Gly Thr Thr Asn Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 59
<211> 322
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 59
gaaattatgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagggttagc agtcacttag cctggtagca gcagacctct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcttccagca ggaccactgg catcccagac 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagtag actggagcct 240
gaagattttg cagtgtatta ctgtcaacat tatagtaagt caccgatcac cticggccaa 300
gggacacgac tggagattaa tc 322

<210> 60
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

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

<210> 61
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>

6060A-WO SeqList1

<223> Sintética

<400> 61

cagagtgtta gcagtcac

18

<210> 62

<211> 6

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 62

Gln Ser Val Ser Ser His

1 5

<210> 63

<211> 9

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 63

ggtgcttcc

9

<210> 64

<211> 3

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 64

Gly Ala Ser

1

<210> 65

<211> 27

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 65

caacattata gtaagtcacc gatcacc

27

<210> 66

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 66

Gln His Tyr Ser Lys Ser Pro Ile Thr

1 5

<210> 67

<211> 367

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 67

gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggaacagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgtag cctctggatt cacccttcagt aactacgaca tgcactgggt ccgccaagcc 120

Página 13

6060A-WO SeqList1

acaggaaaaag gtctggagtg ggtctcagct attggtgctg ctggtgacac atactattca 180
ggctccgtga agggccgatt caccatcgcc agagaaaatg gcaagaactc cctgtatctt 240
caaatgaatg gcctgagagc cggggacacg gctgtgtatt actgtgcaag agaggggaact 300
ggaactacga actactacta cggtatggac gtctggggcc aaggggaccac ggtcaccgtc 360
tcctctg 367

<210> 68
<211> 122
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 68
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Glu Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30
Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ala Ile Gly Ala Ala Gly Asp Thr Tyr Tyr Ser Gly Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ala Arg Glu Asn Gly Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Gly Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Glu Gly Thr Gly Thr Thr Asn Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 69
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 69
ggattcacct tcagtaacta cgac 24

<210> 70
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 70
Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Asp
1 5

<210> 71
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 71
attggtgctg ctggtgacac a 21

<210> 72
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 72

6060A-WO SeqList1

Ile Gly Ala Ala Gly Asp Thr
1 5

<210> 73
<211> 48
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 73
gcaagagagg gaactggaac tacgaactac tactacggta tggacgtc 48

<210> 74
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 74
Ala Arg Glu Gly Thr Gly Thr Thr Asn Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 75
<211> 322
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 75
gaaattgtgt tgacgcagtc tccagacacc ctgtcgttgt ctctagggga gagagccatc 60
ctctcctgca gggccagtca gagggttagc agctacttag cctggtacca gcagacctct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctttggt gcgctccagca gggccactgg catcccagac 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttactctca ccatcaacag actggaacct 240
ggagattttg cagtgtatta ctgtcagcag tatgctagtt caccgatcac cttcggccaa 300
gggacacgac tggatattaa tc 322

<210> 76
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 76
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Thr Leu Ser Leu Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Ile Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Thr Ser Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Phe Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Arg Leu Glu Pro
65 70 75 80
Gly Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ala Ser Ser Pro Ile
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Asp Ile Asn
100 105

<210> 77
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

285.

6060A-WO SeqList1

<400> 77
cagagtgtta gcagctac 18

<210> 78
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 78
Gln Ser Val Ser Ser Tyr
1 5

<210> 79
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 79
ggtgcgtcc 9

<210> 80
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 80
Gly Ala Ser
1

<210> 81
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 81
cagcagtatg ctagttcacc gatcacc 27

<210> 82
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 82
Gln Gln Tyr Ala Ser Ser Pro Ile Thr
1 5

<210> 83
<211> 357
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 83
caggtgcagc tgggtacagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg ttccggatt caccctcact gaattatcca ttactgggt gcgacaggct 120
cctggaaaag ggcttgagtg gatgggaggt ttgatcctg aagatgggtga aacaatctac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accgaggaca catctacaga cacagcctac 240

6060A-WO SeqList1

atggagctga ccagcctgag atcggaagac acggccgtgt attactgttc aacgattttt 300
ggagtgggta ccaactttga caactggggc cagggaaacc tggtcaccgt ctctca 357

<210> 84
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 84
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Phe Thr Leu Thr Glu Leu
20 25 30
Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Gly Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Glu Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Thr Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ser Thr Ile Phe Gly Val Val Thr Asn Phe Asp Asn Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 85
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 85
ggattcaccc tcaactgaatt atcc 24

<210> 86
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 86
Gly Phe Thr Leu Thr Glu Leu Ser
1 5

<210> 87
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 87
tttgatcctg aagatgggtga aaca 24

<210> 88
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 88
Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr
1 5

6060A-WO SeqList1

<210> 89
<211> 36
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 89
tcaacgattt ttggagtggg taccaacttt gacaac 36

<210> 90
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 90
Ser Thr Ile Phe Gly Val Val Thr Asn Phe Asp Asn
1 5 10

<210> 91
<211> 324
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 91
gacatccgga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgcaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggccattaga aatgatttag gctgggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcattcaatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
agattcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttactctca caatcagtag cctgcagcct 240
gaagatcttg caagttatta ctgtcaacag tataatagat acccgtaggac gttcggccaa 300
gggaccaagc tggagatcaa acga 324

<210> 92
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 92
Asp Ile Arg Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Ala Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ala Ile Arg Asn Asp
20 25 30
Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Phe Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Leu Ala Ser Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Arg Tyr Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 93
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 93
caggccatta gaaatgat 18

6060A-WO SeqList1

<210> 94
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 94
Gln Ala Ile Arg Asn Asp
1 5

<210> 95
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 95
gctgcattc 9

<210> 96
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 96
Ala Ala Phe
1

<210> 97
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 97
caacagtata atagataccc gtggacg 27

<210> 98
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 98
Gln Gln Tyr Asn Arg Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 99
<211> 357
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 99
caggtgcagc tgggtgcagtc cggcgccgag gtgaagaagc ccggcgccctc cgtgaagggtg 60
tcctgcaagg tgtccggcctt caccctgacc gagctgtcca tgcactgggt gcggcaggcc 120
cccggcaagg gcctggagtg gatgggaggc ttcgaccccg aggacggcga gaccatctac 180
gcccagaagt tccagggccg ggtgaccatg accgaggaca cctccaccga caccgcctac 240
atggagctgt cctccctgcg gtccgaggac accgccgtgt actactgctc caccatcttc 300
ggcgtgggtga ccaacttcga caactggggc cagggcaccc tgggtgaccgt gtcctcc 357

6060A-WO SeqList1

<210> 100
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

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

<210> 101
 <211> 324
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 101
 gacatccaga tgacccagtc cccctcctcc ctgtccgcct ccgtggggcga ccgggtgacc 60
 atcacctgcc gggcctccca ggccatccgg aacgacctgg gctggtacca gcagaagccc 120
 ggcaaggccc ccaagcggct gatctacgcc gccttcaacc tgcagtccgg cgtgccctcc 180
 cggttctccg gctccggctc cggcaccgag ttcaccctga ccattctctc cctgcagccc 240
 gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacaaccggt acccctggac cttcggccag 300
 ggcaccaagg tggagatcaa gcgg 324

<210> 102
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 102
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ala Ile Arg Asn Asp
 20 25 30
 Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ala Ala Phe Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Arg Tyr Pro Trp
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105

<210> 103
 <211> 357
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> sintética

<400> 103

6060A-WO SeqList1

```

caggtgcagc tgggtgcagtc cggcgccgag gtgaagaagc ccggcgccctc cgtgaagggtg 60
tcctgcaagg tgtccggctt caccctgacc gagctgtcca tgcactgggt gcggcaggcc 120
cccggcaagg gcctggagtg gatgggcggc ttcgaccccg aggacggcga gaccatctac 180
gcccagaagt tccagggccg ggtgaccatg accgaggaca cctccaccga caccgcctac 240
atggagctgt cctccctgcg gtccgaggac accgccgtgt actactgctc caccatcttc 300
ggcgtggtga ccaacttcga caactggggc cagggcaccc tggtgaccgt gtcctcc 357

```

<210> 104

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 104

```

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

```

<210> 105

<211> 324

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 105

```

gacatccaga tgacccagtc cccctcctcc ctgtccgcct ccgtggggcga ccgggtgacc 60
atcacctgcc gggcctccca ggccatccgg aacgacctgg gctggtacca gcagaagccc 120
ggcaaggccc ccaagcggct gatctacgcc gccttctccc tgcagtccgg cgtgccctcc 180
cggttctccg gctccggctc cggcaccgag ttacccttga ccatctcctc cctgcagccc 240
gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacaaccggt acccctggac cttcggccag 300
ggcaccaagg tggagatcaa gcgg 324

```

<210> 106

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 106

```

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

```

<210> 107

<211> 357

6060A-WO SeqList1

<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 107
caggtgcagc tgggtgcagtc tgggggctgag gtgaagaagc ctgggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg tttccggatt caccctcact gaattatcca ttcactgggt gcgacaggct 120
cctggaaaag ggcttgagtg gatgggaggt tttgatcctg aagatgggtga aacaatctac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accgaggaca catctacaga cacagcctac 240
atggagctga ccagcctgag atcgggaagac acggccgtgt attactgttc aacgattttt 300
ggagtgggta ccaactttga caactggggc caggaaccc tggtcaccgt ctctca 357

<210> 108
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 108
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Phe Thr Leu Thr Glu Leu
20 25 30
Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Gly Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Glu Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Thr Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ser Thr Ile Phe Gly Val Val Thr Asn Phe Asp Asn Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 109
<211> 324
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 109
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgcaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtc gccattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagcgctt gatctatgct gcattcaatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
agattcagcg gcagtgatc tgggacagaa ttactctca caatcagtag cctgcagcct 240
gaagatcttg caagttatta ctgtcaacag tataatagat acccgtaggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acga 324

<210> 110
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 110
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Ala Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ala Ile Arg Asn Asp
20 25 30
Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Phe Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Leu Ala Ser Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Arg Tyr Pro Trp

6060A-WO SeqList1

85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 111
<211> 357
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 111
cagggtgcagc tgggtgcagtc tgggggctgag gtgaagaagc ctgggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg tttccggatt caccctcact gaattatcca ttcactgggt gcgacaggct 120
cctggaaaag ggcttgagtg gatgggaggt tttgatcctg aagatgggtga aacaatctac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accgaggaca catctacaga cacagcctac 240
atggagctga ccagcctgag atcggaagac acggccgtgt attactgttc aacgattttt 300
ggagtggtta ccaactttga caactggggc caggggaaccc tggtcaccgt ctctca 357

<210> 112
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 112
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Phe Thr Leu Thr Glu Leu
20 25 30
Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Gly Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Glu Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Thr Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ser Thr Ile Phe Gly Val Val Thr Asn Phe Asp Asn Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 113
<211> 324
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 113
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgcaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggccattaga aatgatttag gctgggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcattctcct tgcaaagtgg ggtcccatca 180
agattcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagtag cctgcagcct 240
gaagatcttg caagttatta ctgtcaacag tataatagat acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acga 324

<210> 114
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 114
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Ala Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ala Ile Arg Asn Asp
20 25 30

6060A-WO SeqList1
 Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ala Ala Phe Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Leu Ala Ser Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Arg Tyr Pro Trp
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105

<210> 115
 <211> 357
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 115
 gaagtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg tticcggata caccctcact gaattatcca tacactgggt gcgacaggct 120
 cctggaaaag ggcttgaatg gatgggaggt ttgtatcctg aacatgggtac aacaatctac 180
 gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accgaggaca catctacaga cacagcctac 240
 atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgt aatgattttt 300
 ggcgtgggta ccaattttga caactggggc caggggaacca cggtcaccgt ctctca 357

<210> 116
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 116
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu
 20 25 30
 Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Gly Phe Asp Pro Glu His Gly Thr Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Glu Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Val Met Ile Phe Gly Val Val Thr Asn Phe Asp Asn Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 117
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 117
 ggatacaccc tcaactgaatt atcc

24

<210> 118
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 118
 Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu Ser
 1 5

<210> 119
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 119
tttgatcctg aacatggtac aaca 24

<210> 120
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 120
Phe Asp Pro Glu His Gly Thr Thr
1 5

<210> 121
<211> 36
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 121
gtaatgattt ttggcgtggt taccaatttt gacaac 36

<210> 122
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 122
Val Met Ile Phe Gly Val Val Thr Asn Phe Asp Asn
1 5 10

<210> 123
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 123
gacatcgtga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ccgtgagaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagcgctt gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca cactcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ttgttcacag tataataatt acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 124
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 124
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Arg
1 5 10 15

24s

6060A-wo SeqList1

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30
Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Leu Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Ser Gln Tyr Asn Asn Tyr Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 125
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 125
cagggcatta gaaatgat

18

<210> 126
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 126
Gln Gly Ile Arg Asn Asp
1 5

<210> 127
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 127
gctgcatcc

9

<210> 128
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 128
Ala Ala Ser
1

<210> 129
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 129
tcacagtata ataattaccc gtggacg

27

<210> 130
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

6060A-WO SeqList1

<220>
<223> Sintética

<400> 130
Ser Gln Tyr Asn Asn Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 131
<211> 357
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 131
caggtgcagc tgggtgcagtc cggcgccgag gtgaagaagc ccggcgccctc cgtgaagggtg 60
tcctgcaagg tgtccggcta caccctgacc gagctgtcca tgcactgggt gcggcaggcc 120
cccggcaagg gcctggagtg gatgggaggc ttcgaccccg agcacggcac caccatctac 180
gccagaagt tccagggccg ggtgaccatg accgaggaca cctccaccga caccgcctac 240
atggagctgt cctccctgcg gtccgaggac accgccgtgt actactgcgt gatgatcttc 300
ggcgtggtga ccaacttcga caactggggc cagggaacc tggtgaccgt gtcctcc 357

<210> 132
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 132
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu
20 25 30
Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Gly Phe Asp Pro Glu His Gly Thr Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Glu Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Val Met Ile Phe Gly Val Val Thr Asn Phe Asp Asn Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 133
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 133
gacatccaga tgacccagtc cccctcctcc ctgtccgcct ccgtgggcca ccgggtgacc 60
atcacctgcc gggcctccca gggcatccgg aacgacctgg gctggtacca gcagaagccc 120
ggcaaggccc ccaagcggtc gatctacgcc gcctcctccc tgcagtccgg cgtgccctcc 180
cggttcttcg gctccggctc cggcaccgag ttcacctga ccatctcctc cctgcagccc 240
gaggacttcg ccacctacta ctgctccag tacaacaact acccctggac cttcggccag 300
ggcaccaagg tggagatcaa g 321

<210> 134
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 134

6060A-wo SeqList1

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

<210> 135
<211> 357
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 135
caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggct 60
tcctgcaagg ttcccgata caccctcact gaattatcca tacactgggt gcgacaggct 120
cctggaaaag ggcttgaatg gatgggaggt ttgatcctg aacatgggtac aacaatctac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accgaggaca catctacaga cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgt aatgattttt 300
ggcgtggtta ccaattttga caactggggc cagggtaccc tggtcaccgt ctctca 357

<210> 136
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 136
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu
20 25 30
Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Gly Phe Asp Pro Glu His Gly Thr Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Glu Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Val Met Ile Phe Gly Val Val Thr Asn Phe Asp Asn Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 137
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 137
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ccgtgagaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagcgctt gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca cactcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ttgttcacag tataataatt acccgtaggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 138
<211> 107

6060A-WO SeqList1

<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 138
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Arg
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30
Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Leu Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Ser Gln Tyr Asn Asn Tyr Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 139
<211> 357
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 139
gagggtgcagc tgggtgcagtc tgggggctgag gtgaagaagc ctgggggcctc agtgaaggctc 60
tcctgcaagg ttcccgatt caccctcact gaattatcca ttcactgggt gcgacaggct 120
cctggaaaaag ggcttgagtg gatgggaggt ttgatcctg aagatgggtga aacaatctac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accgaggaca catctacaga cacagcctgc 240
atggaactga gcagtctgag atctgaagac acggccgtgt attactgttc aacgattttt 300
ggagtgggtta ccaacttga caactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctctca 357

<210> 140
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

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

<210> 141
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 141
ggattcaccc tcaactgaatt atcc

6060A-WO SeqList1

<210> 142
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 142
Gly Phe Thr Leu Thr Glu Leu Ser
1 5

<210> 143
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 143
tttgatcctg aagatggtga aaca 24

<210> 144
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 144
Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr
1 5

<210> 145
<211> 36
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 145
tcaacgattt ttggagtggg taccaacttt gacaac 36

<210> 146
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 146
Ser Thr Ile Phe Gly Val Val Thr Asn Phe Asp Asn
1 5 10

<210> 147
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 147
gatgttgatg tgactcagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgcaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggccattaga aatgatitag gctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaaacgcct gatctatgct gcattcaatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
agattcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcaactctca caatcagtag cctgcagcct 240
gaagatcttg caagttatta ctgtcaacag tataatagat acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagc tggagatcaa a 321

6060A-WO SeqList1

<210> 148
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 148
 Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Ala Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ala Ile Arg Asn Asp
 20 25 30
 Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ala Ala Phe Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Leu Ala Ser Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Arg Tyr Pro Trp
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 149
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 149
 caggccatta gaaatgat

18

<210> 150
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 150
 Gln Ala Ile Arg Asn Asp
 1 5

<210> 151
 <211> 9
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 151
 gctgcattc

9

<210> 152
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 152
 Ala Ala Phe
 1

<210> 153
 <211> 27
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

6060A-WO SeqList1

<220>

<223> Sintética

<400> 153

caacagtata atagatacccc gtggacg

27

<210> 154

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 154

Gln Gln Tyr Asn Arg Tyr Pro Trp Thr

1

5

<210> 155

<211> 357

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 155

caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg tticcggatt caccctcact gaattatcca ttcactgggt gcgacaggct 120
 cctggaaaag ggcttgagtg gatgggaggt tttgatcctg aagatgggtga aacaatctac 180
 gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accgaggaca catctacaga cacagcctgc 240
 atggaactga gcagtctgag atctgaagac acggccgtgt attactgttc aacgattttt 300
 ggagtggtta ccaactttga caactggggc caggggaaccc tggtcaccgt ctctca 357

<210> 156

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 156

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

<210> 157

<211> 321

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 157

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgcaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc gggcaagtca ggccattaga aatgatttag gctgggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaaacgcct gatctatgct gcattcaatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 agattcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcacttca caatcagtag cctgcagcct 240
 gaagatcttg caagttatta ctgtcaacag tataatagat acccgtaggac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggagatcaa a

321

<210> 158
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 158
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Ala Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ala Ile Arg Asn Asp
20 25 30
Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Phe Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Leu Ala Ser Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Arg Tyr Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 159
<211> 357
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 159
gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggctc 60
tcctgcaagg ttcccgatt caccctcaat gaattatcca ttcactgggt gcgacaggct 120
cctggaaaag ggcttgagtg gatgggaggt tttgatcctg aagatgggtga agtaatttat 180
gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accgaggaca catctacaga cacagcctac 240
atggaactga ggagcctgag atctgaggac acggccgtgt tttattgtgt aatgatTTTT 300
ggagtgggta ccaacttga caattggggc cagggaacca cggtcaccgt ctctca 357

<210> 160
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

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

<210> 161
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

6060A-WO SeqList1

<400> 161
ggattcaccc tcaatgaatt atcc 24

<210> 162
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 162
Gly Phe Thr Leu Asn Glu Leu Ser
1 5

<210> 163
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 163
tttgatcctg aagatggtga agta 24

<210> 164
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 164
Gly Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Val
1 5

<210> 165
<211> 36
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 165
gtaatgattt ttggagtggg taccaacttt gacaat 36

<210> 166
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 166
Val Met Ile Phe Gly Val Val Thr Asn Phe Asp Asn
1 5 10

<210> 167
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 167
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtgagaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctgggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagcgcct gatctatggt gcattcagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

6060A-WO SeqList1
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttatta ctgtctacag tataataactt atccgtggac gttcggccaa 300
 gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 168
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 168
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Arg
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
 20 25 30
 Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Gly Ala Phe Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asn Thr Tyr Pro Trp
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 169
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 169
 cagggcatta gaaatgat 18

<210> 170
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 170
 Gln Gly Ile Arg Asn Asp
 1 5

<210> 171
 <211> 9
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 171
 ggtgcattc 9

<210> 172
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 172
 Gly Ala Phe
 1

6060A-WO SeqList1

<210> 173
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 173
ctacagtata atacttatcc gtggacg

27

<210> 174
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 174
Leu Gln Tyr Asn Thr Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 175
<211> 357
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 175
caggtgcagc tgggtgcagtc cggcgccgag gtgaagaagc ccggcgcctc cgtgaagggtg 60
tcctgcaagg tgtccggctt caccctgaac gagctgtcca tgcactgggt gcggcaggcc 120
cccggcaagg gcctggagtg gatgggcggc ttcgaccccg aggacggcga ggtgatctac 180
gcccagaagt tccagggccg ggtgaccatg accgaggaca cctccaccga caccgcctac 240
atggagctgt cctccctgcg gtccgaggac accgccgtgt actactgcgt gatgatcttc 300
ggcgtggtga ccaacttcga caactggggc cagggcaccc tggtgaccgt gtcctcc 357

<210> 176
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 176
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Phe Thr Leu Asn Glu Leu
20 25 30
Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Gly Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Val Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Glu Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Val Met Ile Phe Gly Val Val Thr Asn Phe Asp Asn Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 177
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 177
gacatccaga tgacccagtc cccctcctcc ctgtccgcct ccgtgggcga ccgggtgacc 60

JS6.

6060A-WO SeqList1

```
atcacctgcc gggcctccca gggcatccgg aacgacctgg gctggtacca gcagaagccc 120
ggcaaggccc ccaagcggct gatctacggc gccttctccc tgcagtccgg cgtgccctcc 180
cggttctccg gctccggctc cggcaccgag ttcacctga ccatctctc cctgcagccc 240
gaggacttcg ccacctacta ctgcctgcag tacaacacct acccctggac cttcggccag 300
ggcaccaagg tggagatcaa g                                     321
```

<210> 178
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 178
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30
Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Ala Phe Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asn Thr Tyr Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 179
<211> 357
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 179
cagggtgcagc tgggtgcagtc tgggggctgag gtgaagaagc ctgggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg tttccggatt caccctcaat gaattatcca ttcactgggt gcgacaggct 120
cctggaaaag ggcttgagtg gatgggaggt tttgatcctg aagatgggtga agtaatttat 180
gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accgaggaca catctacaga cacagcctac 240
atggaactga ggagcctgag atctgaggac acggccgtgt tttattgtgt aatgattttt 300
ggagtgggta ccaactttga caattggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctctca 357

<210> 180
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 180
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Phe Thr Leu Asn Glu Leu
20 25 30
Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Gly Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Val Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Glu Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Phe Tyr Cys
85 90 95
Val Met Ile Phe Gly Val Val Thr Asn Phe Asp Asn Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 181
<211> 321
<212> ADN

25+

6060A-WO SeqList1

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 181

```
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtgagaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctgggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagcgctt gatctatggt gcattcagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacag tataataactt atccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321
```

<210> 182

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 182

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Arg
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30
Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Ala Phe Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asn Thr Tyr Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105
```

<210> 183

<211> 357

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 183

```
gaggtgcagc tgggtgcagtc tgggactgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg tttccggata caccctcact gaattatcca tgtactgggt gcgacaggct 120
cctggaaaag ggcttgagtg gatgggaggt tttgatcctg aacatggtga aacaatctac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accgaggact catctacaga cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc aatgattttt 300
ggagtggtta ccaactttga ctccctggggc ctgggaaccc tggtcactgt ctcctca 357
```

<210> 184

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 184

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

6060A-WO SeqList1

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 185
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 185
ggatacaccc tcactgaatt atcc

24

<210> 186
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 186
Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu Ser
1 5

<210> 187
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 187
tttgatcctg aacatggtga aaca

24

<210> 188
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 188
Phe Asp Pro Glu His Gly Glu Thr
1 5

<210> 189
<211> 36
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 189
gcaatgattt ttggagtggg taccaacttt gactcc

36

<210> 190
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 190
Ala Met Ile Phe Gly Val Val Thr Asn Phe Asp Ser
1 5 10

<210> 191

6060A-WO SeqList1

<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 191
gaaattgtgt tgacacagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacag tataatagtt acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 192
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 192
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30
Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 193
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 193
cagggcatta gaaatgat 18

<210> 194
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 194
Gln Gly Ile Arg Asn Asp
1 5

<210> 195
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 195
gctgcatcc 9

<210> 196
<211> 3

<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 196
Ala Ala Ser
1

<210> 197
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 197
ctacagtata atagttaccc gtggacg 27

<210> 198
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 198
Leu Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 199
<211> 357
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 199
caggtgcagc tgggtgcagtc cggcgccgag gtgaagaagc ccggcgcctc cgtgaagggtg 60
tcctgcaagg tgtccggcta caccctgacc gagctgtcca tgcactgggt gcggcaggcc 120
cccggcaagg gcctggagtg gatgggaggc ttcgacccc agcacggcga gaccatctac 180
gcccagaagt tccagggccg ggtgaccatg accgaggaca cctccaccga caccgcctac 240
atggagctgt cctccctgcg gtccgaggac accgccgtgt actactgcgc catgatcttc 300
ggcgtggtga ccaacttcga ctccctggggc cagggcaccc tggtgaccgt gtccctcc 357

<210> 200
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 200
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu
20 25 30
Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Gly Phe Asp Pro Glu His Gly Glu Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Glu Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Met Ile Phe Gly Val Val Thr Asn Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

6060A-WO SeqList1

<210> 201
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 201
gacatccaga tgacccagtc cccctcctcc ctgtccgcct ccgtgggcca ccgggtgacc 60
atcacctgcc gggcctccca gggcatccgg aacgacctgg gctggtacca gcagaagccc 120
ggcaaggccc ccaagcggct gatctacgcc gcctcctccc tgcagtccgg cgtgccctcc 180
cggttctccg gctccggctc cggcaccgag ttccacctga ccatctcctc cctgcagccc 240
gaggacttcg ccacctacta ctgcctgcag tacaactcct acccctggac cttcggccag 300
ggcaccaagg tggagatcaa g 321

<210> 202
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 202
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30
Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 203
<211> 357
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 203
caggtgcagc tgggtgcagtc tgggactgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg ttcccgata caccctcact gaattatcca tgtactgggt gcgacaggct 120
cctggaaaag ggcttgagtg gatgggaggt ttgatcctg aacatgggtga aacaatctac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accgaggact catctacaga cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc aatgattttt 300
ggagtggtta ccaactttga ctccctggggc ctgggaaccc tggtcactgt ctccctca 357

<210> 204
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 204
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Thr Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu
20 25 30
Ser Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Gly Phe Asp Pro Glu His Gly Glu Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Glu Asp Ser Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80

6060A-WO SeqList1

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Met Ile Phe Gly Val Val Thr Asn Phe Asp Ser Trp Gly Leu Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 205
 <211> 321
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 205
 gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctgggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagcgctt gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttatta ctgtctacag tataatagtt acccgtaggac gttcggccaa 300
 gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 206
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 206
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
 20 25 30
 Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Trp
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 207
 <211> 375
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 207
 gaagtgcagc tgggtgcagtc tggggggcggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cccctggatt caactttgat gattatgccca tgcactgggt ccggcaaact 120
 ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtggtac tataggctat 180
 gcggactctg tgaagggccg atttaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
 cttcaaatga acagtctgag acctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagaaggg 300
 gtatggttcg gaaaattgtt ctcatcctac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360
 gtcaccgtct cctca 375

<210> 208
 <211> 125
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 208
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15

6060A-WO SeqList1

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

<210> 209
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 209
 ggattcaact ttgatgatta tgcc

24

<210> 210
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 210
 Gly Phe Asn Phe Asp Asp Tyr Ala
 1 5

<210> 211
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 211
 attagttgga atagtggtac tata

24

<210> 212
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 212
 Ile Ser Trp Asn Ser Gly Thr Ile
 1 5

<210> 213
 <211> 54
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 213
 gcaaaagaag gggatatggtt cggaaaattg ttctcatcct acggtatgga cgtc

54

<210> 214
 <211> 18

6060A-WO SeqList1

<212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 214
 Ala Lys Glu Gly Val Trp Phe Gly Lys Leu Phe Ser Ser Tyr Gly Met
 1 5 10 15
 Asp Val

<210> 215
 <211> 321
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 215
 gacatccgga tgacccagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtca gagtggtact tacaacttag actggtacca gcagaaacct 120
 ggccaggctc ccaggctcct catctttggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcaactctca ccatcaccag cctgcagtct 240
 gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggccgtacac ttttggccag 300
 gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 216
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 216
 Asp Ile Arg Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Thr Tyr Asn
 20 25 30
 Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45
 Phe Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Thr Ser Leu Gln Ser
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Tyr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 217
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 217
 cagagtgtta cttacaac 18

<210> 218
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 218
 Gln Ser Val Thr Tyr Asn
 1 5

6060A-WO SeqList1

<210> 219
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 219
ggtgcatcc 9

<210> 220
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 220
Gly Ala Ser
1

<210> 221
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 221
cagcagtata ataactggcc gtacact 27

<210> 222
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 222
Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Tyr Thr
1 5

<210> 223
<211> 375
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 223
gaggtgcagc tgggtggagtc cggcggcggc ctggtgcagc ccggccggtc cctgcggctg 60
tcctgcgccg cccccggctt caacttcgac gactacgcc tgcactgggt gcggcaggcc 120
cccggcaagg gcctggagtg ggtgtccggc atctcctgga actccggcac catcggctac 180
gccgactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgggaca acgccaagaa ctccctgtac 240
ctgcagatga actccctgcg ggccgaggac accgccctgt actactgcgc caaggagggc 300
gtgtggttcg gcaagctgtt ctccctctac ggcattggacg tgtggggcca gggcaccacc 360
gtgaccgtgt cctcc 375

<210> 224
<211> 125
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 224
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

6060A-WO SeqList1

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

<210> 225
<211> 324
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 225
gagatcgtga tgacccagtc ccccgccacc ctgtccgtgt ccccgggcga gcgggccacc 60
ctgtcctgcc gggcctccca gtccgtgacc tacaacctgg actggtacca gcagaagccc 120
ggccaggccc cccggctgct gatctacggc gcctccaccc gggccaccgg catccccgcc 180
cggttctccg gctccggctc cggcaccgag ttcaccctga ccatctcctc cctgcagtcc 240
gaggacttcg ccgtgtacta ctgccagcag tacaacaact ggccctacac cttcggccag 300
ggcaccaagc tggagatcaa gcgg 324

<210> 226
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 226
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Thr Tyr Asn
20 25 30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 227
<211> 375
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 227
gaggtgcagc tgggtggagtc cggcgccggc ctggtgcagc ccggccggtc cctgcggctg 60
tcctgcgccg cctccggctt caacttcgac gactacgcca tgcactgggt gcggcaggcc 120
cccggcaagg gcctggagtg ggtgtccggc atctcctgga actccggcac catcggctac 180
gccgactccg tgaagggccg gtccaccatc tccccgggaca acgccaagaa ctccctgtac 240
ctgcagatga actccctgcg ggccgaggac accgccctgt actactgcgc caaggagggc 300
gtgtggttcg gcaagctgtt ctctcctac ggcattggacg tgtggggcca gggcaccacc 360
gtgaccgtgt cctcc 375

<210> 228
<211> 125
<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 228

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

<210> 229

<211> 324

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 229

gagatcgtga tgacccagtc ccccgccacc ctgtccgtgt cccccggcga gcggggccacc 60
ctgtcctgcc gggcctccca gtccgtgacc tacaacctgg cctggtagca gcagaagccc 120
ggccaggccc cccggctgct gatctacggc gcctccaccc gggccaccgg catccccgcc 180
cggttctccg gctccggctc cggcaccgag ttcaccctga ccatctcctc cctgcagtcc 240
gaggacttcg ccgtgtacta ctgccagcag tacaacaact ggccctacac cttcggccag 300
ggcaccaagc tggagatcaa gcgg 324

<210> 230

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 230

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

<210> 231

<211> 375

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 231

gaagtgcagc tgggtggagtc tgggggcggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cccctggatt caactttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaaaact 120
ccaggggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtgttac tataggctat 180

6060A-WO SeqList1

gcggactctg tgaagggccg atttaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
 cttcaaatga acagtctgag acctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagaaggg 300
 gtatggttcg gaaaattgtt ctcacacctac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360
 gtcaccgtct cctca 375

<210> 232
 <211> 125
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 232
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Pro Gly Phe Asn Phe Asp Asp Tyr
 20 25 30
 Ala Met His Trp Val Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Thr Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Glu Gly Val Trp Phe Gly Lys Leu Phe Ser Ser Tyr Gly Met
 100 105 110
 Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 233
 <211> 324
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 233
 gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtca gagggttact tacaacttag actggtacca gcagaaacct 120
 ggccaggctc ccaggctcct catctttggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttactctca ccatcaccag cctgcagtct 240
 gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggccgtacac ttttggccag 300
 gggaccaagc tggagatcaa acga 324

<210> 234
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 234
 Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Thr Tyr Asn
 20 25 30
 Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45
 Phe Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Thr Ser Leu Gln Ser
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Tyr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 100 105

<210> 235
 <211> 375
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

6060A-WO SeqList1

<220>

<223> Sintética

<400> 235

```

gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggcggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caactttgat gattatgcc tgcactgggt ccggcaaact 120
ccagggaaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagtggga atagtgggtac tataggctat 180
gcgggactctg tgaagggccg atttaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
cttcaaataga acagtctgag acctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagaaggg 300
gtatgggttcg gaaaattgtt ctcacacctac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cctca 375

```

<210> 236

<211> 125

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 236

```

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

```

<210> 237

<211> 324

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 237

```

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtggtact tacaacttag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catcttttgt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcaccag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggccgtacac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa acga 324

```

<210> 238

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 238

```

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

```

6060A-WO SeqList1
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 100 105

<210> 239
 <211> 357
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 239
 gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaggaagc ctggggcctc agtgaaggct 60
 tcctgcaagg ttcccgata caccctcact gaattatcca tacactgggt gcgacaggct 120
 cctggaaaag ggcttgagtg gatgggaggt tttgatcctg aagatgggtga aacaatctac 180
 gcacagaagt tccagggcag agtcatcatg accgaggaca catctacaga cacagcctat 240
 atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attattgtgt aatgattttt 300
 ggcgtgggta ccaacttga caactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctctca 357

<210> 240
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 240
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Arg Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu
 20 25 30
 Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Gly Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Ile Met Thr Glu Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Val Met Ile Phe Gly Val Val Thr Asn Phe Asp Asn Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 241
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 241
 ggatacaccc tcaactgaatt atcc

24

<210> 242
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 242
 Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu Ser
 1 5

<210> 243
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>

6060A-WO SeqList1

<223> Sintética

<400> 243

tttgatcctg aagatggtga aaca

24

<210> 244

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 244

Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr
1 5

<210> 245

<211> 36

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 245

gtaatgattt ttggcgtggt taccaacttt gacaac

36

<210> 246

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 246

Val Met Ile Phe Gly Val Val Thr Asn Phe Asp Asn
1 5 10

<210> 247

<211> 321

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 247

gaaattgtgc tgactcagtc tccatcctcc ctgtctgcat ccgtgagaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa tccactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattitg caacttatta ttgttcacag tataatagtt acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 248

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 248

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

6060A-WO SeqList1
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Ser Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Trp
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 249
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 249
 cagggcatta gaaatgat 18

<210> 250
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 250
 Gln Gly Ile Arg Asn Asp
 1 5

<210> 251
 <211> 9
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 251
 gctgcatcc 9

<210> 252
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 252
 Ala Ala Ser
 1

<210> 253
 <211> 27
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 253
 tcacagtata atagttaccc gtggacg 27

<210> 254
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 254
 Ser Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Trp Thr
 1 5

6060A-WO SeqList1

<210> 255
 <211> 357
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 255
 cagggtgcagc tgggtgcagtc cgggcgccgag gtgaagaagc ccgggcgcctc cgtgaagggtg 60
 tcctgcaagg tgtccggcta caccctgacc gagctgtcca tgcactgggt gcggcaggcc 120
 cccggcaagg gcctggagtg gatgggcggc ttcgaccccg aggacggcga gaccatctac 180
 gcccagaagt tccagggccg ggtgaccatg accgaggaca cctccaccga caccgcctac 240
 atggagctgt cctccctgcg gtccgaggac accgccgtgt actactgcgt gatgatcttc 300
 ggcgtggtga ccaacttcga caactggggc cagggcaccc tgggtgaccgt gtcctcc 357

<210> 256
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 256
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu
 20 25 30
 Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Gly Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Glu Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Val Met Ile Phe Gly Val Val Thr Asn Phe Asp Asn Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 257
 <211> 321
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 257
 gacatccaga tgacccagtc cccctcctcc ctgtccgcct ccgtggggcga ccgggtgacc 60
 atcacctgcc gggcctccca gggcatccgg aacgacctgg gctgggtacca gcagaagccc 120
 ggcaaggccc ccaagcggct gatctacgcc gcctcctccc tgcagtccgg cgtgccctcc 180
 cggttctccg gctccggctc cggcaccgag ttcacctga ccatctctc cctgcagccc 240
 gaggacttcg ccacctacta ctgctcccag tacaactcct acccctggac cttcggccag 300
 ggcaccaagg tggagatcaa g 321

<210> 258
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 258
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
 20 25 30
 Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

6060A-WO SeqList1

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Ser Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 259
<211> 357
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 259
caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaggaagc ctggggcctc agtgaaggctc 60
tcctgcaagg ttcccgata caccctcact gaattatcca tacactgggt gcgacaggct 120
cctggaaaag ggcttgagt gatgggaggt ttgtatcctg aagatgggtga aacaatctac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcatcatg accgaggaca catctacaga cacagcctat 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attattgtgt aatgattttt 300
ggcgtgggta ccaactttga caactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctctca 357

<210> 260
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 260
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Arg Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu
20 25 30
Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Gly Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Ile Met Thr Glu Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Val Met Ile Phe Gly Val Val Thr Asn Phe Asp Asn Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 261
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 261
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ccgtgagaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa tccactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ttgttcacag tataatagtt acccgtaggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 262
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 262
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Arg

6060A-WO SeqList1

1	5	10	15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp			
20	25	30	
Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile			
35	40	45	
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly			
50	55	60	
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Ser Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro			
65	70	75	80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Ser Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Trp			
85	90	95	
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys			
100	105		

<210> 263
 <211> 357
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 263
 gaagtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggctc 60
 tcctgcaagg tttccggatt caccctcact gaattatcca ttcactgggt gcgacaggct 120
 cctggaaaag ggcttgagtg gatgggaggt tttgatcctg aagatgggtga aacaatctac 180
 gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accgaggaca catctacaga cacagcctac 240
 atggagctga gcagcctgag atctgaagac acggccgtgt attactgttc aacgattttt 300
 ggagtggtta ccaactttga caactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctctca 357

<210> 264
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

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

<210> 265
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 265
 ggattcaccc tcaactgaatt atcc

24

<210> 266
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

276.

6060A-WO SeqList1

<400> 266
Gly Phe Thr Leu Thr Glu Leu Ser
1 5

<210> 267
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 267
tttgatcctg aagatgggtga aaca 24

<210> 268
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 268
Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr
1 5

<210> 269
<211> 36
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 269
tcaacgattt ttggagtggg taccaacttt gacaac 36

<210> 270
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 270
Ser Thr Ile Phe Gly Val Val Thr Asn Phe Asp Asn
1 5 10

<210> 271
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 271
gccatccagt tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgcaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggccattaga aatgatttag gctgggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagcgctt ggtctatgct gcattcaatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
agattcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagtag cctgcagcct 240
gaagatcttg caacttatta ctgtctacag tataatagtt acccgtagac gtgcggccaa 300
gggaccaaag tggatatcaa a 321

<210> 272
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

217

6060A-WO SeqList1

<400> 272
Ala Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Ala Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ala Ile Arg Asn Asp
20 25 30
Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Val
35 40 45
Tyr Ala Ala Phe Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Leu Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 273
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 273
caggccatta gaaatgat 18

<210> 274
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 274
Gln Ala Ile Arg Asn Asp
1 5

<210> 275
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 275
gctgcattc 9

<210> 276
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 276
Ala Ala Phe
1

<210> 277
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 277
ctacagtata atagttaccc gtggacg 27

<210> 278

6060A-WO SeqList1

<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 278
Leu Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 279
<211> 357
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 279
caggtgcagc tgggtgcagtc cggcgccgag gtgaagaagc ccggcgccctc cgtgaagggtg 60
tcctgcaagg tgtccggctt caccctgacc gagctgtcca tgcactgggt gcggcaggcc 120
cccggcaagg gcctggagtg gatgggcggc ttcgaccccg aggacggcga gaccatctac 180
gcccagaagt tccagggccg ggtgaccatg accgaggaca cctccaccga caccgcctac 240
atggagctgt cctccctgcg gtccgaggac accgccgtgt actactgctc caccatcttc 300
ggcgtgggtga ccaacttcga caactggggc cagggcaccc tggtgaccgt gtcctcc 357

<210> 280
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 280
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Phe Thr Leu Thr Glu Leu
20 25 30
Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Gly Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Glu Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ser Thr Ile Phe Gly Val Val Thr Asn Phe Asp Asn Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 281
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 281
gacatccaga tgacccagtc cccctcctcc ctgtccgcct ccgtgggcga ccgggtgacc 60
atcacctgcc gggcctccca ggccatccgg aacgacctgg gctggtacca gcagaagccc 120
ggcaaggccc ccaagcggct gatctacgcc gccttctccc tgcagtccgg cgtgccctcc 180
cggttctccg gctccggctc cggcaccgag ttcaccctga ccatctcctc cctgcagccc 240
gaggacttcg ccacctacta ctgcctgcag tacaactcct acccctggac cttcggccag 300
ggcaccaagg tggagatcaa g 321

<210> 282
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>

6060A-WO SeqList1

<223> Sintética

<400> 282

```

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

```

<210> 283

<211> 357

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 283

```

caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg ttcccgatt caccctcact gaattatcca ttactgggt gcgacaggct 120
cctggaaaag ggcttgagtg gatgggaggt ttgatcctg aagatgggtg aacaatctac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcacatg accgaggaca catctacaga cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaagac acggccgtgt attactgttc aacgattttt 300
ggagtggtta ccaacttga caactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcctca 357

```

<210> 284

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 284

```

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

```

<210> 285

<211> 321

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 285

```

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgcaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggccattaga aatgatttag gctggatatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagcgctt ggtctatgct gcattcaatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
agattcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttactctca caatcagtag cctgcagcct 240
gaagatcttg caacttatta ctgtctacag tataatagtt acccgtaggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a
321

```

6060A-WO SeqList1

<210> 286
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 286
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Ala Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ala Ile Arg Asn Asp
20 25 30
Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Val
35 40 45
Tyr Ala Ala Phe Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Leu Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 287
<211> 375
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 287
gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggggaggc tgcgtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacttttgat gattattcca tgcactgggt ccggcaaggt 120
ccagggaagg gcctggaatg ggtctcaggt attagtgtga atagtggaaac tatagtctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgtcaagaa caccctgtat 240
ctgcaaatga aaagtctgag agatgaggac acggccgtat attactgtgc aaaagaagg 300
gtatggttcg ggagattatt ttcattctac ggtagggacg tctggggcca agggaccctg 360
gtcaccgtct cctca 375

<210> 288
<211> 125
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 288
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30
Ser Met His Trp Val Arg Gln Gly Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Thr Ile Val Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Val Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Lys Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Glu Gly Val Trp Phe Gly Arg Leu Phe Ser Ser Tyr Gly Met
100 105 110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 289
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

281

6060A-WO SeqList1

<400> 289
ggattcactt ttgatgatta ttcc 24

<210> 290
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 290
Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ser
1 5

<210> 291
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 291
attagttgga atagtggaac tata 24

<210> 292
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 292
Ile Ser Trp Asn Ser Gly Thr Ile
1 5

<210> 293
<211> 54
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 293
gcaaaagaag gggatatggtt cgggagatta ttttcatcct acggatatgga cgtc 54

<210> 294
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 294
Ala Lys Glu Gly Val Trp Phe Gly Arg Leu Phe Ser Ser Tyr Gly Met
1 5 10 15

<210> 295
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 295
gacatccgga tgacccagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtcc gagtggttagc agcaacttag cctggtagca gcagagacct 120
ggccagcctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180

6060A-WO SeqList1
agggttcagtg gcagtggggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagatttttg cagttttatta ctgtcaacag tatagtaact ggccgtacac ttttggccag 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 296
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 296
Asp Ile Arg Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Pro Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Pro Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Asn Trp Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 297
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 297
ccgagtgtta gcagcaac 18

<210> 298
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 298
Pro Ser Val Ser Ser Asn
1 5

<210> 299
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 299
ggtgcatcc 9

<210> 300
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 300
Gly Ala Ser
1

6060A-WO SeqList1

<210> 301
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 301
caacagtata gtaactggcc gtacact

27

<210> 302
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 302
Gln Gln Tyr Ser Asn Trp Pro Tyr Thr
1 5

<210> 303
<211> 375
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 303
gaggtgcagc tgggtggagtc cggcgggcggc ctggtgcagc ccggccggtc cctgcggctg 60
tcctgcgccg cctccggctt caccttcgac gactactcca tgcactgggt gcggcaggcc 120
cccggcaagg gcctggagtg ggtgtccggc atctcctgga actccggcac catcggctac 180
gccgactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgggaca acgccaagaa ctccctgtac 240
ctgcagatga actccctgcg ggccgaggac accgccctgt actactgcmc caaggagggc 300
gtgtgggttcg gccggctgtt ctccctctac ggcatggacg tgtggggcca gggcaccacc 360
gtgaccgtgt cctcc 375

<210> 304
<211> 125
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 304
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30
Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Thr Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Glu Gly Val Trp Phe Gly Arg Leu Phe Ser Ser Tyr Gly Met
100 105 110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 305
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 305

6060A-WO SeqList1

```
gagatcgtga tgaccagtc ccccgccacc ctgtccgtgt ccccggcga gcgggccacc 60
ctgtcctgcc gggcctcccc ctccgtgtcc tccaacctgg cctgggtacca gcagaagccc 120
ggccaggccc cccggctgct gatctacggc gcctccacccc gggccaccgg catccccgcc 180
cggttctccg gctccggctc cggcaccgag ttcaccctga ccatctcctc cctgcagtcc 240
gaggacttcg ccgtgtacta ctgccagcag tactccaact ggccctacac cttcggccag 300
ggcaccaagc tggagatcaa g 321
```

<210> 306
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 306
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Pro Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Asn Trp Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 307
<211> 375
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 307
gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc tcggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacttttgat gattattcca tgcactgggt ccggcaaggt 120
ccagggaagg gcctggaatg ggtctcagggt attagtggga atagtggaaac tatagtctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgtcaagaa caccctgtat 240
ctgcaaataa aaagtctgag agatgaggac acggccgtat attactgtgc aaaagaaggg 300
gtatgggttcg ggagattatt ttcacccctac ggtatggagc tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cctca 375

<210> 308
<211> 125
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 308
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30
Ser Met His Trp Val Arg Gln Gly Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Thr Ile Val Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Val Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Lys Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Glu Gly Val Trp Phe Gly Arg Leu Phe Ser Ser Tyr Gly Met
100 105 110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 309

6060A-WO SeqList1

<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 309
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agcaacttag cctgggtacca gcagagacct 120
ggccagcctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcaacag tatagtaact ggccgtacac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 310
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 310
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Pro Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Pro Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Asn Trp Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 311
<211> 375
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 311
cagggtccagc tgggtacagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgaaactc 60
tcctgtgcag cctctagatt cacctttgaa gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggaatg ggtctcaggg attagttaga atagtggtag tatagggtat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcgaatga acagtctgag agctgatgac acggccttgt attatttgtt aaaagaaggg 300
gtatggttcg ggaagttatt ctcatcctac ggtctggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cctca 375

<210> 312
<211> 125
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 312
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Phe Thr Phe Glu Asp Tyr
20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Arg Met Asn Ser Leu Arg Ala Asp Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

6060A-WO SeqList1

				85					90					95	
Val	Lys	Glu	Gly	Val	Trp	Phe	Gly	Lys	Leu	Phe	Ser	Ser	Tyr	Gly	Leu
			100					105					110		
Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser			
			115				120					125			

<210> 313
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 313
agattcacct ttgaagatta tgcc 24

<210> 314
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 314
Arg Phe Thr Phe Glu Asp Tyr Ala
1 5

<210> 315
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 315
attagttgga atagtggttag tata 24

<210> 316
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 316
Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile
1 5

<210> 317
<211> 54
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 317
gtaaaagaag gggatatgggtt cgggaagtta ttctcatcct acggtctgga cgtc 54

<210> 318
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 318
Glu Gly Val Trp Phe Gly Lys Leu Phe Ser Ser Tyr Gly Leu Asp Val
1 5 10 15

6060A-WO SeqList1

<210> 319
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 319
gccatccagt tgacccagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcttgca gggccagtca gagggttagc agcaacttag cctggtagca gcagaaacct 120
gaccaggctc ccaggctcct catctatggg tcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtggggc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggccgtacac ttttggccag 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 320
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 320
Ala Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Ser Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 321
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 321
cagagtgtta gcagcaac 18

<210> 322
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 322
Gln Ser Val Ser Ser Asn
1 5

<210> 323
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 323
ggttcattcc 9

6060A-WO SeqList1

<210> 324
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 324
Gly Ser Ser
1

<210> 325
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 325
cagcagtata ataactggcc gtacact 27

<210> 326
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 326
Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Tyr Thr
1 5

<210> 327
<211> 375
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 327
gaggtgcagc tgggtggagtc cggcgggcggc ctggtgcagc ccggccgggtc cctgcgggctg 60
tcctgcgccg cctcccgggtt caccttcgag gactacgcca tgcactgggt gcggcaggcc 120
cccggcaagg gcctggagtg ggtgtccggc atctcctgga actccggctc catcggctac 180
gccgactccg tgaaggggccg gttcaccatc tccccgggaca acgccaagaa ctccctgtac 240
ctgcagatga actccctgcg ggccgaggac accgccctgt actactgcgt gaaggagggc 300
gtgtgggttcg gcaagctgtt ctccctctac ggccctggacg tgtggggcca gggcaccacc 360
gtgaccgtgt cctcc 375

<210> 328
<211> 125
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 328
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Phe Thr Phe Glu Asp Tyr
20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Val Lys Glu Gly Val Trp Phe Gly Lys Leu Phe Ser Ser Tyr Gly Leu

6060A-WO SeqList1
100 105 110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 329
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 329
gagatcgtga tgacccagtc ccccgccacc ctgtccgtgt ccccggcga gcgggccacc 60
ctgtcctgcc gggcctccca gtccgtgtcc tccaacctgg cctgggtacca gcagaagccc 120
ggccaggccc cccggctgct gatctacggc tctccacccc gggccaccgg catccccgcc 180
cggttctccg gctccggctc cggcaccgag ttcaccctga ccatctcctc cctgcagtcc 240
gaggacttcg ccgtgtacta ctgccagcag tacaacaact ggccctacac cttcggccag 300
ggcaccaagc tggagatcaa g 321

<210> 330
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 330
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Ser Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 331
<211> 375
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 331
gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgaaactc 60
tcctgtgcag cctctagatt cacctttgaa gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggaatg ggtctcaggg attagttaga atagtggtag tataggttat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcgaatga acagtcigag agctgatgac acggccttgt attatttgtt aaaagaaggg 300
gtatggttcg ggaagttatt ctcatcctac ggtctggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cctca 375

<210> 332
<211> 125
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 332
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Phe Thr Phe Glu Asp Tyr
20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

6060A-WO SeqList1

35 40 45
 Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Arg Met Asn Ser Leu Arg Ala Asp Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Val Lys Glu Gly Val Trp Phe Gly Lys Leu Phe Ser Ser Tyr Gly Leu
 100 105 110
 Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 333
 <211> 321
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 333
 gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcttgca gggccagtc gagtgtagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120
 gaccaggctc ccaggctcct catctatggt tcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
 gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggccgtacac ttttggccag 300
 gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 334
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 334
 Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Gly Ser Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Tyr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 335
 <211> 375
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 335
 gaagtgcagc tgggtgcagtc tgggggcggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cccctggatt caactttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
 ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagtggga atagtggtag tataggctat 180
 gcggactctg tgaaggggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
 ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagaaggg 300
 gtatgggttcg gaaaattatt ctcatcctac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360
 gtcaccgtct cctca 375

<210> 336
 <211> 125
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>

6060A-WO SeqList1

<223> Sintética

<400> 336

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

<210> 337

<211> 24

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 337

ggattcaact ttgatgatta tgcc

24

<210> 338

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 338

Gly Phe Asn Phe Asp Asp Tyr Ala
1 5

<210> 339

<211> 24

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 339

attagttgga atagtggtag tata

24

<210> 340

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 340

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile
1 5

<210> 341

<211> 54

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

6060A-WO SeqList1

<400> 341
gcaaaagaag gggatatggtt cggaataa ttctcatcct acggtatgga cgtc 54

<210> 342
<211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 342
Ala Lys Glu Gly Val Trp Phe Gly Lys Leu Phe Ser Ser Tyr Gly Met
1 5 10 15
Asp Val

<210> 343
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 343
gatgttgtga tgacccagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agcaacttag actggtagca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggccgtacac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 344
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 344
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 345
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 345
cagagtgtta gcagcaac 18

<210> 346
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

6060A-WO SeqList1

<400> 346
Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
1 5

<210> 347
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 347
ggtgcatcc 9

<210> 348
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 348
Gly Ala Ser
1

<210> 349
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 349
cagcagtata ataactggcc gtacact 27

<210> 350
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 350
Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Tyr Thr
1 5

<210> 351
<211> 375
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 351
gaggtgcagc tgggtggagtc cggcgggcggc ctgggtgcagc ccggccgggtc cctgcgggctg 60
tcctgcgccg cctccgggctt caacttcgac gactacgcca tgcactgggt gcggcaggcc 120
cccggcaagg gcctgggagt ggtgtccggc atctcctgga actccggctc catcggctac 180
gccgactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgggaca acgccaagaa ctccctgtac 240
ctgcagatga actccctgcg ggccgaggac accgccctgt actactgcgc caaggagggc 300
gtgtgggttcg gcaagctgtt ctctcctac ggcatggacg tgtggggcca gggcaccacc 360
gtgaccgtgt cctcc 375

<210> 352
<211> 125
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>

6060A-WO SeqList1

<223> Sintética

<400> 352

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

<210> 353

<211> 321

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 353

gagatcgtga tgacccagtc ccccgccacc ctgtccgtgt ccccgggcga gcggggccacc 60
ctgtcctgcc gggcctccca gtccgtgtcc tccaacctgg cctgggtacca gcagaagccc 120
ggccaggccc cccggctgct gatctacggc gcctccaccc gggccaccgg catccccgcc 180
cggttctccg gctccggctc cggcaccgag ttcacctga ccatctctc cctgcagtcc 240
gaggacttgc ccgtgtacta ctgccagcag tacaacaact ggccctacac cttcggccag 300
ggcaccaagc tggagatcaa g 321

<210> 354

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 354

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

<210> 355

<211> 375

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 355

gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggcggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cccctggatt caactttgat gattatgccca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttaga atagtggtag tataggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagaaggg 300
gtatggttcg gaaaattatt ctcacacctac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360

gtcaccgtct cctca

375

<210> 356
<211> 125
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 356
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Pro Gly Phe Asn Phe Asp Asp Tyr
20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Glu Gly Val Trp Phe Gly Lys Leu Phe Ser Ser Tyr Gly Met
100 105 110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 357
<211> 320
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 357
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagggttagc agcaacttag actggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggccgtacac ttttggccag 300
ggaccaagct ggagatcaaa 320

<210> 358
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 358
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 359
<211> 375
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

6060A-WO SeqList1

<400> 359
gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgccca tgcactgggt ccggcaaggt 120
ccaggggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagtggga atagtggtag tataggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaataga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagaaggg 300
gtatgggttcg gggagttatt ttcattcctac ggtatggacg tctggggcca agggaccctg 360
gtcaccgtct cctca 375

<210> 360
<211> 125
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 360
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Gly Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Glu Gly Val Trp Phe Gly Glu Leu Phe Ser Ser Tyr Gly Met
100 105 110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 361
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 361
ggattcacct ttgatgatta tgcc 24

<210> 362
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 362
Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala
1 5

<210> 363
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 363
attagttgga atagtggtag tata 24

<210> 364
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

6060A-WO SeqList1

<220>

<223> Sintética

<400> 364

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile
1 5

<210> 365

<211> 54

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 365

gcaaaagaag gggatatggtt cggggagtta ttttcatcct acggtatgga cgtc 54

<210> 366

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 366

Ala Lys Glu Gly Val Trp Phe Gly Glu Leu Phe Ser Ser Tyr Gly Met
1 5 10 15
Asp Val

<210> 367

<211> 321

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 367

gaaattgtgc tgactcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtcc gagtgtagc agcaacttag cctggtagca gcagaaacct 120
ggccagcctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tatagtaact ggccgtacac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 368

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 368

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Pro Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Asn Trp Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 369

<211> 18

6060A-WO SeqList1

<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 369
ccgagtggtta gcagcaac

18

<210> 370
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 370
Pro Ser Val Ser Ser Asn
1 5

<210> 371
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 371
ggtgcatcc

9

<210> 372
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 372
Gly Ala Ser
1

<210> 373
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 373
cagcagtata gtaactggcc gtacact

27

<210> 374
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 374
Gln Gln Tyr Ser Asn Trp Pro Tyr Thr
1 5

<210> 375
<211> 375
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

6060A-WO SeqList1

```

<400> 375
gaggtgcagc tgggtggagtc cggcggcggc ctggtgcagc ccggccggtc cctgcggctg 60
tcctgcgccg cctccggctt caccctcgac gactacgcca tgcactgggt gcggcaggcc 120
cccggcaagg gcctggagtg ggtgtccggc atctcctgga actccggctc catcggctac 180
gccgactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgggaca acgccaagaa ctccctgtac 240
ctgcagatga actccctgcg ggccgaggac accgccctgt actactgcgc caaggagggc 300
gtgtgggttcg gcgagctgtt ctccctctac ggcatggacg tgtggggcca gggcaccacc 360
gtgaccgtgt cctcc                                     375

```

```

<210> 376
<211> 125
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

```

```

<220>
<223> Sintética

```

```

<400> 376
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1      5      10
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20     25     30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35     40     45
Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50     55     60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65     70     75     80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85     90     95
Ala Lys Glu Gly Val Trp Phe Gly Glu Leu Phe Ser Ser Tyr Gly Met
100    105    110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115    120    125

```

```

<210> 377
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

```

```

<220>
<223> Sintética

```

```

<400> 377
gagatcgtga tgacccagtc ccccgccacc ctgtccgtgt ccccgggcga gcggggccacc 60
ctgtcctgcc gggcctcccc ctccgtgtcc tccaacctgg cctggtagca gcagaagccc 120
ggccaggccc cccggctgct gatctacggc gcctccaccc gggccaccgg catccccgcc 180
cggttctccg gctccggctc cggcaccgag ttaccctga ccatctctc cctgcagtcc 240
gaggacttcg ccgtgtacta ctgccagcag tactccaact ggccctacac cttcggccag 300
ggcaccaagc tggagatcaa g                                     321

```

```

<210> 378
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

```

```

<220>
<223> Sintética

```

```

<400> 378
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1      5      10      15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Pro Ser Val Ser Ser Asn
20     25     30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35     40     45
Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50     55     60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65     70     75     80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Asn Trp Pro Tyr
85     90     95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100    105

```


6060A-WO SeqList1

<210> 379
<211> 375
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 379
gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcaggctc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgccca tgcactgggt ccggcaaggt 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagtggga atagtggtag tataggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagaagg 300
gtatggttcg gggagttatt ttcacccac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cctca 375

<210> 380
<211> 125
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 380
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Gly Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Glu Gly Val Trp Phe Gly Glu Leu Phe Ser Ser Tyr Gly Met
100 105 110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 381
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 381
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccagcctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tatagtaact ggccgtacac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 382
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 382
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Pro Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

6060A-WO SeqList1

50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Asn Trp Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 383
<211> 375
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 383
cagggtccagc tgggtacagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaaggt 120
ccaggggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagtggga atagtggtag tataggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaataga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagaaggg 300
gtatgggttcg gggagttatt ttcacacctac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cctca 375

<210> 384
<211> 125
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 384
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Gly Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Glu Gly Val Trp Phe Gly Glu Leu Phe Ser Ser Tyr Gly Met
100 105 110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 385
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 385
ggattcacct ttgatgatta tgcc 24

<210> 386
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 386
Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala
1 5

6060A-WO SeqList1

<210> 387
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 387
attagttgga atagtggtag tata 24

<210> 388
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 388
Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile
1 5

<210> 389
<211> 54
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 389
gcaaaagaag gggatatgggt cggggagtta ttttcatcct acggtatgga cgtc 54

<210> 390
<211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 390
Ala Lys Glu Gly Val Trp Phe Gly Glu Leu Phe Ser Ser Tyr Gly Met
1 5 10 15
Asp Val

<210> 391
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 391
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtcc gagtgtagc agcaacttag cctggtagca gcagaaacct 120
ggccagcctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tatagtaact ggccgtacac ttttggccag 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 392
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 392
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

6060A-WO SeqList1

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Pro Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Asn Trp Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 393
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 393
ccgagtgtta gcagcaac 18

<210> 394
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 394
Pro Ser Val Ser Ser Asn
1 5

<210> 395
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 395
ggtgcatcc 9

<210> 396
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 396
Gly Ala Ser
1

<210> 397
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 397
cagcagtata gtaactggcc gtacact 27

<210> 398
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

6060A-WO SeqList1

<220>
 <223> Sintética
 <400> 398
 Gln Gln Tyr Ser Asn Trp Pro Tyr Thr
 1 5

<210> 399
 <211> 375
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética
 <400> 399
 gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcaggctc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaaggt 120
 ccaggggaagg gcctggagtg ggtctcagggt attagtggga atagtggtag tataggctat 180
 gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
 ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagaaggg 300
 gtatggttcg gggagttatt ttcacacctac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360
 gtcaccgtct cctca 375

<210> 400
 <211> 125
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética
 <400> 400
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
 20 25 30
 Ala Met His Trp Val Arg Gln Gly Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Glu Gly Val Trp Phe Gly Glu Leu Phe Ser Ser Tyr Gly Met
 100 105 110
 Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 401
 <211> 321
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética
 <400> 401
 gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtcc gagtgtagc agcaacttag cctggtagca gcagaaacct 120
 ggccagcctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagct 240
 gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tatagtaact ggccgtacac ttttggccag 300
 gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 402
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

305.

6060A-WO SeqList1

<400> 402
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Pro Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Asn Trp Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 403
<211> 357
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 403
gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggct 60
tcctgcaagg ttcccgatt cactctcact gaattatcca ttactgggt gcgacaggct 120
cctggaaaag ggcttgagtg gatgggaggt ttgatcctg aagatgggtg aacaatctcc 180
gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accgaggaca catctacaga cacagcctac 240
atggaactga gcagcctgag atctgaagac acggccatat attactgttc aacgattttt 300
ggagtggtta ccaactttga caactggggc cagggaacca cggtcacctg ctcctca 357

<210> 404
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 404
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Phe Thr Leu Thr Glu Leu
20 25 30
Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Gly Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr Ile Ser Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Glu Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ser Thr Ile Phe Gly Val Val Thr Asn Phe Asp Asn Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 405
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 405
ggattcactc tcaactgaatt atcc

24

<210> 406
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 406

Gly Phe Thr Leu Thr Glu Leu Ser
1 5

<210> 407

<211> 24

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 407

tttgatcctg aagatggtga aaca

24

<210> 408

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 408

Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr
1 5

<210> 409

<211> 36

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 409

tcaacgattt ttggagtggg taccaacttt gacaac

36

<210> 410

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 410

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

<210> 411

<211> 321

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 411

gatattgtga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgcaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggccattaga aatgatttag gctgggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagcgctt gatctatgct gcattcaatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
agattcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttactctca caatcagtag cctgcagcct 240
gaagatcttg caagttatta ctgtcaacag tataatagat acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 412

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

6060A-WO SeqList1

<223> Sintética

<400> 412

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

<210> 413

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 413

caggccatta gaaatgat

18

<210> 414

<211> 6

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 414

Gln	Ala	Ile	Arg	Asn	Asp
1				5	

<210> 415

<211> 9

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 415

gctgcattc

9

<210> 416

<211> 3

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 416

Ala	Ala	Phe
1		

<210> 417

<211> 27

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 417

caacagtata atagataccc gtggacg

27

6060A-WO SeqList1

<210> 418
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 418
 Gln Gln Tyr Asn Arg Tyr Pro Trp Thr
 1 5

<210> 419
 <211> 357
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 419
 cagggtgcagc tgggtgcagtc tgggggctgag gtgaagaagc ctgggggcctc agtgaaggctc 60
 tcctgcaagg tticcggatt cactctcact gaattatcca ttcactgggt gcgacaggct 120
 cctggaaaag ggcttgagtg gatgggaggt tttgatcctg aagatgggtga aacaatctcc 180
 gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accgaggaca catctacaga cacagcctac 240
 atggaactga gcagcctgag atctgaagac acggccatat attactgttc aacgattttt 300
 ggagtgggtta ccaactttga caactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctctca 357

<210> 420
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 420
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Phe Thr Leu Thr Glu Leu
 20 25 30
 Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Gly Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr Ile Ser Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Glu Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ser Thr Ile Phe Gly Val Val Thr Asn Phe Asp Asn Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 421
 <211> 321
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 421
 gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgcaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc gggcaagtca ggccattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcattcaatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 agattcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagtag cctgcagcct 240
 gaagatcttg caagttatta ctgtcaacag tataatagat acccgtggac gttcggccaa 300
 gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 422
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

6060A-WO SeqList1

<220>

<223> Sintética

<400> 422

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

<210> 423

<211> 375

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 423

cagggtgcagc tgggtacagtc ggggggcggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cccctggatt caactttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaaact 120
ccaggggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagtggga atagtggtag tataggctat 180
gcggactctg tgaagggccg atttaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
cttcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagaaggg 300
gtatggttcg gaaaattgtt ctcatcctac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cctca 375

<210> 424

<211> 125

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 424

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

<210> 425

<211> 24

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 425

ggattcaact ttgatgatta tgcc

<210> 426

6060A-WO SeqList1

<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 426
Gly Phe Asn Phe Asp Asp Tyr Ala
1 5

<210> 427
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 427
attagttgga atagtggtac tata 24

<210> 428
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 428
Ile Ser Trp Asn Ser Gly Thr Ile
1 5

<210> 429
<211> 54
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 429
gcaaaagaag gggatatggtt cggaaaattg ttctcatcct acggtatgga cgtc 54

<210> 430
<211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 430
Ala Lys Glu Gly Val Trp Phe Gly Lys Leu Phe Ser Ser Tyr Gly Met
1 5 10 15
Asp Val

<210> 431
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 431
gaaatagtg tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtcg gactgttact tacaacttag actgggtacca gcagaagcct 120
ggccaggctc ccaggctcct catcttttgt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
agggttcagt gcagtgggtc tgggacagag ttactctca ccatcaccag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcaacag tataataact ggccgtacac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa a 321

311

6060A-WO SeqList1

<210> 432
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 432
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Arg Thr Val Thr Tyr Asn
20 25 30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Phe Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Thr Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 433
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 433
cggactgtta cttacaac 18

<210> 434
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 434
Arg Thr Val Thr Tyr Asn
1 5

<210> 435
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 435
ggtgcatcc 9

<210> 436
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 436
Gly Ala Ser
1

<210> 437
<211> 27
<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 437

caacagtata ataactggcc gtacact

27

<210> 438

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 438

Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Tyr Thr
1 5

<210> 439

<211> 375

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 439

gaagtgcagc tgggtgcagtc tggggggcggc ttgggttcagc ctggcggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cccctggatt caactttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccaggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttaga atagtggtag tattggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac tcggccttgt atttctgtgc aaaagaagg 300
gtatggttcg gaaaattatt ttcacacctac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cctca 375

<210> 440

<211> 125

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 440

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

<210> 441

<211> 24

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 441

ggattcaact ttgatgatta tgcc

24

<210> 442

6060A-WO SeqList1

<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 442
Gly Phe Asn Phe Asp Asp Tyr Ala
1 5

<210> 443
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 443
attagttgga atagtggtag tatt 24

<210> 444
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 444
Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile
1 5

<210> 445
<211> 54
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 445
gcaaaagaag gggatatggt cggaataa ttttcatcct acggatatgga cgtc 54

<210> 446
<211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 446
Ala Lys Glu Gly Val Trp Phe Gly Lys Leu Phe Ser Ser Tyr Gly Met
1 5 10 15
Asp Val

<210> 447
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 447
gaaatagtgt tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgcgt ctccagggga cagagcctcc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtggtacc ttcaacttag actggtacca gcagaaacct 120
ggccagcctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggcctctgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttactctca ccatcagcgg cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggccgtacac ttttggccag 300
gggaccaaag tggatatcaa a 321

314

6060A-WO SeqList1

<210> 448
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 448
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15
Asp Arg Ala Ser Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Thr Phe Asn
20 25 30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ser
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 449
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 449
cagagtgtta ccttcaac 18

<210> 450
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 450
Gln Ser Val Thr Phe Asn
1 5

<210> 451
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 451
ggtgcatcc 9

<210> 452
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 452
Gly Ala Ser
1

<210> 453
<211> 27
<212> ADN

915.

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 453

cagcagtata ataactggcc gtacact

27

<210> 454

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 454

Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Tyr Thr
1 5

<210> 455

<211> 375

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 455

gaggtgcagc tgggtggagtc cggcgggcggc ctggtgcagc ccggccgggtc cctgcggctg 60
tcctgcgccg cctccggctt caacttcgac gactacgcca tgcactgggt gcggcaggcc 120
cccggcaagg gcctggagtg ggtgtccggc atctcctgga actccggctc catcggctac 180
gccgactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgggaca acgccaagaa ctccctgtac 240
ctgcagatga actccctgcg ggccgaggac accgccctgt actactgcgc caaggagggc 300
gtgtgggttcg gcaagctgtt ctctctctac ggcattggacg tgtggggcca gggcaccacc 360
gtgaccgtgt cctcc 375

<210> 456

<211> 125

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 456

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

<210> 457

<211> 321

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 457

gagatcgtga tgacccagtc ccccgccacc ctgtccgtgt ccccgggcga gcggggccacc 60
ctgtcctgcc gggcctccca gtccgtgacc ttcaacctgg cctgggtacca gcagaagccc 120
ggccagccc cccggctgct gatctacggc gcctccaccc gggccaccgg catccccgcc 180

6060A-WO SeqList1

cggttctccg gctccggctc cggcaccgag ttcaccctga ccatctcctc cctgcagtcc 240
 gaggacttcg ccgtgtacta ctgccagcag tacaacaact ggccctacac cttcggccag 300
 ggcaccaagc tggagatcaa g 321

<210> 458
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 458
 Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Thr Phe Asn
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Ala Arg Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Tyr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 459
 <211> 375
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 459
 gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggcggc ttggttcagc ctggcgggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cccctggatt caactttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
 ccaggggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagtggga atagtggtag tattggctat 180
 gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
 ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac tcggccttgt atttctgtgc aaaagaaggg 300
 gtatgggttcg gaaaattatt ttcattctac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360
 gtcaccgtct cctca 375

<210> 460
 <211> 125
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 460
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Pro Gly Phe Asn Phe Asp Asp Tyr
 20 25 30
 Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Ser Ala Leu Tyr Phe Cys
 85 90 95
 Ala Lys Glu Gly Val Trp Phe Gly Lys Leu Phe Ser Ser Tyr Gly Met
 100 105 110
 Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 461
 <211> 321
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

6060A-WO SeqList1

<220>
 <223> Sintética
 <400> 461
 gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgcgt ctccagggga cagagcctcc 60
 ctctcctgca gggccagtc gagtggtacc ttcaacttag actggtacca gcagaaacct 120
 ggccagcctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggcctctgg tatcccagcc 180
 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcgg cctgcagtct 240
 gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggccgtacac ttttgccag 300
 gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 462
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética
 <400> 462
 Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Ala Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Ala Ser Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Thr Phe Asn
 20 25 30
 Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ser
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Tyr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 463
 <211> 375
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética
 <400> 463
 cagggtgcagc tggtagcagtc ggggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaaggc 120
 ccagggaagg gcctagagtg ggtctcaggt attagtggga atagtgggta taaagactat 180
 gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa gtccctgtat 240
 ctgcaaatac acagtctgag acctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagaaggc 300
 gtatgggttcg gagaattatt ttcacctac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360
 gtcaccgtct cctca 375

<210> 464
 <211> 125
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética
 <400> 464
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
 20 25 30
 Ala Met His Trp Val Arg Gln Gly Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Tyr Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Lys Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Glu Gly Val Trp Phe Gly Glu Leu Phe Ser Ser Tyr Gly Met
 100 105 110

6060A-WO SeqList1
 Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 465
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 465
 ggattcacct ttgatgatta tgcc 24

<210> 466
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 466
 Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala
 1 5

<210> 467
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 467
 attagttgga atagtgggta taaa 24

<210> 468
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 468
 Ile Ser Trp Asn Ser Gly Tyr Lys
 1 5

<210> 469
 <211> 54
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 469
 gcaaaagaag gggtatgggtt cggagaatta ttttcatcct acggtatgga cgtc 54

<210> 470
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 470
 Ala Lys Glu Gly Val Trp Phe Gly Glu Leu Phe Ser Ser Tyr Gly Met
 1 5 10 15
 Asp Val

6060A-WO SeqList1

<210> 471
 <211> 321
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 471
 gaaattgtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtcc gagtgttagc agcaacttag cctggtagca gcagaaacct 120
 ggccagcctc ccaggctcct catctatggt acatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagaag cctgcagtct 240
 gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tatagtaact ggccatacac ttttggccag 300
 gggaccaaag tggatatcaa a 321

<210> 472
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 472
 Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Pro Ser Val Ser Ser Asn
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Gly Thr Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Arg Ser Leu Gln Ser
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Asn Trp Pro Tyr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
 100 105

<210> 473
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 473
 ccgagtgtta gcagcaac 18

<210> 474
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 474
 Pro Ser Val Ser Ser Asn
 1 5

<210> 475
 <211> 9
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 475
 ggtacatcc 9

6060A-WO SeqList1

<210> 476
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 476
Gly Thr Ser
1

<210> 477
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 477
cagcagtata gtaactggcc atacact 27

<210> 478
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 478
Gln Gln Tyr Ser Asn Trp Pro Tyr Thr
1 5

<210> 479
<211> 375
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 479
gaggtgcagc tgggtggagtc cggcggcggc ctgggtgcagc ccggccgggtc cctgcgggctg 60
tcctgcgccg cctccgggctt caccttcgac gactacgccca tgcactgggt gcggcaggcc 120
cccggcaagg gcctggagtg ggtgtccggc atctcctgga actccggcta caagggctac 180
gccgactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgggaca acgccaagaa ctccctgtac 240
ctgcagatga actccctgcg ggccgaggac accgccctgt actactgcgc caaggagggc 300
gtgtgggttcg gcgagctgtt ctccctctac ggcatggacg tgtggggcca gggcaccacc 360
gtgaccgtgt cctcc 375

<210> 480
<211> 125
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 480
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Tyr Lys Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Glu Gly Val Trp Phe Gly Glu Leu Phe Ser Ser Tyr Gly Met
100 105 110

6060A-WO SeqList1
 Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 481
 <211> 321
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 481
 gagatcgtga tgaccagtc ccccgccacc ctgtccgtgt ccccggcga gcgggccacc 60
 ctgtcctgcc gggcctcccc ctccgtgtcc tccaacctgg cctgggtacca gcagaagccc 120
 ggccaggccc cccggctgct gatctacggc acctccaccc gggccaccgg catccccgcc 180
 cggttctccg gctccggctc cggcaccgag ttcaccctga ccatctctc cctgcagtcc 240
 gaggacttcg ccgtgtacta ctgccagcag tactccaact ggccctacac cttcggccag 300
 ggcaccaagc tggagatcaa g 321

<210> 482
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 482
 Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Pro Ser Val Ser Ser Asn
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Gly Thr Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Asn Trp Pro Tyr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 483
 <211> 375
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 483
 gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaaggt 120
 ccagggaagg gcctagagtg ggtctcaggt attagtggga atagtggta taaagactat 180
 gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa gtccctgtat 240
 ctgcaaataa acagtctgag acctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagaaggg 300
 gtatgggttcg gagaattatt ttcatcctac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360
 gtcaccgtct cctca 375

<210> 484
 <211> 125
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 484
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
 20 25 30
 Ala Met His Trp Val Arg Gln Gly Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

6060A-WO SeqList1

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Tyr Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Lys Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Glu Gly Val Trp Phe Gly Glu Leu Phe Ser Ser Tyr Gly Met
100 105 110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 485
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 485
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccagcctc ccaggctcct catctatggg acatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtggggc tgggacagag ttcaactctca ccatcagaag cctgcagtc 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tatagtaact ggccatacac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 486
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 486
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Pro Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Thr Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Arg Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Asn Trp Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 487
<211> 375
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 487
gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggggaggc ttggtacagc ccggtaggct cctgagactc 60
tcctgtacag cctctaaatt cacctttgaa gattatgcc a tgactgggt ccggcaagtt 120
ccaggggaagg gcctggaatg ggtctcaggg attagtggga atagtggtaa cataggctat 180
gcggactctg tgaaggggcc attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcgaatga atagtctgag agctgatgac acggccttgt attactgtgt gaaggaaggg 300
gtatggttcg ggaagtcatt ttcatcctac ggtttggacg tctggggcca agggaccag 360
gtcaccgtct cctca 375

<210> 488
<211> 125
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

313.

6060A-WO SeqList1

<400> 488
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Lys Phe Thr Phe Glu Asp Tyr
20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Asn Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Arg Met Asn Ser Leu Arg Ala Asp Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Val Lys Glu Gly Val Trp Phe Gly Lys Ser Phe Ser Ser Tyr Gly Leu
100 105 110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 489
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 489
aaattcacct ttgaagatta tgcc 24

<210> 490
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 490
Lys Phe Thr Phe Glu Asp Tyr Ala
1 5

<210> 491
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 491
attagttgga atagtggttaa cata 24

<210> 492
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 492
Ile Ser Trp Asn Ser Gly Asn Ile
1 5

<210> 493
<211> 54
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 493

6060A-WO SeqList1

gtgaaggaag gggatatggtt cggaagtc tttcatcct acggtttgga cgtc 54

<210> 494
<211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 494
Val Lys Glu Gly Val Trp Phe Gly Lys Ser Phe Ser Ser Tyr Gly Leu
1 5 10 15
Asp Val

<210> 495
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 495
gaaatagtga tgacacagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccggggga aagagccacc 60
ctctcttgca gggccagtc gagtggttag agcaacttag cctggtatca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tgtcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcaacat tataattact ggccgtacac ttttggccag 300
gggaccaaag tggatatcaa a 321

<210> 496
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 496
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Asn Tyr Trp Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 497
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 497
cagagtgtta gcagcaac 18

<210> 498
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

325.

6060A-WO SeqList1

<400> 498
Gln Ser Val Ser Ser Asn
1 5

<210> 499
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 499
ggtgcatcc 9

<210> 500
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 500
Gly Ala Ser
1

<210> 501
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 501
caacattata attactggcc gtacact 27

<210> 502
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 502
Gln His Tyr Asn Tyr Trp Pro Tyr Thr
1 5

<210> 503
<211> 375
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 503
gaggtgcagc tgggtggagtc cggcgggcggc ctggtgcagc ccggccggtc cctgcggctg 60
tcctgcgccg cctccaagtt caccttcgag gactacgcca tgactgggt gcggcaggcc 120
cccggcaagg gcctggagtg ggtgtccggc atctcctgga actccggcaa catcggctac 180
gccgactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgggaca acgccaagaa ctccctgtac 240
ctgcagatga actccctgcg ggccgaggac accgccctgt actactgcgt gaaggagggc 300
gtgtggttcg gcaagtcctt ctctcctac ggctgggacg tgtggggcca gggcaccacc 360
gtgaccgtgt cctcc 375

<210> 504
<211> 125
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

6060A-WO SeqList1

<400> 504
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Lys Phe Thr Phe Glu Asp Tyr
 20 25 30
 Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Asn Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Val Lys Glu Gly Val Trp Phe Gly Lys Ser Phe Ser Ser Tyr Gly Leu
 100 105 110
 Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 505
 <211> 321
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 505
 gagatcgtga tgacccagtc ccccgccacc ctgtccgtgt ccccggcga gcgggccacc 60
 ctgtcctgcc gggcctccca gtccgtgtcc tccaacctgg cctggtacca gcagaagccc 120
 ggccaggccc cccggctgct gatctacggc gcctccaccc gggccaccgg catccccgcc 180
 cggttctccg gctccggctc cggcaccgag ttcaccctga ccatctcctc cctgcagtcc 240
 gaggacttcg ccgtgtacta ctgcagcac tacaactact ggccctacac cttcggccag 300
 ggcaccaagc tggagatcaa g 321

<210> 506
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 506
 Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Asn Tyr Trp Pro Tyr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 507
 <211> 375
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 507
 gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ccggtaggtc cctgagactc 60
 tcctgtacag cctctaaatt cacctttgaa gattatgcca tgcactgggt ccggcaagtt 120
 ccagggaagg gcctggaatg ggtctcaggg attagtggga atagtggtaa cataggctat 180
 gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
 ctgcgaatga atagtctgag agctgatgac acggccttgt attactgtgt gaaggaaggg 300
 gtatggttcg ggaagtcatt ttcatcctac ggtttggacg tctggggcca agggaccacg 360
 gtcaccgtct cctca 375

6060A-WO SeqList1

<210> 508
<211> 125
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 508
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Lys Phe Thr Phe Glu Asp Tyr
20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Asn Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Arg Met Asn Ser Leu Arg Ala Asp Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Val Lys Glu Gly Val Trp Phe Gly Lys Ser Phe Ser Ser Tyr Gly Leu
100 105 110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 509
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 509
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccggggga aagagccacc 60
ctctcttgca gggccagtca gagggttagc agcaacttag cctgggtatca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tgtcccagcc 180
aggttcagtg gcagtggggc tgggacagag ttactcttca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcaacat tataattact ggccgtacac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 510
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 510
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Asn Tyr Trp Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 511
<211> 357
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

6060A-WO SeqList1

<400> 511
gaagtgcagc tgggtgcagtc tgggggctgat gtgaagaagc ctgggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg tttccggata caccctcact gaattatcca tacactgggt gcgacaggct 120
cctggaaaag ggcttgaatg gatgggaggt tttgatcctg aacatggtac aacaatctac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accgaggaca catctacaga cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgt aatgattttt 300
ggcgtggtta ccaattttga caactggggc caggaacca cggtcaccgt ctcctca 357

<210> 512
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 512
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Asp Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu
20 25 30
Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Gly Phe Asp Pro Glu His Gly Thr Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Glu Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Val Met Ile Phe Gly Val Val Thr Asn Phe Asp Asn Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 513
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 513
ggatacaccc tcaactgaatt atcc 24

<210> 514
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 514
Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu Ser
1 5

<210> 515
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 515
tttgatcctg aacatggtac aaca 24

<210> 516
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

6060A-WO SeqList1

<400> 516
Phe Asp Pro Glu His Gly Thr Thr
1 5

<210> 517
<211> 36
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 517
gtaatgattt ttggcgtggt taccaatttt gacaac 36

<210> 518
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 518
Val Met Ile Phe Gly Val Val Thr Asn Phe Asp Asn
1 5 10

<210> 519
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 519
gacattgtga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ccgtgagaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgagttag gctggatatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttactctca cattcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttacta ttgttcacag gataacaatt tcccgaggac gtttggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 520
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 520
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Arg
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Glu
20 25 30
Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Phe Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Ser Gln Asp Asn Asn Phe Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 521
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>

6060A-WO SeqList1

<223> Sintética

<400> 521

cagggcatta gaaatgag

18

<210> 522

<211> 6

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 522

Gln Gly Ile Arg Asn Glu

1

5

<210> 523

<211> 9

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 523

gctgcatcc

9

<210> 524

<211> 3

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 524

Ala Ala Ser

1

<210> 525

<211> 27

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 525

tcacaggata acaatttccc gtggacg

27

<210> 526

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 526

Ser Gln Asp Asn Asn Phe Pro Trp Thr

1

5

<210> 527

<211> 357

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 527

caggtgcagc tgggtgcagtc cggcgccgag gtgaagaagc ccggcgccctc cgtgaagggtg 60
tcctgcaagg tgtccggcta caccctgacc gagctgtcca tgcactgggt gcggcaggcc 120

6060A-WO SeqList1

```

cccggaagg gcctggagtg gatgggcccgt ttcgaccccg agcacggcac caccatctac 180
gccagaaagt tccagggccg ggtgaccatg accgaggaca cctccaccga caccgcctac 240
atggagctgt cctccctgcg gtccgaggac accgccgtgt actactgcgt gatgatcttc 300
ggcgtggtga ccaacttcga caactggggc cagggcaccc tggtgaccgt gtcctcc 357

```

<210> 528
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 528
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu
 20 25 30
 Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Gly Phe Asp Pro Glu His Gly Thr Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Glu Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Val Met Ile Phe Gly Val Val Thr Asn Phe Asp Asn Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 529
 <211> 321
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 529
 gacatccaga tgacccagtc cccctcctcc ctgtccgcct ccgtggggcga ccgggtgacc 60
 atcacctgcc gggcctccca gggcatccgg aacgagctgg gctgggtacca gcagaagccc 120
 ggcaaggccc ccaagcggtc gatctacgcc gcctcctccc tgcagtccgg cgtgccctcc 180
 cggttctccg gctccggctc cggcaccgag ttcaccctga ccatctcctc cctgcagccc 240
 gaggacttcg ccacctacta ctgctccag gacaacaact tcccctggac cttcggccag 300
 ggcaccaagg tggagatcaa g 321

<210> 530
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 530
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Glu
 20 25 30
 Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Ser Gln Asp Asn Asn Phe Pro Trp
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 531
 <211> 357
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

6060A-WO SeqList1

<220>
<223> Sintética

<400> 531
cagggtgcagc tgggtgcagtc tgggggctgat gtgaagaagc ctgggggcctc agtgaaggctc 60
tcctgcaagg tticcggata caccctcact gaattatcca tacactgggt gcgacaggct 120
cctggaaaag ggcttgaatg gatgggaggt tttgatcctg aacatgggtac aacaatctac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accgaggaca catctacaga cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgt aatgattttt 300
ggcgtgggta ccaattttga caactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctctca 357

<210> 532
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 532
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Asp Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu
20 25 30
Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Gly Phe Asp Pro Glu His Gly Thr Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Glu Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Val Met Ile Phe Gly Val Val Thr Asn Phe Asp Asn Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 533
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 533
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ccgtgagaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgagttag gctgggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca cattcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttacta ttgttcacag gataacaatt tcccgtggac gtttggccaa 300
gggaccaagg tggaatcaa a 321

<210> 534
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 534
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Arg
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Glu
20 25 30
Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Phe Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Ser Gln Asp Asn Asn Phe Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

33b

100

6060A-WO SeqList1
105

<210> 535
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<220>
<221> VARIANTE
<222> (1)...(8)
<223> Xaa = Cualquier Aminoácido

<400> 535
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 536
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<220>
<221> VARIANTE
<222> (1)...(8)
<223> Xaa = Cualquier Aminoácido

<400> 536
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 537
<211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<220>
<221> VARIANTE
<222> (1)...(18)
<223> Xaa = Cualquier Aminoácido

<400> 537
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15
Xaa Xaa

<210> 538
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<220>
<221> VARIANTE
<222> (1)...(6)
<223> Xaa = Cualquier Aminoácido

<400> 538
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

334

6060A-WO SeqList1

<210> 539
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> (1)...(3)
 <223> Xaa = Cualquier Aminoácido

<400> 539
 Xaa Xaa Xaa
 1

<210> 540
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> (1)...(9)
 <223> Xaa = Cualquier Aminoácido

<400> 540
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5

<210> 541
 <211> 330
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 541
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110
 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 165 170 175
 Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 180 185 190
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 195 200 205
 Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 210 215 220
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
 225 230 235 240
 Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255

6060A-WO SeqList1
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325 330

<210> 542
 <211> 327
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 542
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
 65 70 75 80
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro
 100 105 110
 Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 115 120 125
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 130 135 140
 Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 145 150 155 160
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
 165 170 175
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 180 185 190
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
 195 200 205
 Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 210 215 220
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
 225 230 235 240
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 245 250 255
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 260 265 270
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 275 280 285
 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
 290 295 300
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 305 310 315 320
 Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 325

<210> 543
 <211> 327
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 543
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

6060A-WO SeqList1

			20				25					30			
Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser
		35					40					45			
Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser
	50					55					60				
Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Lys	Thr
65					70					75				80	
Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys
			85						90					95	
Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro
			100					105						110	
Glu	Phe	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys
		115					120					125			
Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val
	130					135					140				
Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp
145					150					155				160	
Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe
				165					170					175	
Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp
			180					185					190		
Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu
		195					200					205			
Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg
	210					215					220				
Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Gln	Glu	Glu	Met	Thr	Lys
225					230					235				240	
Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp
			245						250					255	
Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys
		260					265					270			
Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser
		275					280					285			
Arg	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Glu	Gly	Asn	Val	Phe	Ser
	290					295					300				
Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser
305					310					315				320	
Leu	Ser	Leu	Ser	Leu	Gly	Lys									
				325											

337

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2008/072561

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K39/395 C07K16/22

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07K A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, Sequence Search, WPI Data, EMBASE, MEDLINE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2004/237124 A1 (PONS JAUME [US] ET AL) 25 November 2004 (2004-11-25) the whole document	1-25
Y	WO 2005/019266 A (AMGEN INC [US]; WILD KENNETH D [US]; TREANOR JAMES J S [US]; HUANG HAI) 3 March 2005 (2005-03-03) the whole document	1-25
A	DATABASE EPO Proteins [Online] 25 May 2007 (2007-05-25), "Sequence 64 from Patent W02007024846." XP002504347 retrieved from EBI accession no. EPOP:CS574094 Database accession no. CS574094 -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 November 2008

Date of mailing of the international search report

01/12/2008

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Sommerfeld, Teresa

338

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2008/072561

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	& WO 2007/024846 A (LILLY CO ELI [US]; BEIDLER CATHERINE BRAUTIGAM [US]; BRIGHT STUART WIL) 1 March 2007 (2007-03-01) sequence 64	
A	----- DATABASE Geneseq [Online] 20 May 2004 (2004-05-20); "Human anti-MCP-1 variable region heavy chain #9." XP002504348 retrieved from EBI accession no. GSP:ADK52328. Database accession no. ADK52328	
A	& WO 2004/016769 A (ABGENIX INC [US]; GUDAS JEAN M [US]; HAAK-FREENDSCHO MARY [US]; FOORD O) 26 February 2004 (2004-02-26) sequence 34 -----	
A	DATABASE Geneseq [Online] 25 August 2005 (2005-08-25), "Anti-Pseudomonas aeruginosa human antibody Anti-IATS016 VL region." XP002504349 retrieved from EBI accession no. GSP:AEB11698 Database accession no. AEB11698	
A	& WO 2005/056601 A (SCHREIBER JOHN R [US]) 23 June 2005 (2005-06-23) -----	

239

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2008/072561

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2004237124 A1	25-11-2004	US 2007212357 A1	13-09-2007
WO 2005019266 A	03-03-2005	AU 2004267030 A1	03-03-2005
		BR PI0412567 A	19-09-2006
		CA 2534585 A1	03-03-2005
		CN 1849138 A	18-10-2006
		EP 1648509 A2	26-04-2006
		HR 20060033 A2	30-04-2007
		JP 2007537703 T	27-12-2007
		MX PA06000583 A	30-03-2006
		US 2008033157 A1	07-02-2008
		US 2005074821 A1	07-04-2005
WO 2007024846 A	01-03-2007	AU 2006283194 A1	01-03-2007
		CA 2619052 A1	01-03-2007
		EP 1937721 A2	02-07-2008
		KR 20080031450 A	08-04-2008
WO 2004016769 A	26-02-2004	AU 2003265575 A1	03-03-2004
		CA 2496419 A1	26-02-2004
		EP 1542724 A2	22-06-2005
		HR 20050986 A2	30-11-2006
		IS 8115 A	01-11-2005
		JP 2005536534 T	02-12-2005
		LT 5416 B	25-04-2007
		NZ 542784 A	31-07-2008
		ZA 200508994 A	27-09-2006
WO 2005056601 A	23-06-2005	AU 2004297218 A1	23-06-2005
		CA 2548015 A1	23-06-2005
		EP 1706425 A2	04-10-2006

340

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

VALETA, Gregg
Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
777 Old Saw Mill River Road
Tarrytown, NY 10591
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 01 February 2010 (01.02.2010)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 6060A-WO	
International application No. PCT/US2008/072561	International filing date (day/month/year) 08 August 2008 (08.08.2008)

1. The following indications appeared on record concerning:		
☒ the applicant	☒ the inventor	☐ the agent
☐ the common representative		
Name and Address	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:		
☐ the person	☐ the name	☐ the address
☐ the nationality		
☐ the residence		
Name and Address REINHARDT, Joel, C. 63 Moore Avenue Mount Kisco, NY 10549 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	
3. Further observations, if necessary: The status of applicant Reinhardt has been corrected from applicant for all designations except US to applicant for US only and inventor for all designated States.		
4. A copy of this notification has been sent to:		
☒ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority	
☐ the International Searching Authority	☒ the designated Offices concerned	
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned	
	☐ other:	

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Fahy Laurence e-mail pt09.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 09
---	---

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: A61K 039/395	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.	
(30) Prioridad	(31) Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	60/964,224	10/08/2007	US
	60/994,526	20/09/2007	US
	61/062,860	28/01/2008	US
	61/079,259	09/07/2008	US
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 10/03/2010		(72) Inventor(es) JOEL C. REINHARDT	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		(74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
Fecha de presentación de la solicitud: 08/08/2008		Publicación internacional	
No. de solicitud PCT/US2008/072561		Fecha: 19/02/2009	
		N° publicación: WO 2009/023540 A1	
(54) Título: ANTICUERPOS HUMANOS DE ALTA AFINIDAD DE FACTOR DE CRECIMIENTO DE NERVIO HUMANO			

Reivindicación(es):

1. Un anticuerpo humano o fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo que se une específicamente a factor de crecimiento de nervio humano (NGF) con una K_D de 5 pM o menos, determinada mediante resonancia de plasmón superficial, en el que el anticuerpo o fragmento del mismo se une a NGF humano con una K_D aproximadamente de 2 a 10 veces superior a la correspondiente a la unión del anticuerpo o fragmento con NGF de rata o de ratón.
2. Un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno humano de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el anticuerpo o fragmento de anticuerpo comprende un región determinante de complementariedad 3 de cadena pesada (HCDR3) y una CDR3 de cadena ligera (LCDR3), en donde HCDR3 y LCDR3 comprenden secuencias de aminoácidos que tienen al menos un 90% de identidad de secuencia con respecto a las secuencias de aminoácidos establecidas en las SEC ID N°: 90 y 98, respectivamente.
3. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno humano de acuerdo con la reivindicación 2, que además comprende una HCDR1, HCDR2, LCDR1 y LCDR2, en donde la HCDR1 es la SEC ID N°: 86, HCDR2 es la SEC ID N°: 88, LCDR1 es la SEC ID N°: 94 y LCDR2 es la SEC ID N°: 96.
4. Un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno humano de un anticuerpo que se une específicamente a factor de crecimiento de nervio humano (NGF) con una K_D de 5 pM o menos, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende una región variable de cadena pesada (HCRV) y una región variable de cadena ligera (LCVR), en donde HCRV y LCVR son secuencias de aminoácidos que comprenden al menos un 90% de identidad de secuencia con respecto a las secuencias de aminoácidos establecidas en las SEC ID N°: 108 y 110, o en las SEC ID N°: 100 y 102.
5. Un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de anticuerpo humano que se une específicamente a NGF humano con una K_D de 5 pM, que comprende HCDR3 y LCDR3,
en donde HCDR3 comprende una secuencia de aminoácidos de fórmula X¹ - X² - X³ - X⁴ - X⁵ - X⁶ - X⁷ - X⁸ -

- X⁹ - X¹⁰ - X¹¹ - X¹² - X¹³ - X¹⁴ - X¹⁵ - X¹⁶ - X¹⁷ - X¹⁸ (SEC ID N°: 537) en donde X¹ es Ala o Ser, X² es Thr o Lys, X³ es Glu o Ile, X⁴ es Phe o Gly, X⁵ es Val o Gly, X⁶ es Val o Trp, X⁷ es Val o Phe, X⁸ es Thr o Gly, X⁹ es Asn o Lys, X¹⁰ es Phe o Leu, X¹¹ es Asp o Phe, X¹² es Asn o Ser, X¹³ es Ser o está ausente, X¹⁴ es Tyr o está ausente, X¹⁵ es Gly o está ausente, X¹⁶ es Met o está ausente, X¹⁷ es Asp o está ausente y X¹⁸ es Val o está ausente; y
- LCDR3 comprende una secuencia de aminoácidos de fórmula X¹ - X² - X³ - X⁴ - X⁵ - X⁶ - X⁷ - X⁸ - X⁹ (SEC ID N°: 540) en donde X¹ es Gln, X² es Gln, X³ es Tyr, X⁴ es Asn, X⁵ es Arg o Asn, X⁶ es Tyr o Trp, X⁷ es Pro, X⁸ es Tyr o Trp y X⁹ es Thr.
6. Un anticuerpo o fragmento de anticuerpo humano de acuerdo con la reivindicación 5, que además comprende HCDR1, HCDR2, LCDR1 y LCDR2, en donde
- HCDR1 comprende una secuencia de aminoácidos de fórmula X¹ - X² - X³ - X⁴ - X⁵ - X⁶ - X⁷ - X⁸ (SEC ID N°: 535), en donde X¹ es Gly, X² es Phe, X³ es Thr o Asn, X⁴ es Phe o Leu, X⁵ es Thr o Asp, X⁶ es Asp o Glu, X⁷ es Tyr o Leu y X⁸ es Ser o Ala;
- HCDR2 comprende una secuencia de aminoácidos de fórmula X¹ - X² - X³ - X⁴ - X⁵ - X⁶ - X⁷ - X⁸ (SEC ID N°: 536), en donde X¹ es Ile o Phe, X² es Asp o Ser, X³ es Pro o Trp, X⁴ es Glu o Asn, X⁵ es Asp o Ser, X⁶ es Gly, X⁷ es Thr, Glu o Ser, X⁸ es Thr o Ile;
- LCDR1 comprende una secuencia de aminoácidos de fórmula X¹ - X² - X³ - X⁴ - X⁵ - X⁶ (SEC ID N°: 538), en donde X¹ es Gln o Arg, X² es Ala, Ser o Thr, X³ es Val o Ile, X⁴ es Arg o Thr, X⁵ es Asn, Phe o Tyr y X⁶ es Asp o Asn; y
- LCDR2 comprende una secuencia de aminoácidos de fórmula X¹ - X² - X³ (SEC ID N°: 539), en donde X¹ es Gly o Ala, X² es Ala y X³ es Ser o Phe.
7. Una molécula de ácido nucleico que codifica el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno humano de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.
8. Un vector de expresión que comprende la molécula de ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 7.

342

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800174009-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 176
FECHA : ENERO 5 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-014722-00000-0000

Fecha: 2010-02-10 17:23:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 344

***** CONSIGNACION *****

INTERCITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754207	005853	05/01/2010	57,686,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
	tarifa ANUAL D.RECARBO A+B 4 a 8 P	389,000.00

TOTAL : \$ 389,000.00

SON. TRESCIENTOS OCHENTA Y NUEVE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

0010: 16813-841-005-0

343

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 5,722
FECHA : ENERO 25 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-014722- -00000-0000

Fecha: 2010-02-10 17:23:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 344

***** CONSIGNA

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325815291	25/01/2010	43,937,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	1,000.00
		TOTAL :	\$ 1,000.00

SON: MIL PESOS

RESPONSABLE

RECIBO DE CAJA APLICADO AL ASUNTO No.

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

0101.16813-841-005-0

344

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 7,885
FECHA : FEBRERO 1 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-014722- -00000-0000

Fecha: 2010-02-10 17:23:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 344

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325693432	01/02/2010	77,170,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
		TOTAL :	\$ 554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

0010: 16813 - 841 - 008 - 0



No. 10-014722- -00000-0000

Fecha: 2010-02-10 17:23:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 344

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTI. ☐

☐

Indicación que se solicita una patente.

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Descripción de la invención

☐

Dibujos de ser estos pertinentes

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐

Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☐

Indicación que se solicita una PCT

☐

Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)

☐

Dibujos de ser estos pertinentes

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐

Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita Diseño industrial

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita un esquema de trazado

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica de un esquema de trazado

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐



Bogotá,
2020

Doctor(a)
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA
Apoderado(a) y/o Representante de
REGENERON PHARMACEUTICALS INC

REFERENCIA	Radicación No.	10 14722
	Solicitud internacional	PCT/US2008/072561
	Fecha inicio fase nacional	10/03/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	3942

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular Única 5.2.9)

2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

Continúa en la página siguiente...