

Marcas – Patentes
Modelos – Diseños
Nombres Comerciales – Enseñas
Propiedad Intelectual
Registros en el Exterior
Registros Sanitarios INVIMA – ICA
Acciones Judiciales – Administrativas
Derecho Comercial – Industrial
Asesoría – Contratos – Otros
Corresponsalia a Nivel Mundial

MDE

Mario Delgado Echeverry e Hijos Ltda.

Abogados Consultores – Marcas y Patentes

Bogotá D.C. - Colombia
Avda. Kra. 24 Park Way No. 37 – 31 Of.
202
Tels. (571) 2444096 – 3690624
Fax (571) 2442496 A.A. No. 6207
E-mail: mde@mdelaw.com
mdelawof@cablenet.co
mdeabogados@cablenet.co

Miembros ACPI – ASIPI - AIPPI

Bogotá D.C., 29 de mayo de 2013

Señores
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Ciudad

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-061059- -00007-0000

Fecha: 2013-05-30 16:24:54 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 190

REFERENCIA: Expediente No. 10 – 061.059

TÍTULO: “ANTICUERPOS ANTIMESOTELINA Y USOS DE LOS MISMOS”

SOLICITANTE: BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH

TRÁMITE: Respuesta a Concepto Técnico notificado mediante Oficio No. 453 del 22 de enero de 2013.

JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS, en mi condición de apoderado de la sociedad **BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH** dentro del término legal, presento respuesta a Concepto Técnico notificado mediante Oficio No. 453 del 22 de enero de 2013.

1. Excepción a la Patentabilidad (Art 20 D486 literal d)

El Examinador Técnico manifiesta:

“El objeto de la reivindicación 14 que reclama un procedimiento para tratar un trastorno a un sujeto, no es patentable de acuerdo con el Art citado”.

R/: Nuestro poderdante **DESISTE** de la **Reivindicación 14** de acuerdo a lo expresado por el Examinador Técnico de Patentes y a las exigencias del Art 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Marcas – Patentes
Modelos – Diseños
Nombres Comerciales – Enseñas
Propiedad Intelectual
Registros en el Exterior
Registros Sanitarios INVIMA – ICA
Acciones Judiciales – Administrativas
Derecho Comercial – Industrial
Asesoría – Contratos – Otros
Corresponsalia a Nivel Mundial

MDE

Mario Delgado Echeverry e Hijos Ltda.

Abogados Consultores – Marcas y Patentes

Bogotá D.C. - Colombia
Avda. Kra. 24 Park Way No. 37 – 31 Of.
202
Tels. (571) 2444096 – 3690624
Fax (571) 2442496 A.A. No. 6207
E-mail: mde@mdelaw.com
mdelawof@cable.net.co
mdeabogados@cable.net.co

Miembros ACPI – ASPI – AIPPI

1. DE LA SOLICITUD DE PATENTE.

REIVINDICACIONES (Art 30 D 486, Art.22 PCT)

El Examinador Técnico de Patentes objeto el Capítulo Reivindicatorio porque:

“Las reivindicaciones citadas a continuación carecen de claridad porque:

1. *“El anticuerpo de la reivindicación 1 es definido por el resultado a alcanzar con el mismo, puesto que indica en la parte caracterizante “exhibiendo dicho anticuerpo o su fragmento funcional una unión invariable a la mesotelina”. Así mismo, la secuencia que se referencia corresponde al antígeno blanco del anticuerpo. Sin embargo, el anticuerpo debe ser definido por su estructura completa (no solo por una CDR o por una sola cadena) y específica, indicando las secuencias completas que conforman las regiones variables de la cadena ligera y pesada del anticuerpo. Lo mismo aplica para las reivindicaciones 2 y 3”.*

2. *“Se debe quitar la referencia a tablas en las reivindicaciones e indicar en cambio los números de secuencia a que quiere hacer referencia (reivindicaciones 3, 4, 6,9);”*

3. *“La reivindicación 4 define el anticuerpo por porcentajes de identidad, no son válidas estas definiciones puesto que dan lugar a múltiples opciones de sustituciones de aminoácidos, las cuales carecen de sustento y cuya actividad no fue probada en la solicitud”.*

4. *“La secuencia de ácido nucleico de las reivindicaciones 8 y 9 deben ser definido por su(s) propia(s) secuencia(s), de manera que se circunscriba en el anticuerpo completo”.*

5. *“La célula huésped aislada debe reclamarse como una línea celular o un hibridoma indicando el tipo de célula y mencionando el anticuerpo reclamado, de manera que se diferencie de un animal transgénico;”.*

R/: En primer lugar, el solicitante se permite adjuntar una **Nueva Descripción de la invención**, porque encontró errores en la traducción al castellano, como son:



- En la **página 8**, líneas 18 se ha incluido una frase (subrayada) que faltaba en la traducción y está en la solicitud original PCT/EP2008/009756 (página 7, línea 14, adjunto):

Tal anticuerpo o fragmento funcional del mismo puede contener una región de unión a antígeno que contiene una región H-CDR3 representada en la SEC ID N°: 67-98; la región de unión a antígeno puede además incluir una región H-CDR2 representada en la SEC ID N°: 31-66, la región de unión a antígeno puede además incluir una región H-CDR2 representada en la SEC ID N°: 1-30.

Esta corrección supone la modificación (movimiento de 2 líneas) de todas las páginas siguientes hasta la página 32.

- En las **páginas 32 y 33** se han sustituido las **Tablas 3 y 4** por versiones en las que se ven las **secuencias resaltadas**, que antes prácticamente no se veían.
- En la **página 66** se ha especificado que la tabla es la **Tabla 7** (Tabla 7: Secuencias de los anticuerpos), tal y como se indica en la solicitud original PCT/EP2008/009756.
- En la **tabla 7**, las tablas de las **páginas 67 y 68** de la memoria en castellano son la misma y no aparece la tercera parte de la tabla 7 original (ver página 63 del documento PCT/EP2008/009756, ver anexo). **Se ha incluido la tercera parte de la tabla 7 en la página 68.**

Marcas – Patentes
Modelos – Diseños
Nombres Comerciales – Enseñas
Propiedad Intelectual
Registros en el Exterior
Registros Sanitarios INVIMA – ICA
Acciones Judiciales – Administrativas
Derecho Comercial – Industrial
Asesoría – Contratos – Otros
Corresponsalia a Nivel Mundial

MDE

Mario Delgado Echeverry e Hijos Ltda.

Abogados Consultores – Marcas y Patentes

Bogotá D.C. - Colombia
Avda. Kra. 24 Park Way No. 37 – 31 Of.
202
Tels. (571) 2444096 – 3690624
Fax (571) 2442496 A.A. No. 6207
E-mail: mde@mdelaw.com
mdelawof@cable.net.co
mdeabogados@cable.net.co

Miembros ACPI – ASIPI - AIPPI

En segundo lugar, se adjunta un **nuevo listado de secuencias contiene las 371 secuencias** (100 folios) que fueron presentadas en la **versión original y se ha incluido la secuencia 372**. La base para la secuencia 372 es la MF-T VL mostrada en la tabla 4 de la página 33 de la solicitud originalmente presentada (página 21 del documento prioritario, adjunta). La secuencia 372 no supone, por tanto, adición de materia nueva, ya que estaba descrita originalmente en la solicitud. Se aporta una nueva página 33 de la presente solicitud donde en la Tabla 4 las regiones resaltadas no aparecen tan oscuras y se permite ver la secuencia resaltada.

Por lo anterior, se adjunta una **NUEVA DESCRIPCION DE LA INVENCION** en 68 folios, 4 folios de figuras y resumen.

En tercer lugar, nuestro poderdante de acuerdo a lo expresado por el Examinador Técnico de Patentes, procedió a **modificar el capítulo reivindicatorio**, teniendo en cuenta:

En la **reivindicación 1 se ha incluido el contenido de la reivindicación 3 original**, de manera que se especifican las secuencias de las CDR del anticuerpo de la invención. Además, se ha eliminado la referencia a la Tabla 7, incluyéndose como texto el contenido de dicha tabla. Así, la **nueva reivindicación 1** define:

“1. Un anticuerpo humano o humanizado aislado o fragmento funcional del mismo, que comprende una región de unión al antígeno que es específica de la mesotelina (SEC ID N° 370), en el que dicho anticuerpo o fragmento funcional del mismo exhibe una unión invariable

Marcas – Patentes
Modelos – Diseños
Nombres Comerciales – Enseñas
Propiedad Intelectual
Registros en el Exterior
Registros Sanitarios INVIMA – ICA
Acciones Judiciales – Administrativas
Derecho Comercial – Industrial
Asesoría – Contratos – Otros
Corresponsalia a Nivel Mundial

MDE



Mario Delgado Echeverry e Hijos Ltda.

Abogados Consultores – Marcas y Patentes

Bogotá D.C. - Colombia
Avda. Kra. 24 Park Way No. 37 – 31 Of.
202
Tels. (571) 2444096 – 3690624
Fax (571) 2442496 A.A. No. 6207
E-mail: mde@mdelaw.com
mdelawof@cable.net.co
mdeabogados@cable.net.co

Miembros ACPI – ASIPI - AIPPI

a la mesotelina y tiene una región de unión al antígeno que comprende una región CDR seleccionada del grupo formado por las secuencias SEQ ID NO 1-197”.

En cuanto a la objeción porque el **anticuerpo está definido por el resultado a alcanzar**, el solicitante no está de acuerdo con la opinión del Examinador. La **característica clave de los anticuerpos de la presente invención** es la **unión de forma invariable**, característica que ha sido claramente definida a lo largo de la descripción. Por ejemplo en la página 6, línea 24, a la página 7, línea 4, se indica que:

"La unión invariable puede deberse, aunque no se restringe a ello, al hecho de que los anticuerpos, o sus fragmentos de anticuerpos de unión al antígeno, o sus variantes, reconocen un epítipo de mesotelina que no está enmascarado por otro antígeno extracelular, tal como el antígeno canceroso 125 (CA125), que interacciona con la mesotelina."

Esta característica, junto con la información de la secuencia de aminoácidos del anticuerpo es una definición clara y precisa de los anticuerpos de la invención.

Se han eliminado las reivindicaciones 2, 3, 4 y 14.

Con respecto a las **Reivindicaciones 8 y 9** el solicitante discrepa de la opinión del Examinador, puesto que considera que no es necesario decirle a un experto en la materia, cuál es la secuencia de un ácido nucleico que codifica un anticuerpo, ya que partiendo de las secuencias de aminoácidos

Marcas – Patentes
Modelos – Diseños
Nombres Comerciales – Enseñas
Propiedad Intelectual
Registros en el Exterior
Registros Sanitarios INVIMA – ICA
Acciones Judiciales – Administrativas
Derecho Comercial – Industrial
Asesoría – Contratos – Otros
Corresponsalia a Nivel Mundial

MDE

■ ■ ■ ■ ■
Mario Delgado Echeverry e Hijos Ltda.

Abogados Consultores – Marcas y Patentes

Bogotá D.C. - Colombia
Avda. Kra. 24 Park Way No. 37 – 31 Of.
202
Tels. (571) 2444096 – 3690624
Fax (571) 2442496 A.A. No. 6207
E-mail: mde@mdelaw.com
mdelawof@cable.net.co
mdeabogados@cable.net.co

Miembros ACPI – ASIPI – AIPPI

definidas en las reivindicaciones 1 a 7 puede clara e inequívocamente definir la secuencia nucleotídica.

En la **Reivindicación 9** (nueva reivindicación 11) se ha eliminado la referencia a la **Tabla 7** y se han indicado los SEQ ID NO de las secuencias nucleotídicas, en base a dicha Tabla.

Con relación a las **Reivindicaciones 11 y 12** el solicitante discrepa de la opinión del examinador en cuanto a mencionar el anticuerpo comprendido en la célula definida en las reivindicaciones 11 y 12 (nuevas reivindicaciones 13 y 14, respectivamente). Dicho anticuerpo ya está mencionado pues la célula aislada reivindicada comprende el vector de la nueva reivindicación 12 (reivindicación 10 original), el cual comprende la secuencia de ácidos nucleicos definida la nueva reivindicación 11 que codifica un anticuerpo o un fragmento funcional del mismo, por tanto **no es necesario mencionar el anticuerpo reclamado**.

Se **reemplazo** la expresión “célula huésped aislada” por “línea celular” en las reivindicaciones 11 y 12.

Se han incluido dos nuevas reivindicaciones 6 y 7. La nueva reivindicación 6 define el anticuerpo de la invención por las posibles secuencias de cada una de las CDRs de la cadena pesada y ligera. La base para esta nueva reivindicación se encuentra en la **Tabla 7** (páginas 66-68) y en página 9, líneas 3-10 de la solicitud originalmente presentada.

Marcas – Patentes
Modelos – Diseños
Nombres Comerciales – Enseñas
Propiedad Intelectual
Registros en el Exterior
Registros Sanitarios INVIMA – ICA
Acciones Judiciales – Administrativas
Derecho Comercial – Industrial
Asesoría – Contratos – Otros
Corresponsalia a Nivel Mundial

MDE



Mario Delgado Echeverry e Hijos Ltda.

Abogados Consultores – Marcas y Patentes

Bogotá D.C. - Colombia
Avda. Kra. 24 Park Way No. 37 – 31 Of.
202
Tels. (571) 2444096 – 3690624
Fax (571) 2442496 A.A. No. 6207
E-mail: mde@mdelaw.com
mdelawof@cable.net.co
mdeabogados@cable.net.co

Miembros ACPI – ASIPI – AIPI

La **nueva reivindicación 7** define una realización particular de dicho anticuerpo, en concreto el anticuerpo MF-T que aparece en la **Tabla 7** de la página 67 de la solicitud originalmente presentada.

Por lo anterior, el solicitante pone a consideración del Examinador Técnico de Patentes un **NUEVO CAPITULO REIVINDICATORIO**, el cual consta de **16 reivindicaciones** en cuatro folios.

2. DEL ANÁLISIS DE PATENTABILIDAD.

NOVEDAD Y NIVEL INVENTIVO (art.18 D 486)

El Examinador objeta la **Novedad de la invención** para las reivindicaciones 1 – 9, 13, con los documentos **D1 (WO2006/0204506)**, **D2 (WO2006/124641)** y **D3 (US6.809.184)** y el **Nivel Inventivo** para las reivindicaciones 3-6 con los documentos **D1, D2 y D3** porque:

“Respecto a las reivindicaciones 8 y 13, cada uno de los documentos D1, D2 y D3, también divulgan las secuencias de polímeros que codifican el anticuerpo, así como la composición farmacéutica que lo contiene (Reivindicaciones, secuencias)”.

“De acuerdo con la tabla anterior, las características esenciales del anticuerpo de la reivindicación 1, de la secuencia de ácido nucleico de la reivindicación 8 y de la composición de la reivindicación 13, habían sido divulgadas previamente en el documento D1, D2 ó D3, por lo tanto, la materia reivindicada no se considera nueva”.

“Los documentos D1, D2 o D3 se consideran el estado de la técnica, puesto que divulgan anticuerpos anti-mesotelina, indicando la estructura de dichos anticuerpos”.

Marcas – Patentes
Modelos – Diseños
Nombres Comerciales – Enseñas
Propiedad Intelectual
Registros en el Exterior
Registros Sanitarios INVIMA – ICA
Acciones Judiciales – Administrativas
Derecho Comercial – Industrial
Asesoría – Contratos – Otros
Corresponsalia a Nivel Mundial

MDE

■ ■ ■ ■ ■
Mario Delgado Echeverry e Hijos Ltda.

Abogados Consultores – Marcas y Patentes

Bogotá D.C. - Colombia
Avda. Kra. 24 Park Way No. 37 – 31 Of.
202
Tels. (571) 2444096 – 3690624
Fax (571) 2442496 A.A. No. 6207
E-mail: mde@mdelaw.com
mdelawof@cable.net.co
mdeabogados@cable.net.co

Miembros ACPI – ASIPI - AIPPI

“La diferencia entre los anticuerpos recimados en la presente solicitud y divulgados en D1, D2 o D3 es que los anticuerpos divulgados en estos documentos difieren en la secuencias CDRs, respecto al anticuerpo de la solicitud”.

“Sin embargo, a partir de la caracterización de los anticuerpos de la invención, especialmente a partir de las constantes de disociación reportadas (Tabla 1), no resulta evidente que los anticuerpos de la solicitud tengan una mayor afinidad por la mesotelina que los anticuerpos del estado del arte reportados en D1, D2 o D3. De esta manera, no resulta evidente la ventaja técnica que confiere el anticuerpo de la solicitud y por tanto, ese desarrollo carece de nivel inventivo e incumple el artículo 18 de la D486”.

R/: Con relación a las objeciones del Examinador de Patentes con respecto a la falta de **Novedad y Nivel Inventivo** de la invención en estudio, el solicitante desea resaltar lo siguiente:

La **nueva reivindicación 1** incluye las **secuencias de las CDRs del anticuerpo de la invención**. Dichas **secuencias no se describen en ninguno de los documentos (D1, D2 y D3)** del estado de la técnica citado por el Examinador. Por lo cual nuestro poderdante considera que la **reivindicación 1 es NOVEDOSA**.

En cuanto al **Nivel Inventivo**, tal y como se indicó anteriormente la **característica clave de los anticuerpos** de la presente invención es la **unión invariante**. Ninguno de los documentos citados (**D1, D2 y D3**) hacen mención alguna a dicha característica ni la sugiere, por ello, el solicitante considera que la **nueva reivindicación 1 es inventiva**.

Siendo la **reivindicación 1 nueva e inventiva**, también lo son sus **reivindicaciones dependientes (reivindicaciones 2-9 y 16)**. Igualmente

Marcas – Patentes
Modelos – Diseños
Nombres Comerciales – Enseñas
Propiedad Intelectual
Registros en el Exterior
Registros Sanitarios INVIMA – ICA
Acciones Judiciales – Administrativas
Derecho Comercial – Industrial
Asesoría – Contratos – Otros
Corresponsalia a Nivel Mundial

MDE

■ ■ ■ ■ ■
Mario Delgado Echeverry e Hijos Ltda.

Abogados Consultores – Marcas y Patentes

Bogotá D.C. - Colombia
Avda. Kra. 24 Park Way No. 37 – 31 Of.
202
Tels. (571) 2444096 – 3690624
Fax (571) 2442496 A.A. No. 6207
E-mail: mde@mdelaw.com
mdelawof@cable.net.co
mdeabogados@cable.net.co

Miembros ACPI – ASPI – AIPPI

son nuevas e inventivas las reivindicaciones que definen las secuencias de ácidos nucleicos que codifican las secuencias aminoacídicas definidas en la reivindicación 1 (reivindicaciones 10 y 11), la reivindicación 12 que define un vector que comprende dicha secuencia de ácidos nucleicos y las reivindicaciones 13 y 14 que definen la línea aislada que comprende dicho vector. Por último, también es nueva e inventiva la reivindicación 15 que define una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.

Por lo tanto, las **NUEVAS REIVINDICACIONES** cumplen con el requisito de **NOVEDAD Y NIVEL INVENTIVO** con respecto a los documentos **D1, D2 y D3**.

Finalmente, el solicitante pone a consideración del Examinador Técnico de Patentes: Una **NUEVA DESCRIPCION DE LA INVENCION** en setenta y siete (77) folios; Un **NUEVO CAPÍTULO REIVINDICATORIO** el cual incluye **dieciséis (16) Nuevas Reivindicaciones** en cuatro folios; el cual cumple con los requisitos de **NOVEDAD, NIVEL INVENTIVO Y APLICACIÓN INDUSTRIAL** exigidos por la Decisión 486 del Acuerdo de la Comisión de la Comunidad Andina; además, estamos dando respuesta al Concepto Técnico notificado mediante Oficio No. 453 del 22 de enero de 2013.

Por lo tanto, solicito respetuosamente se proceda a **CONCEDER** la Patente de Invención titulada: **“ANTICUERPOS ANTIMESOTELINA Y USOS DE LOS MISMOS”** a nombre de la sociedad **BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT** para las nuevas Reivindicaciones 1 a 16 inclusive.

Marcas – Patentes
Modelos – Diseños
Nombres Comerciales – Enseñas
Propiedad Intelectual
Registros en el Exterior
Registros Sanitarios INVIMA – ICA
Acciones Judiciales – Administrativas
Derecho Comercial – Industrial
Asesoría – Contratos – Otros
Corresponsalia a Nivel Mundial

MDE



Mario Delgado Echeverry e Hijos Ltda.

Abogados Consultores – Marcas y Patentes

Bogotá D.C. - Colombia
Avda. Kra. 24 Park Way No. 37 – 31 Of.
202
Tels. (571) 2444096 – 3690624
Fax (571) 2442496 A.A. No. 6207
E-mail: mde@mdelaw.com
mdelawof@cable.net.co
mdeabogados@cable.net.co

Miembros ACPI – ASIPI - AIPPI

Atentamente,

JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS
C.C. No. 19/270.955 Bogotá
T.P. No. 43.308 C.S.J.

Anexos:

Nueva Descripción en (77) folios.

Página 63 del documento PCT/EP2008/009756 en un (1) folio.

Nuevas Reivindicaciones (16) en cuatro folios.

Listado de secuencias (100) folios.

Tabla 4 tomada de la US61-004.378 en un folio.

Recibo de pago No. 13-0020546 por valor de \$30.000 correspondiente a la reivindicación adicional

ANTICUERPOS ANTIMESOTELINA Y USOS DE LOS MISMOS

La presente invención proporciona regiones de unión a antígeno y anticuerpos recombinantes y fragmentos funcionales que contienen dichas regiones de unión a antígeno que son específicas del polipéptido mesotelina de 40 kDa unido a la membrana, que esta sobreexpresado en varios tumores, tales como tumores pancreáticos y ováricos, mesotelioma y células de cáncer de pulmón. En consecuencia, estos anticuerpos se pueden usar para tratar éstos y otros trastornos y afecciones. Los anticuerpos de la invención también se pueden usar en el campo del diagnóstico, así como para investigaciones adicionales del papel de la mesotelina en la progresión de los trastornos asociados con cáncer. La invención también proporciona secuencias de ácido nucleico que codifican los anticuerpos anteriores, vectores que contienen las mismas, composiciones farmacéuticas y kit con instrucciones de uso.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Se ha probado que los tratamientos basados en anticuerpos son muy eficaces en el tratamiento de diversos tipos de cáncer, incluidos los tumores sólidos. Por ejemplo, HERCEPTIN® se ha usado con éxito para tratar el cáncer de mama. Crucial para el desarrollo de una terapia basada en anticuerpos con éxito es el aislamiento de anticuerpos contra proteínas de superficie celular que se ha descubierto que se expresan de forma preferente sobre las células tumorales. El polipéptido precursor de la mesotelina es una proteína de superficie celular glicosilada anclada por glicofosfatidilinositol (GPI), que se escinde proteolíticamente a un polipéptido N-terminal secretado de 30 kDa y a un polipéptido C-terminal de 40 kDa, que se produce,

principalmente, en la forma unida a la membrana anclada por GPI (Chang, K. e I. Pastan, Proc. Natl. Acad. Sci. U S A, (1996) 93(1): 136), y que en la presente memoria descriptiva se denomina mesotelina.

La mesotelina se expresa preferentemente en ciertas células tumorales, particularmente células de mesotelioma, células de tumores pancreáticos y células de carcinoma ovárico, mientras que su expresión está limitada en los tejidos normales, lo que los convierten en una diana ideal para las terapias tumorales (Argani, P. y col., Clin. Cancer Res. (2001) 7(12): 3862; Hassan, R., y col., Clin. Cancer Res. (2004) 10(12 Pt 1):3937). La función de la mesotelina es desconocida y no se observaron anomalías reproductoras, hematológicas o anatómicas en ratones deficientes en la expresión del gen de la mesotelina (Bera, T.K. y I. Pastan, Mol. Cell. Biol. (2000) 20(8):2902).

Se ha propuesto una terapia dirigida basada en anticuerpos contra las células de cáncer que expresan mesotelina para el tratamiento del cáncer de pulmón, de ovarios y pancreático. Mab K1 fue el primer anticuerpo contra el polipéptido mesotelina unido a la membrana que se describió (Chang, K., y col., Int. J. Cancer, (1992) 50(3):373). Mab K1 se generó mediante inmunización de ratones. Debido a la baja afinidad y las malas tasas de internalización del anticuerpo, una inmunotoxina consistente en Mab K1 unida a una forma truncada químicamente modificada de la exotoxina A *Pseudomonas* no se consideró adecuada para el desarrollo clínico (2000) 23(4):473; Hassan, R., y col., Clin. Cancer Res. (2004) 10(12 Pt 1): 3937). Posteriormente se desarrollaron anticuerpos de cadena sencilla con mayores afinidades, incluido SS1-(dsFv)-PE38, que mostró actividad de matar las células tumorales in vitro (Hassan, R., y col., Clin. Cancer Res. (2002) 8(11):

3520) además de potencia en un modelo murino de tumores humanos que expresan mesotelina (Fan, D., y col., Mol. Cancer Ther. (2002) 1(8): 595). Estos datos validan la mesotelina como una diana atractiva para inmunoterapias de múltiples tipos de cáncer. No obstante, en los ensayos clínicos, SS1-(dsFv)-PE38 fue inmunogénico, lo que evitaba una segunda administración para la mayoría de los pacientes. Además, se ha demostrado que SS1-(dsFv)-PE38 tiene un aclaramiento en sangre rápido y se están dando a conocer intentos para incrementar el peso molecular mediante pegilación de la proteína de fusión (Filpula, D., y col., Bioconjugate Chem. (2007) 18(3): 773).

MS-1, MS-2 y MS-3 son anticuerpos de unión a la mesotelina que provocan una actividad efectora inmunitaria en la superficie de la célula debido a su isotipo de la IgG1 humana y la internalizan en células que expresan mesotelina (documento WO 2006/099141 A2). En la actualidad se está investigando uno de estos anticuerpos, el anticuerpo IgG antimesotelina no conjugado MOR Ab 009 en un estudio clínico para determinar los efectos terapéuticos en el tratamiento del cáncer pancreático.

El valor predictivo de los modelos de cáncer en xenoinjertos murinos para determinar el resultado clínico de la terapia contra el cáncer con inmunotoxinas a menudo está limitado por una falta de reactividad cruzada de los anticuerpos terapéuticos con sus homólogos murinos, lo que conduce a una reducción de la unión inespecífica al tejido normal. Por otro lado, los anticuerpos Fv neutralizantes anti-ratón que se forman en pacientes que están siendo tratados con anticuerpos murinos o quiméricos pueden tener como resultado una toxicidad limitante de la dosis o disminución de la potencia terapéutica. Por tanto, para explotar completamente el potencial de la

expresión específica de mesotelina en la terapia contra el cáncer, se requieren anticuerpos dirigidos que combinen las ventajas de incrementos de afinidades y reducción de las constantes de disociación con un formato de cadena variable completamente humana y con reactividad cruzada con murinos.

5 Otra característica necesaria de nuevos anticuerpos es la afinidad invariable por diferentes líneas celulares cancerosas que expresan mesotelina en su superficie. La mesotelina es una proteína altamente variable que sufre digestión proteolítica postraducciona, así como glicosilación en múltiples sitios (Hassan, R., y col., Clin. Cancer Res. (2004) 10(12 Pt 1): 3937). La variabilidad
10 se extiende al nivel transcripcional, ya que se han detectado tres variantes diferentes de corte y empalme, aunque el transcrito variante 1 (NM005823) parece representan la especie principal presente en las líneas de células tumorales analizadas hasta ahora (Muminova, Z.E., y col., BMC Cancer (2004) 4:19; Hellstrom, I., y col., Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev (2006)
15 15(5):1014). Por tanto, los anticuerpos antimesotelina eficaces deben unirse a un epítipo presentado de forma invariable por las células tumorales de diferentes pacientes, con independencia de la variación individual incluidas, entre otras, las variaciones en los patrones de glicosilación, que conduce a la expresión de diferentes formas de mesotelina.

20 En la presente memoria descriptiva se presentan anticuerpos, fragmentos de anticuerpo de unión a antígeno de los mismos, o variantes de los mismos, que se unen a mesotelina con afinidad alta e invariable, internalizan de forma eficiente y que, preferentemente, presentan reacciones cruzadas con la mesotelina de otras especies. También se proporcionan
25 terapias basadas en anticuerpos para cáncer, en particular para tumores que

expresan mesotelina, por ejemplo cáncer pancreático, ovárico o de pulmón, usando anticuerpos, fragmentos de anticuerpo de unión a antígeno, o variantes de los mismos, que facilitan la liberación de agentes terapéuticamente activos contra células cancerosas.

5

RESUMEN DE LA INVENCION

Es un objetivo de la invención proporcionar anticuerpos humanos y humanizados, o fragmentos de anticuerpo de unión a antígeno, o variantes de los mismos, que son altamente selectivos para la parte extracelular terminal de 40 kDa del polipéptido precursor de la mesotelina, que se asocia con estados de enfermedad tales como cáncer de páncreas, de ovarios y de pulmón, y en el tratamiento de dichos estados de enfermedad. Con estos fines, es un objeto de la invención proporcionar anticuerpos humanos aislados, o fragmentos de anticuerpo de unión a antígeno de los mismos, que se unen específicamente a un epítipo presente en el polipéptido de la mesotelina (SEC ID N° 370), que es presentado invariablemente por las líneas celulares cancerosas que expresan mesotelina y que es unido por estos anticuerpos con afinidades comparables. Como se usa en la presente memoria descriptiva, la expresión "presentación invariable" del epítipo se refiere a la presencia de un epítipo reconocido por un anticuerpo concreto en una amplia gama de líneas celulares tumorales que expresan mesotelina, que expresan diferentes formas de mesotelina. Como se usa en la presente memoria descriptiva, diferentes "formas" de mesotelina incluyen, entre otros, diferentes glicoformas, diferentes isoformas o polipéptidos de mesotelina que sufren diferentes modificaciones traduccionales y postraduccionales. Como se usa en la presente memoria descriptiva, la

expresión "afinidades comparables" se refiere a los valores de potencia semimáxima de los anticuerpos (CE_{50}) obtenidos mediante análisis Scatchard de los datos de FACS de la unión del anticuerpo a las células que expresan diferentes formas de mesotelina, que no difieren en más de un factor 10 o, preferentemente, factor 5 o, incluso preferentemente, factor 2.

Es otro objetivo de la invención proporcionar anticuerpos, o fragmentos de anticuerpo de unión a antígeno de los mismos, o variantes de los mismos, que son seguros para administración humana.

Es otro objetivo de la invención proporcionar anticuerpos, o fragmentos de anticuerpo de unión a antígeno de los mismos, o variantes de los mismos, que se unen a la mesotelina humana y presentan reactividad cruzada con la mesotelina de otras especies. Preferentemente, dicha otra especie es un roedor, tal como, por ejemplo, un ratón o una rata. Más preferentemente, los anticuerpos, o fragmentos de anticuerpo de unión a antígeno de los mismos, o variantes de los mismos, se unen a la mesotelina humana y presentan reactividad cruzada con la mesotelina murina.

Es otro objetivo de la invención proporcionar anticuerpos, o fragmentos de anticuerpo de unión a antígeno de los mismos, o variantes de los mismos, que se unen de forma invariable a diferentes líneas celulares que expresan mesotelina con afinidad comparable. Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "unión invariable" de un anticuerpo concreto a la mesotelina se refiere a su capacidad para unirse a la mesotelina en un amplio abanico de líneas de células cancerosas que expresan mesotelina, que expresan diferentes formas de mesotelina. La unión invariable puede deberse, aunque no se restringe a ello, al hecho de que los anticuerpos, o sus

fragmentos de anticuerpos de union al antígeno, o sus variantes, reconocen un epitopo de mesotelina que no está enmascarado por otro antígeno extracelular, tal como el antígeno canceroso 125 (CA125), que interacciona con la mesotelina.

5 Es otro objetivo de la invención proporcionar anticuerpos o sus variantes, que se unen a diferentes células cancerosas o células tumorales que expresan mesotelina y provocan actividad efectora inmunitaria (p. ej., ADCC o DCD) contra células cancerosas que expresan mesotelina, mediante el uso de uno o más anticuerpos, o sus variantes, de la invención.

10 Es otro objetivo de la invención proporcionar anticuerpos, o fragmentos de anticuerpo de unión a antígeno de los mismos, o variantes de los mismos, que se internalizan tras la unión a una célula que expresa mesotelina. Es también un objeto de la presente invención proporcionar procedimientos para
15 liberadoras de fármaco en células cancerosas que expresan mesotelina, mediante el uso de uno o más anticuerpos, o sus fragmentos de anticuerpo de unión a antígeno o variantes de los mismos, de la invención.

 Es también un objetivo de la invención proporcionar anticuerpos que constituyen una herramienta para el diagnóstico de afecciones malignas o
20 displásicas en las que la expresión de mesotelina está elevada en comparación con el tejido normal. Se proporcionan anticuerpos anti-mesotelina conjugados con un marcador detectable. Los marcadores preferidos son un radiomarcage, una enzima, un cromóforo o un fluorescente.

 La invención también está relacionada con polinucleótidos que codifican
25 los anticuerpos de la invención, células que expresan los anticuerpos de la

invención, procedimientos para producir los anticuerpos de la invención, procedimientos para inhibir el crecimiento de células displásicas usando los anticuerpos y procedimientos para tratar y detectar cáncer usando los anticuerpos.

5 La invención proporciona anticuerpos que se distinguen de Mab K1, SS1, MS-1, MS-2 y MS-3 en que a) se unen de forma invariable a la mesotelina b) presentan reactividad cruzada con la mesotelina murina c) se unen a la mesotelina con afinidades menores d) se internalizan de forma eficiente en las células que expresan mesotelina y e) contienen regiones
10 variables humanas.

Éstos y otros objetivos de la invención se describen más extensamente en la presente memoria descriptiva. En un aspecto, la invención proporciona un anticuerpo aislado o fragmento funcional del anticuerpo, que contiene una región de unión a antígeno que es específica de un epítipo del polipéptido de
15 mesotelina de 40 kDa. Tal anticuerpo o fragmento funcional del mismo puede contener una región de unión a antígeno que contiene una región H-CDR3 representada en la SEC ID N°: 67-98; la región de unión a antígeno puede además incluir una región H-CDR2 representada en la SEC ID N°: 31-66, la región de unión a antígeno puede además incluir una región H-CDR2
20 representada en la SEC ID N°: 1-30.

Tal anticuerpo específico de mesotelina de la invención puede contener una región de unión a antígeno que contiene una región L-CDR3 representada en la SEC ID N° 160-197; la región de unión a antígeno puede además incluir una región L-CDR1 representada en la SEC ID N° 99-128; y la región de unión
25 a antígeno puede también contener una región L-CDR2 representada en la

SEC ID N° 129-159. Variantes peptídicas de las secuencias divulgadas en la presente memoria descriptiva también se abarcan en la presente invención. En consecuencia, la invención incluye anticuerpos antimesotelina que tienen una secuencia de aminoácidos de la cadena pesada con: al menos 60 por ciento de identidad de secuencia en las regiones CDR con las regiones CDR representada en la SEC ID N°: 1-197; y/o al menos 80 por ciento de homología de secuencia en las regiones CDR con las regiones CDR representada en la SEC ID N°: 1-197. Además están incluidos los anticuerpos antimesotelina que tienen una secuencia de aminoácidos con: al menos 60 por ciento de identidad de secuencia en las regiones CDR con las regiones CDR representada en la SEC ID N°: 1-197; y/o al menos 80 por ciento de homología de secuencia en las regiones CDR con las regiones CDR representada en la SEC ID N°: 1-197.

Un anticuerpo de la invención puede ser una IgG (*p. ej.*, IgG₁), mientras que un fragmento de anticuerpo puede ser una Fab o scFv, por ejemplo. En consecuencia, un fragmento de anticuerpo de la invención puede ser, o puede contener, una región de unión a antígeno que se comporta de uno o más formas como las que se describen en la presente memoria descriptiva.

La invención también está relacionada con secuencias de ácido nucleico aisladas, cada una de las cuales puede codificar una región de unión a antígeno de un anticuerpo humano o un fragmento funcional del mismo, que es específica de un epítipo de mesotelina. Dicha secuencia de ácido nucleico puede codificar una región variable de la cadena pesada de un anticuerpo e incluye una secuencia seleccionada del grupo constituido por las SEC ID N° 284-326: o una secuencia de ácido nucleico que hibrida en condiciones con rigurosidad elevada con la hebra complementaria de la SEC ID N° 284-326. El

ácido nucleico podría codificar una región variable de la cadena ligera de un anticuerpo aislado o un fragmento funcional del mismo y puede contener una secuencia seleccionada del grupo constituido por las SEC ID N° 327-369, o una secuencia de ácido nucleico que hibrida en condiciones con rigurosidad elevada con la hebra complementaria de las SEC ID N° 327-369.

Los ácidos nucleicos de la invención son adecuados para la producción recombinante. Por tanto, la invención también se refiere a vectores y células huésped que contienen una secuencia de ácido nucleico de la invención.

Las composiciones de la invención se pueden usar para aplicaciones terapéuticas o profilácticas. Por tanto, la invención incluye una composición farmacéutica que contiene un anticuerpo (o fragmento funcional del anticuerpo) de la invención u un soporte o excipiente del mismo farmacéuticamente aceptable. En un aspecto relacionado, la invención proporciona un procedimiento para tratar un trastorno o afección asociado con la indeseada presencia de células que expresan mesotelina. Dicho procedimiento contiene las etapas de administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de la composición farmacéutica que contiene un anticuerpo de la invención tal como se ha descrito o contemplado en la presente memoria descriptiva.

La invención también proporciona instrucciones para usar la biblioteca de anticuerpos para aislar uno o más miembros de dicha biblioteca que se une específicamente e invariablemente a la mesotelina.

DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La figura 1 muestra la agrupación del epítipo del anticuerpo antimesotelina mediante análisis de unión pareada Biacore. La unión

competitiva de pares de anticuerpos se determinó mediante inmovilización de un anticuerpo en el chip sensor, la unión de la mesotelina soluble a este anticuerpo e, inmediatamente, la unión de un segundo anticuerpo a la mesotelina. Los pares de anticuerpos que reconocen los mismos epítopos o epítopos solapantes sobre la mesotelina no se pueden unir de forma simultánea. Se analizaron todas las combinaciones de pares de anticuerpos. Se muestran datos representativos para MF-T (A). El panel B representa las posiciones relativas de los epítopos de siete anticuerpos antimesotelina, en las que la competencia se representa con círculos solapantes.

La figura 2 muestra formas diferentes de mesotelina reconocidas por los anticuerpos de la invención. 1. y 2.: Unión de MF-J a la mesotelina en extractos de células OYCAR-3; 3. y 4.: Unión de MF-J a la mesotelina en extractos celulares CHO-A9; 5. Unión de MF-J a la mesotelina en extractos celulares NCI-H226; 6. Unión de MF-J a mesotelina desglicosilada recombinante; 7. Unión de MOR06635 a extractos celulares OYCAR-3; y 8. Unión de MOR06635 a extractos celulares NCI-H226.

La figura 3 muestra que el antígeno canceroso 125 (CA125) se une a mesotelina cuando está unido a una subpoblación de anticuerpos de mesotelina, incluidos MOR6640 y MF-T, mientras que otros anticuerpos, tales como MF-226, compiten con CA125 por la unión a mesotelina. Los datos mostrados son unidades ligeras relativas (ULR) detectadas mediante SECTOR Light Imager (Meso Scale Discovery). Las placas se sembraron con el anticuerpo de mesotelina representado. La mesotelina se añadió a las concentraciones indicadas y se tituló de forma decreciente. Posteriormente, el CA125 se unió a una concentración constante. La detección se realizó con un

anticuerpo anti-CA125 de ratón y un anticuerpo FAB de ratón marcado con una cola de azufre MSD.

La figura 4 proporciona datos sobre la internalización de anticuerpos antimesotelina-125I en células CHO-A9 que expresan mesotelina.

- 5 Internalización relativa de siete AcMo antimesotelina, incluido el control positivo comercial K1, en ausencia (A) y en presencia (B) del segundo anticuerpo de estabilización. Los datos representativos usando MF-226 más el segundo anticuerpo, que muestran cantidades relativas del anticuerpo disociado, unido a la superficie e internalizado a 37 °C en el tiempo (C) se comparan con los
10 obtenidos a la temperatura no permisiva de 0 °C (D).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

- La presente invención se basa en el descubrimiento de nuevos anticuerpos que son específicos de la mesotelina, o que tienen una elevada
15 afinidad por ella, y pueden impartir un beneficio terapéutico a un sujeto. Los anticuerpos de la invención, que pueden ser humanos o humanizados, se pueden usar en muchos contextos, que se describen de un modo más completo en la presente memoria descriptiva.

20 Definiciones

- En el presente documento, un anticuerpo "humano" o un fragmento funcional del anticuerpo humano se define como uno que no es quimérico (p. ej., no "humanizado") y no procede de (por completo o en parte) una especie no humana. Un anticuerpo humano, o fragmento funcional de anticuerpo,
25 pueden derivar de un humano o puede ser un anticuerpo humano sintético. En

el presente documento, un "anticuerpo humano sintético" se define como un anticuerpo que tiene una secuencia derivada, toda o en parte, *in silico* de secuencias sintéticas que se basan en los análisis de secuencias de anticuerpo humano conocidas. El diseño *in silico* de una secuencia de anticuerpo humano, o un fragmento del mismo, se puede conseguir mediante, por ejemplo, análisis de una base de datos de secuencias de anticuerpo humano o de fragmento de anticuerpo humano y la creación de una secuencia polipeptídica utilizando los datos obtenidos de ellas. Otro ejemplo de un anticuerpo humano, o fragmento funcional de anticuerpo, es uno que está codificado por un ácido nucleico aislado de una biblioteca de secuencias de anticuerpo de origen animal (es decir, estando dicha biblioteca basada en anticuerpos obtenidos de una fuente natural humana). Ejemplos de anticuerpos humanos incluyen anticuerpos HuCAL, tal como se describe en Knappik y col., J. Mol. Biol. (2000) 296:57 y la patente de EE.UU. Nº 6.300.064.

Un "anticuerpo humanizado" o fragmento funcional de anticuerpo humanizado, se define en el presente documento como uno que (i) deriva de una fuente no humana (p. ej., un ratón transgénico que porta un sistema inmunitario heterólogo), en el que el anticuerpo está basado en una secuencia de línea germinal humana; o (ii) es quimérico, en el que el dominio variable deriva de un origen no humano y el dominio constante deriva de un origen humano, o (iii) está injertado con CDR, en el que las CDR del dominio variable son de origen no humano, mientras que una o más estructuras del dominio variable son de origen humano y el dominio constante (en su caso) es de origen humano.

24

Como se usa en la presente memoria descriptiva, un anticuerpo "se une específicamente a" es "específico de/para" o "reconoce específicamente" un antígeno (en el presente documento, mesotelina) si dicho anticuerpo puede discriminar entre dicho antígeno y uno o más antígeno(s) de referencia, ya que

5 la especificidad de unión no es una propiedad absoluta, sino relativa. En su forma más general (y cuando no se menciona una referencia definida), "unión específica" se refiere a la capacidad del anticuerpo para discriminar entre el antígeno de interés y un antígeno no relacionado, tal como se ha determinado, por ejemplo, de acuerdo con uno de los procedimientos siguientes. Dichos

10 procedimientos comprenden, entre otros, Western blots, ELISA-, RIA-, ECL-, pruebas IRMA y análisis peptídicos. Por ejemplo se puede llevar a cabo un ensayo ELISA estándar. La puntuación puede llevar a cabo mediante el desarrollo de color estándar (p. ej., anticuerpo secundario con peroxidasa de rábano y bencidina de tetrametilo con peróxido de hidrógeno). La reacción en

15 ciertos pocillos se puntúa mediante la densidad óptica, por ejemplo a 450 nm. El fondo típico (= reacción negativa) puede ser DO 0,1; la reacción positiva típica puede ser DO 1. Esto significa que la diferencia positiva/negativa puede multiplicarse por más de 10. Normalmente, la determinación de la especificidad de unión se realiza usando, no un único antígeno de referencia

20 sino un grupo de aproximadamente tres a cinco antígenos no relacionados, tal como polvo de lecho, BSA, transferrina o similares.

No obstante, "unión específica" también se puede referir a la capacidad de un anticuerpo para discriminar entre el antígeno diana y uno o más antígenos estrechamente relacionados, que se usan como puntos de

25 referencia. Adicionalmente, "unión específica" puede referirse a la capacidad

de un anticuerpo para discriminar entre partes diferentes de su antígeno diana, *por ejemplo* diferentes dominios o regiones de la mesotelina, tales como epítomos en la región del extremo N o del extremo C de la mesotelina, o entre uno o más residuos de aminoácidos fundamentales o tiras de residuos de aminoácidos de mesotelina.

Asimismo, tal como se usa en la presente memoria descriptiva, una "inmunoglobulina" (Ig) en el presente documento se define como una proteína que pertenece a la clase IgG, IgM, IgE, IgA o IgD (o cualquier subclase de las mismas) e incluye todos los anticuerpos conocidos convencionalmente y sus fragmentos funcionales. Un "fragmento funcional" o "fragmento de anticuerpo de unión a antígeno" de un anticuerpo/inmunoglobulina del presente documento se define como un fragmento de un anticuerpo/inmunoglobulina (p. ej., una región variable de una IgG) que conserva la región de unión a antígeno. Normalmente, una "región de unión a antígeno" de un anticuerpo se encuentra en una o más regiones hipervariables de un anticuerpo, es decir las regiones CDR-1, -2 y/o -3; no obstante, las regiones "estructurales" variables también pueden desempeñar un papel importante en la unión al antígeno, tal como proporcionando un armazón para las CDR. Preferentemente, la "región de unión a antígeno" comprende al menos los residuos de aminoácidos 4 a 103 de la región variable (VL) de la cadena ligera y 5 a 109 de la región variable de la cadena pesada (VH), más preferentemente los residuos de aminoácidos 3 a 107 de VL y 4 a 111 de VH, y, particularmente preferidos, son las cadenas completas VL y VH (las posiciones de aminoácidos 1 a 109 de VL y 1 a 113 de VH; numeración de acuerdo con el documento WO 97/08320).

Una clase preferida de inmunoglobulinas para usar en la presente invención es

IgG. "Fragmentos funcionales" de la invención incluyen fragmentos Fab, Fab', F(ab')₂ y Fv; diacuerpos; anticuerpos lineales; moléculas de anticuerpo monocatenario (scFv); y anticuerpos multiespecíficos formados a partir de fragmentos de anticuerpos (C. A. K Borrebaeck, editor (1995) *Antibody Engineering* (Breakthroughs in Molecular Biology), Oxford University Press; R. Kontermann & S. Duebel, editors (2001) *Antibody Engineering* (Springer Laboratory Manual), Springer Verlag). Se entiende que un anticuerpo distinto a un anticuerpo "biespecífico" o "bifuncional" tiene cada uno de sus sitios de unión idénticos. El F(ab')₂ o Fab puede someterse a ingeniería para minimizar o eliminar completamente las interacciones disulfuro intermoleculares que se producen entre los dominios CH₁ y CL.

Un anticuerpo de la invención puede derivar de una biblioteca de anticuerpos recombinantes que se basa en secuencias de aminoácidos que se han diseñado *in silico* y codificados por ácidos nucleicos creados sintéticamente. El diseño *in silico* de una secuencia de anticuerpo se consigue mediante, por ejemplo, análisis de una base de datos de secuencias humanas y creando una secuencia polipeptídica con los datos obtenidos de ella. Procedimientos para diseñar y obtener secuencias creadas *in silico* se describen en, por ejemplo, Knappik y col., J. Mol. Biol. (2000) 296:57; Krebs y col., J. Immunol. Methods. (2001) 254:67; y la patente de EE.UU. Nº 6.300.064 concedida a Knappik *et al.*, que se incorporan en su totalidad en la presente memoria descriptiva por referencia.

Como se usa en la presente memoria descriptiva, en el presente documento se definen "formas" diferentes de antígeno, por ejemplo mesotelina, como diferentes moléculas de proteínas resultantes de diferentes

28

modificaciones traduccionales y postraduccionales, tales como, entre otras, diferencias en el corte y empalme del transcrito primario de mesotelina, diferencias en la glicosilación y diferencias en la escisión proteolítica postraduccional.

5 Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "unión invariable" de un anticuerpo concreto a la mesotelina se refiere a su capacidad para unirse a la mesotelina en un amplio abanico de líneas de células cancerosas que expresan mesotelina, que expresan diferentes formas de mesotelina. Para los anticuerpos de unión invariable, los valores de CE50
10 determinados mediante titulación FACS en dos líneas de células cancerosas distintas podrían diferir en no más de 10 veces o, preferentemente, 5 veces, y más preferentemente entre 1 y 3 veces.

 Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "epítipo" incluye cualquier determinante proteico capaz de unirse de forma específica a
15 una inmunoglobulina o receptor de células T. Los determinantes epitópicos normalmente constan de grupos de superficie químicamente de moléculas, tales como aminoácidos o cadenas laterales de azúcar y normalmente tienen características estructurales tridimensionales, así como características de carga específicas. Se dice que dos anticuerpos "se unen al mismo epítipo" si
20 se muestra que un anticuerpo compite con el segundo anticuerpo en un ensayo de unión competitivo, mediante cualquiera de los procedimientos bien conocidos para los expertos en la técnica.

Anticuerpos de la invención

25 La presente invención se refiere a procedimientos para inhibir el

crecimiento de células de cáncer positivas a mesotelina y la progresión de la enfermedad neoplásica proporcionando anticuerpos antimesotelina. Se proporciona anticuerpos monoclonales humanos, fragmentos de anticuerpo de unión a antígeno de los mismos y variantes de los anticuerpos y fragmentos, que se unen específicamente al dominio en el extremo C de 40 kDa del polipéptido precursor de la mesotelina (SEC ID N° 370), que en el presente documento se denomina "mesotelina".

Los anticuerpos, fragmentos de anticuerpo de unión a antígeno y variantes de los anticuerpos y fragmentos de la invención están compuestos por una región variable de la cadena ligera y una región variable de la cadena pesada. Variantes de los anticuerpos y fragmentos de anticuerpos de unión al antígeno contempladas en la invención son moléculas en las que la actividad de unión del anticuerpo o fragmento de anticuerpo de unión al antígeno para la mesotelina se mantiene.

A lo largo del presente documento se hace referencia a los siguientes anticuerpos representativos de la invención: "MF-J", "MOR07265", "MOR06631", "MOR 06635", "MOR06669", "MOR07111", "MOR06640", "MOR06642", "MOR06643", "MF-226", "MOR06626", "MOR06638", "MF-A", "MOR06657", "MF-T", "MFI", "MF-5", "MF-8", "MF-24", "MF-25", "MF-27", "MF-73", "MF-78", "MF-84", "MF-101", "MF-230", "MF-236", "MF-252", "MF-257", "MF-423", "MF-427", "MF-428", MF-C, "MF-I", "MF-L", "MF-M", "MF-P", "MF-Q", "MF-S", "MF-V", "MF-W", y "MF-Y". MF-J representa un anticuerpo que tiene una región variable de la cadena pesada correspondiente a la SEC ID N°: 284 (ADN)/SEC ID N°: 198 (proteína) y una región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 327 (ADN)/SEC ID N°: 241 (proteína). MOR

na

0726 representa un anticuerpo que tiene una región variable de la cadena pesada correspondiente a la SEC ID N°: 285 (ADN)/SEC ID N°: 199 (proteína) y una región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 328 (ADN)/SEC ID N°: 242 (proteína). MOR 06631 representa un anticuerpo que

5 tiene una región variable de la cadena pesada correspondiente a la SEC ID N°: 286 (ADN)/SEC ID N°: 200 (proteína) y una región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 329 (ADN)/SEC ID N°: 243 (proteína). MOR 06669 representa un anticuerpo que tiene una región variable de la cadena pesada correspondiente a la SEC ID N°: 287 (ADN)/SEC ID N°: 201 (proteína)

10 y una región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 330 (ADN)/SEC ID N°: 244 (proteína). MOR 07111 representa un anticuerpo que tiene una región variable de la cadena pesada correspondiente a la SEC ID N°: 288 (ADN)/SEC ID N°: 202 (proteína) y una región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 331 (ADN)/SEC ID N°: 245 (proteína). MOR

15 06640 representa un anticuerpo que tiene una región variable de la cadena pesada correspondiente a la SEC ID N°: 289 (ADN)/SEC ID N°: 203 (proteína) y una región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 332 (ADN)/SEC ID N°: 246 (proteína). MOR 06642 representa un anticuerpo que tiene una región variable de la cadena pesada correspondiente a la SEC ID N°:

20 290 (ADN)/SEC ID N°: 204 (proteína) y una región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 333 (ADN)/SEC ID N°: 247 (proteína). MOR 06643 representa un anticuerpo que tiene una región variable de la cadena pesada correspondiente a la SEC ID N°: 291 (ADN)/SEC ID N°: 205 (proteína) y una región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 334

25 (ADN)/SEC ID N°: 248 (proteína). MF-226 representa un anticuerpo que tiene

una región variable de la cadena pesada correspondiente a la SEC ID N°: 292 (ADN)/SEC ID N°: 206 (proteína) y una región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 335 (ADN)/SEC ID N°: 249 (proteína). MOR 06626 representa un anticuerpo que tiene una región variable de la cadena pesada correspondiente a la SEC ID N°: 293 (ADN)/SEC ID N°: 207 (proteína) y una región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 336 (ADN)/SEC ID N°: 250 (proteína). MOR 06635 representa un anticuerpo que tiene una región variable de la cadena pesada correspondiente a la SEC ID N°: 294 (ADN)/SEC ID N°: 208 (proteína) y una región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 337 (ADN)/SEC ID N°: 251 (proteína). MOR 06638 representa un anticuerpo que tiene una región variable de la cadena pesada correspondiente a la SEC ID N°: 295 (ADN)/SEC ID N°: 209 (proteína) y una región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 338 (ADN)/SEC ID N°: 252 (proteína). MF-A representa un anticuerpo que tiene una región variable de la cadena pesada correspondiente a la SEC ID N°: 296 (ADN)/SEC ID N°: 210 (proteína) y una región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 339 (ADN)/SEC ID N°: 253 (proteína). MOR 06657 representa un anticuerpo que tiene una región variable de la cadena pesada correspondiente a la SEC ID N°: 297 (ADN)/SEC ID N°: 211 (proteína) y una región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 340 (ADN)/SEC ID N°: 254 (proteína). MF-T representa un anticuerpo que tiene una región variable de la cadena pesada correspondiente a la SEC ID N°: 298 (ADN)/SEC ID N°: 212 (proteína) y una región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 341 (ADN)/SEC ID N°: 255 (proteína). MF-L representa un anticuerpo que tiene una región variable de la cadena pesada

correspondiente a la SEC ID N°: 299 (ADN)/SEC ID N°: 213 (proteína) y una
región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 342
(ADN)/SEC ID N°: 256 (proteína). MF-I representa un anticuerpo que tiene una
región variable de la cadena pesada correspondiente a la SEC ID N°: 300
5 (ADN)/SEC ID N°: 214 (proteína) y una región variable de la cadena ligera
correspondiente a la SEC ID N°: 343 (ADN)/SEC ID N°: 257 (proteína). MF-5
representa un anticuerpo que tiene una región variable de la cadena pesada
correspondiente a la SEC ID N°: 301 (ADN)/SEC ID N°: 215 (proteína) y una
región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 344
10 (ADN)/SEC ID N°: 258 (proteína). MF-8 representa un anticuerpo que tiene una
región variable de la cadena pesada correspondiente a la SEC ID N°: 302
(ADN)/SEC ID N°: 216 (proteína) y una región variable de la cadena ligera
correspondiente a la SEC ID N°: 345 (ADN)/SEC ID N°: 259 (proteína). MF-24
representa un anticuerpo que tiene una región variable de la cadena pesada
15 correspondiente a la SEC ID N°: 303 (ADN)/SEC ID N°: 217 (proteína) y una
región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 346
(ADN)/SEC ID N°: 260 (proteína). MF-25 representa un anticuerpo que tiene
una región variable de la cadena pesada correspondiente a la SEC ID N°: 304
(ADN)/SEC ID N°: 218 (proteína) y una región variable de la cadena ligera
20 correspondiente a la SEC ID N°: 347 (ADN)/SEC ID N°: 261 (proteína). MF-27
representa un anticuerpo que tiene una región variable de la cadena pesada
correspondiente a la SEC ID N°: 305 (ADN)/SEC ID N°: 219 (proteína) y una
región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 348
(ADN)/SEC ID N°: 262 (proteína). MF-73 representa un anticuerpo que tiene
25 una región variable de la cadena pesada correspondiente a la SEC ID N°: 306

(ADN)/SEC ID N°: 220 (proteína) y una región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 349 (ADN)/SEC ID N°: 263 (proteína). MF-78 representa un anticuerpo que tiene una región variable de la cadena pesada correspondiente a la SEC ID N°: 307 (ADN)/SEC ID N°: 221 (proteína) y una
5 región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 350 (ADN)/SEC ID N°: 264 (proteína). MF-84 representa un anticuerpo que tiene una región variable de la cadena pesada correspondiente a la SEC ID N°: 308 (ADN)/SEC ID N°: 222 (proteína) y una región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 351 (ADN)/SEC ID N°: 265 (proteína). MF-101
10 representa un anticuerpo que tiene una región variable de la cadena pesada correspondiente a la SEC ID N°: 309 (ADN)/SEC ID N°: 223 (proteína) y una región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 352 (ADN)/SEC ID N°: 266 (proteína). MF-230 representa un anticuerpo que tiene una región variable de la cadena pesada correspondiente a la SEC ID N°: 310 (ADN)/SEC ID N°: 224 (proteína) y una región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 353 (ADN)/SEC ID N°: 267 (proteína). MF-236
representa un anticuerpo que tiene una región variable de la cadena pesada correspondiente a la SEC ID N°: 311 (ADN)/SEC ID N°: 225 (proteína) y una región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 354
20 (ADN)/SEC ID N°: 268 (proteína). MF-252 representa un anticuerpo que tiene una región variable de la cadena pesada correspondiente a la SEC ID N°: 312 (ADN)/SEC ID N°: 226 (proteína) y una región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 355 (ADN)/SEC ID N°: 269 (proteína). MF-275 representa un anticuerpo que tiene una región variable de la cadena pesada
25 correspondiente a la SEC ID N°: 313 (ADN)/SEC ID N°: 227 (proteína) y una

región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 356 (ADN)/SEC ID N°: 270 (proteína). MF-423 representa un anticuerpo que tiene una región variable de la cadena pesada correspondiente a la SEC ID N°: 314 (ADN)/SEC ID N°: 228 (proteína) y una región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 357 (ADN)/SEC ID N°: 271 (proteína). MF-427
5 representa un anticuerpo que tiene una región variable de la cadena pesada correspondiente a la SEC ID N°: 315 (ADN)/SEC ID N°: 229 (proteína) y una región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 358 (ADN)/SEC ID N°: 272 (proteína). MF-428 representa un anticuerpo que tiene
10 una región variable de la cadena pesada correspondiente a la SEC ID N°: 316 (ADN)/SEC ID N°: 230 (proteína) y una región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 359 (ADN)/SEC ID N°: 273 (proteína). MF-C representa un anticuerpo que tiene una región variable de la cadena pesada correspondiente a la SEC ID N°: 317 (ADN)/SEC ID N°: 231 (proteína) y una
15 región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 360 (ADN)/SEC ID N°: 274 (proteína). MF-I representa un anticuerpo que tiene una región variable de la cadena pesada correspondiente a la SEC ID N°: 318 (ADN)/SEC ID N°: 232 (proteína) y una región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 361 (ADN)/SEC ID N°: 275 (proteína). MF-M
20 representa un anticuerpo que tiene una región variable de la cadena pesada correspondiente a la SEC ID N°: 319 (ADN)/SEC ID N°: 233 (proteína) y una región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 362 (ADN)/SEC ID N°: 276 (proteína). MF-P representa un anticuerpo que tiene una región variable de la cadena pesada correspondiente a la SEC ID N°: 320
25 (ADN)/SEC ID N°: 234 (proteína) y una región variable de la cadena ligera

correspondiente a la SEC ID N°: 363 (ADN)/SEC ID N°: 277 (proteína). MF-Q
representa un anticuerpo que tiene una región variable de la cadena pesada
correspondiente a la SEC ID N°: 321 (ADN)/SEC ID N°: 235 (proteína) y una
región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 364
5 (ADN)/SEC ID N°: 278 (proteína). MF-S representa un anticuerpo que tiene
una región variable de la cadena pesada correspondiente a la SEC ID N°: 322
(ADN)/SEC ID N°: 236 (proteína) y una región variable de la cadena ligera
correspondiente a la SEC ID N°: 365 (ADN)/SEC ID N°: 279 (proteína). MF-U
representa un anticuerpo que tiene una región variable de la cadena pesada
10 correspondiente a la SEC ID N°: 323 (ADN)/SEC ID N°: 237 (proteína) y una
región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 366
(ADN)/SEC ID N°: 280 (proteína). MF-V representa un anticuerpo que tiene
una región variable de la cadena pesada correspondiente a la SEC ID N°: 324
(ADN)/SEC ID N°: 238 (proteína) y una región variable de la cadena ligera
15 correspondiente a la SEC ID N°: 367 (ADN)/SEC ID N°: 281 (proteína). MF-W
representa un anticuerpo que tiene una región variable de la cadena pesada
correspondiente a la SEC ID N°: 325 (ADN)/SEC ID N°: 239 (proteína) y una
región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 368
(ADN)/SEC ID N°: 282 (proteína). MF-Y representa un anticuerpo que tiene una
20 región variable de la cadena pesada correspondiente a la SEC ID N°: 326
(ADN)/SEC ID N°: 240 (proteína) y una región variable de la cadena ligera
correspondiente a la SEC ID N°: 369 (ADN)/SEC ID N°: 283 (proteína).

En un aspecto, la invención proporciona anticuerpos que se unen a
epítomos de mesotelina, cuya secuencia de aminoácidos está representada por
25 la SEC ID N°: 370, que son distintos al epítomo de mesotelina reconocido por

Mab K1.

En otros aspectos, la invención proporciona anticuerpos que se unen a uno o más aminoácidos de los epítomos de los anticuerpos MF-J o MF-T. En ciertos aspectos, dichos anticuerpos se unen a al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco o al menos seis aminoácidos de los epítomos de los anticuerpos MF-J o MF-T. . En ciertos aspectos, los anticuerpos de la presente invención se unen a uno o más aminoácidos del epítomo reconocido por el anticuerpo MF-J. En aspectos alternativos, los anticuerpos de la presente invención se unen a uno o más aminoácidos del epítomo reconocido por el anticuerpo MF-T.

En otro aspecto, la invención proporciona anticuerpos que tienen una región de unión al antígeno que se puede unir específicamente, o que tiene afinidad elevada por ellas, a una o más regiones de la mesotelina, cuya secuencia de aminoácidos se representa por la SEC ID N°: 370. Se dice que un anticuerpo tiene una "afinidad elevada" por un antígeno si la medición de la afinidad es de al menos 100 nM (afinidad monovalente del fragmento Fab). Preferentemente, un anticuerpo o región de unión a antígeno de la invención puede ser específicamente inmunorreactivo a la mesotelina con una afinidad inferior a aproximadamente 100 nM, más preferentemente inferior a aproximadamente 60 nM, y todavía más preferentemente inferior a aproximadamente 30 nM. Otros preferidos son anticuerpos que se unen a la mesotelina con una afinidad inferior a aproximadamente 10 nM, y más preferentemente inferior a aproximadamente 3 nM. Por ejemplo, la afinidad de un anticuerpo de la invención contra la mesotelina puede ser de aproximadamente 10,0 o 0,19 nM (afinidad monovalente del fragmento Fab).

La tabla 1 proporciona un resumen de las constantes de disociación y las tasas de disociación de anticuerpos representativos de la invención, determinadas mediante resonancia de plasmón superficial (Biacore) sobre mesotelina inmovilizada directamente.

5

Tabla 1: Constantes de disociación y tasas de disociación monovalentes para mesotelina determinadas para Fabs antimesotelina mediante resonancia de plasmón superficial

Anticuerpo	K _D [M]	kd [1/s]
MF-A	1,9 x 10 ⁻⁸	7,9 X 10 ⁻²
MOR06657	9,5 x 10 ⁻¹⁰	5,5 x 10 ⁻³
MF-J	9,2 x 10 ⁻⁹	2,9 x 10 ⁻³
MOR06631	9 x 10 ⁻¹¹	1,4 X 10 ⁻⁵
MOR06669	2,4 x 10 ⁻¹⁰	8,1 X 10 ⁻⁵
MOR06643	3,6 x 10 ⁻¹⁰	2,8 X 10 ⁻⁴
MF-226	5,8 x 10 ⁻⁸	3,8 X 10 ⁻²
MOR06626	6,7 x 10 ⁻¹⁰	1,2 x 10 ⁻³
MOR06638	1,6 x 10 ⁻⁸	6,3 x 10 ⁻³

10

El formato de IgG1 se usó para la determinación de la afinidad basada en las células determinado mediante clasificación de células activada por fluorescencia (FACS) combinada con análisis Scatchard y ensayo de inmuoabsorción ligado a enzima (ELISA) con células vivas.La Tabla 2 indica

15

la fuerza de unión de anticuerpos IgG representativos sobre células CHO-A9 que expresan mesotelina.

5 **Tabla 2: Potencia de unión basada en células de anticuerpos antimesotelina determinada mediante ELISA y FACS celular con células CHO-A9 que expresan mesotelina**

Anticuerpo (IgG)	CE50	
	FACS [nM]	ELISA celular [nM]
MF-A	0,05	0,8
MF-J	0,11	3,9
MF-L	0,07	0,8
MF-T	0,27	1,5
MF-226	0,15	0,4

Generación de anticuerpos

10 Para aislar anticuerpos monoclonales humanos específicos de mesotelina y de alta afinidad se usó una biblioteca de despliegue en fagos de anticuerpos sintéticos (Knappik, A., y col., J. Mol. Biol. (2000) 296(1):57), mediante una combinación de inmunofijaciones de células enteras y de proteínas y a través del desarrollo de herramientas específicas. Estas herramientas y procedimientos incluyen una línea celular recombinante que
15 expresa mesotelina y el desarrollo de procedimientos de inmunofijación y ensayos de detección selectiva capaces de identificar anticuerpos que se unen, de forma preferencial, a la mesotelina desplegada en la superficie celular

y que presentan reactividad cruzada a la mesotelina de otras especies.

Mediante una combinación de tres enfoques no convencionales en la tecnología de despliegue en fagos (PDT) se descubrieron anticuerpos frente al marcador de superficie celular del cáncer mesotelial, mesotelina. En primer lugar se construyó una línea celular recombinante que expresa el dominio de 40 kDa unido a la membrana de mesotelina mediante transfección estable de células CHO-K1 con un plásmido que codifica la parte del extremo C anclada a GPI de la proteína (SEC ID 371) para dar la línea celular CHO-A9. En segundo lugar, con esta última línea celular recombinante y con la línea de células de cáncer escamoso NCI-H226 se realizaron selecciones de superficie celular dobles-alternantes. Se incluyó preadsorción con células CHO-K1 para evitar la selección de fragmentos Fab que se unen a epítomos de las células parentales. Se realizaron selecciones adicionales con mesotelina humana purificada recombinante y soluble (única fuente de "MF-24", "MF-25" y "MF-27") con mesotelina murina recombinante, con mesotelina desglucosilada purificada (única fuente de "MF-5" y "MF-8") y con mesotelina biotinilada en fase soluble. En tercer lugar, se desarrollaron procedimientos de detección selectiva que permitieron la detección selectiva sucesiva de los resultados de los fagos obtenidos en la inmunofijación con células NCI-H226 enteras así como con células CHO-A9. La combinación de estos procedimientos específicos permitió el aislamiento de los anticuerpos únicos "MF-J", "MF-226", "MF-A", "MF-T", "MF-1", "MF-5", "MF-8", "MF-24", "MF-25", "MF-27", "MF-73", "MF-78", "MF-84", "MF-101", "MF-230", "MF-236", "MF252", "MF-275", "MF-423", "MF-427", "MF-428", "MF-C", "MF-I", "MF-L", "MF-M", "MF-P", "MF-Q", "MF-S", "MF-U", "MF-V", "MF-W" y "MF-Y". Estos anticuerpos únicos se caracterizaron además

mediante su afinidad de unión en dos ELISAS celulares, mediante unión BIAcore a mesotelina soluble, mediante su capacidad para reconocer diferentes epítomos sobre mesotelina soluble y mediante su capacidad para la reacción cruzada con la mesotelina murina evaluado mediante FACS e inmunotransferencia, y su capacidad para internalizarse en tres diferentes ensayos basados en células. Dos de los ensayos de internalización midieron de forma cuantitativa la internalización de anticuerpos antimesotelina radiomarcados, bien en ausencia o bien en presencia de un anticuerpo secundario a la IgG humana. Este dato se usó para seleccionar cuatro anticuerpos para la maduración adicional de la afinidad.

Con el fin de obtener anticuerpos con una sólida unión invariante a diferentes formas de mesotelina expresadas en diferentes líneas celulares cancerosas, para incrementar la reactividad cruzada de las especies y para incrementar adicionalmente la afinidad y disminuir las tasas de disociación se diseñó una estrategia para la maduración de la afinidad. La maduración de la afinidad se realizó con los anticuerpos 'MF-J', 'MF-226', 'MF-L' y 'MF-A'. La maduración de la afinidad incluyó la generación de nuevos repertorios de anticuerpos mediante el intercambio de H-CDR2, LCDR3, o una combinación de las regiones H-CDR2 y L-CDR3 de los anticuerpos parentales. Se realizaron selecciones alternantes con las dos líneas celulares cancerosas que expresan mesotelina NCI-H226 y OVCAR-3, así como mesotelina humana biotinilada y purificada y murina en solución usando perlas magnéticas. Se obtuvo mayor rigurosidad mediante la reducción gradual del antígeno y la extensión del procedimiento de lavado.

La detección selectiva se realizó, primero, disminuyendo la afinidad,

determinado en perlas recubiertas con antígeno en solución, midiendo una señal electroquimioluminiscente en una estación de trabajo M-384 (BioVeris). Posteriormente, una selección resultante de aglutinantes de alta afinidad se sometió a detección selectiva con titulación de la solución al equilibrio (SET) (Haenel, C., y col., Anal. Biochem. (2005) 339(1): 182). Los mejores aglutinantes se sometieron a detección selectiva mediante el análisis de la reactividad cruzada a la mesotelina murina, así como para la unión a la mesotelina en células NCI-H226 mediante FACS. La combinación de estos procedimientos específicos permitió el aislamiento de los anticuerpos únicos 'MOR07265,, 'MOR06631', 'MOR 06635', 'MOR06669', 'MOR07111', 'MOR06640', 'MOR06642', 'MOR06643', 'MOR06626', 'MOR06638' y 'MOR06657'.

Variantes peptídicas

Los anticuerpos de la invención no se limitan a las secuencias peptídicas específicas que se proporcionan en la presente memoria descriptiva. En su lugar, la invención también abarca variantes de estos polipéptidos. Con referencia a la presente divulgación y tecnologías y referencias convencionalmente disponibles, el experto será capaz de preparar, analizar y utilizar variantes funcionales de los anticuerpos divulgados en la presente memoria descriptiva, mientras aprecia que las variantes que tienen la capacidad de unirse a la mesotelina entran dentro del alcance de la presente invención.

Una variante puede incluir, por ejemplo, un anticuerpo que tiene al menos una región determinante de la complementariedad (CRD)

(hipervariable) alterada y/o dominio/posición estructural (FR) (variable), vis-à-vis una secuencia peptídica divulgada en la presente memoria descriptiva. Para ilustrar mejor este concepto a continuación se presenta una breve descripción de la estructura del anticuerpo.

5 Un anticuerpo está compuesto por dos cadenas peptídicas, en la que cada una contiene un (cadena ligera) o tres (cadena pesada) dominios constantes y una región variable (VL, VH), la última de ellas está, en cada caso, formada por cuatro regiones FR y tres CDR intercaladas. El sitio de unión a antígeno está formado por una o más CDR, aunque las regiones FR
10 proporcionan el marco estructural de las CDR y, por tanto, desempeñan un papel importante en la unión al antígeno. Alterando uno o más residuos de aminoácidos en una región CDR o FR, el experto generará de forma rutinaria secuencias de anticuerpos mutadas o diversificadas, que se pueden someter a detección selectiva frente al antígeno, para, por ejemplo, nuevas o mejores
15 propiedades.

 Las tablas 3 (VH) y 4 (VL) delinear las regiones CDR y FR para ciertos anticuerpos de la invención y comparan aminoácidos en una posición dada entre sí y con las correspondientes secuencias consenso o "génicas maestras" (tal como se describe en la patente de EE.UU. N° 6.300.064):

Tabla 3: Secuencias de VH

		← CDR1 →	← CDR2 →
		1	50
MF-226 HC	(1)	<u>QVELVQSGAEVKKPGESLVKISCKASGYSFTTGNYYINWVRQAPCGGLEWMGI</u>	
MF-A HC	(1)	<u>QVQLVQSGAEVKKPGESSVRVKISCKASGDTSSSYFSNWVRQAPCGGLEWMGI</u>	
MF-T HC	(1)	<u>QVELVQSGAEVVKRPGESLKIISKCKSGYSFTTSYWGIVWRQAPCGGLEWMGI</u>	
MF-J HC	(1)	<u>QVELVQSGAEVKKPGESLKISKCKSGYSTINYWGIVWRMPGGGLEWMGV</u>	
MOR06640 HC	(1)	<u>QVQLVQSGAEVKKPGESLKISKCKSGYSFTINYWGIVWRMPGGGLEWMGV</u>	
Consenso	(1)	QVELVQSGAEVKKPGESLKISKCKSGYSFT YWIGWVRQAPGGGLEWMGI	
		→ CDR2 ←	CDR3 ←
		51	100
MF-226 HC	(51)	<u>IINFHGGDIKKIAQKFQGRVTIMTRITSTSTAYMELSSLRSEDTAVVYCARTWH</u>	
MF-A HC	(51)	<u>IIEIKFGGSANIAQKFQGRVTITADEISTSTAYMELSSLRSEDTAVVYCART</u>	
MF-T HC	(51)	<u>IDEGDPRIRTPSPSFQGQVTTISADKSISTAYLOWSSLKASDTAMMYCARYE</u>	
MF-J HC	(51)	<u>IMPSPDYTRYSPSFQGVTTISADKSLSTAYLOWSSLKASDTAMMYCARYE</u>	
MOR06640 HC	(51)	<u>IMPSPDYTRYSPSFQGVTTISADKSISTAYLOWSSLKASDTAMMYCARYE</u>	
Consenso	(51)	IMP DS TRYSPSFQGVTTISADKSISTAYLOWSSLKASDTAMMYCARYE	
		→ CDR3 ←	
		101	121
MF-226 HC	(101)	<u>HCTW--IFDYWGQGLVTVSS</u>	
MF-A HC	(101)	<u>S-----MDYWGQCHLVTVSS</u>	
MF-T HC	(100)	<u>QLYGITYMGWGQCHLVTVSS</u>	
MF-J HC	(101)	<u>HGMYEGLADVWGQGLVTVSS</u>	
MOR06640 HC	(101)	<u>HGMYEGLADVWGQGLVTVSS</u>	
Consenso	(101)	HG YG LD WGQGLVTVSS	

Tabla 4: Secuencias VL

CDR1

CDR2

1

50

MF-226 VL	(1)	DIVLTQ	-EP	SVSGAF	QQRV	ITSC	SESSS	NIE	-SN	YVSWYQQ	PG	APKLL	
MF-A VL	(1)	DIVLTQ	-PAS	VS	GSFPGQ	SIT	ISCT	TET	SD	VGYN	YVSWYQQ	PG	APKLM
MF-T VL	(1)	DIVLTQ	-PAS	VS	GSFPGQ	SIT	ISCT	TET	SD	IEGYN	SVSWYQQ	PG	APKLM
MF-J VL	(1)	DIVLTQ	SPATL	SL	SGE	ERAIL	SGRA	SG	SVRS	--SRL	AWYQQ	PG	QAPRL
MOR06640 VL	(1)	DIVLTQ	SPATL	SL	SGE	ERAIL	SGRA	SG	SVRS	--SRL	AWYQQ	PG	QAPRL
Consenso	(1)	DIVLTQ	PASV	SGSPG	QRIT	ISCT	GS	SS	IG	N	VSWYQQ	PG	APKLL

CDR2

CDR3

51

100

MF-226 VL	(49)	LY	INDN	QRF	SGVE	D	R	F	S	G	S	K	S	G	T	A	S	A	I	T	G	L	S	E	D	E	A	D	Y	Y	C	S	T	D	R	R	T	F	S							
MF-A VL	(50)	LY	SV	SKR	P	SGV	SN	R	F	S	G	S	K	S	G	T	A	S	I	T	G	L	S	E	D	E	A	D	Y	Y	C	S	T	D	R	R	T	F	S							
MF-T VL	(50)	LY	G	V	N	R	P	SGV	SN	R	F	S	G	S	K	S	G	T	A	S	I	T	G	L	S	E	D	E	A	D	Y	Y	C	S	T	D	R	R	T	F	S					
MF-J VL	(49)	LY	G	A	S	K	R	A	T	E	V	A	R	F	S	G	S	G	S	G	T	D	F	T	L	T	S	S	L	E	P	E	L	F	A	T	Y	Y	C	Q	Q	Y	D	F	P	P
MOR06640 VL	(49)	LY	G	A	S	K	R	A	T	E	V	A	R	F	S	G	S	G	S	G	T	D	F	T	L	T	S	S	L	E	P	E	L	F	A	T	Y	Y	C	Q	Q	Y	D	F	P	P
Consenso	(51)	IYG	SKR	P	SGV	P	R	F	S	G	S	K	S	G	T	A	S	I	T	G	L	S	E	D	E	A	D	Y	Y	C	Y	S														

CDR3

101

114

MF-226 VL	(99)	-VF	GGG	TKL	TVL	GGQ	
MF-A VL	(100)	KV	FGG	G	TKL	TVL	GGQ
MF-T VL	(100)	PV	FGG	G	TKL	TVL	GGQ
MF-J VL	(98)	-TF	G	Q	SNK	VEIKRT	
MOR06640 VL	(99)	-TF	G	Q	SNK	VEIKRT	
Consenso	(101)	VFGG	G	TKL	TVL	GGQ	

5

En ciertos aspectos, la presente invención proporciona anticuerpos

-en los que la región HCDRI se selecciona de las secuencias ID [todas las SEC ID respectivas de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 ó 30.

10 -en los que la región HCDR2 se selecciona de las secuencias ID 31, 32,
33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53,
54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65 ó 66.

-en los que la región HCDR3 se selecciona de las secuencias ID 67, 68,

64

69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 10, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97 ó 98.

-en los que la región LCDR1 se selecciona de las secuencias ID 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 5 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 102 ó 128.

-en los que la región LCDR2 se selecciona de las secuencias ID 129, 130, 131, 15.132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159 ó 155.

10 -en los que la región LCDR3 se selecciona de las secuencias ID 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196 ó 197. o combinaciones de estas regiones CDR.

15 Aspectos preferidos son anticuerpos: en los que las secuencias CDR se seleccionan a partir de la serie MF-J tal como se muestra en la tabla 7 u otras combinaciones de las regiones CDR mostradas en la tabla 7.

En ciertos aspectos, la presente invención proporciona anticuerpos

-en los que VH se selecciona de las secuencias ID 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 20 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239 ó 240,

-en los que VL se selecciona de las secuencias ID 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 25 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282 ó 283,

Como en lo que antecede, aspectos preferidos para la serie MF-J tal como se muestra en la tabla 7 u otras combinaciones de las regiones VH y VL mostradas en la tabla 7.

El experto puede usar los datos en las tablas 3, 4 y 7 para diseñar
5 variantes peptídicas que están dentro del alcance de la presente invención. Se prefiere fabricar las variantes modificando los aminoácidos dentro de una o más regiones CDR; asimismo, una variante podría tener una o más regiones estructurales alteradas. Con referencia a una comparación de los nuevos antibióticos entre sí, los residuos candidatos que se pueden modificar incluyen,
10 por ejemplo, los residuos 3 ó 45 de la variable ligera y, por ejemplo, los residuos 16 ó 43 de la región variable de las cadenas pesadas de MF-226 y MF-T, ya que éstas son posiciones de variación vis-à-vis entre sí. También se pueden producir alteraciones en las regiones estructurales. Por ejemplo, un dominio FR peptídico podría alterarse cuando exista una desviación en un
15 residuo en comparación con una secuencia de línea germinal.

Con referencia a una comparación de los anticuerpos nuevos con la correspondiente secuencia consenso o "génica maestra", que se enumeran en Knappik y col., 2000, los residuos candidatos que se pueden modificar incluyen, *por ejemplo*, residuos 29 ó 52 de la region variable de la cadena
20 ligera de MF-T en comparación con VL λ 2 y, por ejemplo, los residuos 43 ó 57 de la region variable de la cadena pesada de MF-A en comparación con VH1A (Knappik, A., y col., J. Mol. Biol. (2000) 296(1): 57). Como alternativa, el experto podría realizar el mismo análisis mediante comparación de las secuencias de aminoácidos divulgadas en la presente memoria descriptiva con
25 las secuencias conocidas de la misma clase de estos antibióticos, usando, por

ejemplo, el procedimiento descrito por Knappik, A., y col. (2000) y la patente de EE.UU. 6.300.064 concedida a Knappik y col.

Además, se pueden obtener variantes usando un anticuerpo como punto de partida para optimización mediante diversificación de uno o más residuos de aminoácidos en el anticuerpo, preferentemente residuos de aminoácidos en una o más CDR, y mediante detección selectiva de la recolección resultante de variantes de anticuerpos para variantes con propiedades mejoradas. Particularmente preferida es la diversificación de uno o más residuos de aminoácidos en la CDR-3 de VL, CDR-3 de VH, CDR-1 de VL y/o CDR-2 de VH. La diversificación se puede realizar mediante la síntesis de una colección de moléculas de ADN usando tecnología de mutagénesis de trinucleótidos (TRIM) (Virnekäs, B, Ge, L., Plückthun, A., Schneider, K.C., Wellnhöfer, G. y Moroney S.E. (1994) Trinucleótido-fosforamiditos: Reactivos ideales para la síntesis de oligonucleótidos mixtos para la mutagénesis aleatoria. Nucl. Acids Res. 22, 5600.).

Variantes conservadoras de aminoácidos

Se pueden fabricar variantes polipeptídicas que conserven la estructura molecular global de una secuencia peptídica del anticuerpo descrita en la presente memoria descriptiva. Dadas las propiedades de los aminoácidos individuales, el experto reconocerá algunas sustituciones racionales. Se pueden realizar sustituciones de aminoácidos, es decir "sustituciones conservadoras", por ejemplo sobre la base de la similitud en la polaridad, la carga, la solubilidad, la hidrofobicidad, la hidrofiliidad y/o la naturaleza antipática de los residuos implicados.

Por ejemplo, (a) aminoácidos no polares (hidrófobos) incluyen alanina, leucina, isoleucina, valina, prolina, fenilalanina, triptófano y metionina; (b) aminoácidos polares neutros incluyen glicina, serina, treonina, cisteína, tirosina, asparagina y glutamina; (c) aminoácidos con carga positiva (básicos) incluyen arginina, lisina e histidina; y (d) aminoácidos con carga negativa (ácidos) incluyen ácido aspártico y ácido glutámico. Normalmente, las sustituciones se pueden realizar dentro de los grupos (a)-(d). Además, la glicina y la prolina pueden sustituirse una por otra sobre la base de su capacidad para alterar las α -hélices. De igual forma, ciertos aminoácidos, tales como alanina, cisteína, leucina, metionina, ácido glutámico, glutamina, histidina y lisina, se encuentran con mayor frecuencia en α -hélice, mientras que valina, isoleucina, fenilalanina, tirosina, triptófano y treonina se encuentran con más frecuencia plegados en láminas β . Glicina, serina, ácido aspártico, asparagina y prolina normalmente se encuentran en giros. Algunas sustituciones preferidas pueden encontrarse entre los grupos siguientes: (i) S y T; (ii) P y G; y (iii) A, V, L e I. Dado el código genético y las técnicas de AND recombinante y sintético, el científico experto puede fabricar fácilmente AND que codifica las variantes de aminoácidos conservadoras. En un ejemplo concreto, la posición de aminoácido 3 en la SEC ID N° 199-205, 207-211 ó 213-240 se puede cambiar de una Q a una E.

Como se usa en la presente memoria descriptiva, "identidad de secuencia" entre dos secuencias polipeptídicas indica el porcentaje de aminoácidos que son idénticos entre las secuencias. "Homología de secuencia" indica el porcentaje de aminoácidos que son idénticos o que representan sustituciones conservadoras de aminoácidos. Las secuencias polipeptídicas

preferidas de la invención tienen una identidad de secuencia en las regiones CDR de al menos 60 %, más preferentemente de al menos 70 % u 80 %, todavía más preferentemente de al menos 90 % y más preferentemente al menos 95 %. Anticuerpos preferidos también tienen una homología de
5 secuencia en las regiones CDR de al menos 80 %, más preferentemente 90 % y más preferentemente 95 %.

Moléculas de ADN de la invención

La presente invención también se refiere a moléculas de ADN que
10 codifican un anticuerpo de la invención. Estas secuencias incluyen, entre otras, las moléculas de ADN establecidas en las SEC ID 284-369.

Las moléculas de ADN de la invención no están limitadas a las secuencias divulgadas en la presente memoria descriptiva, pero también incluyen variantes de las mismas. Variantes de ADN dentro de la invención
15 pueden describirse por referencia a sus propiedades físicas en hibridación. El experto reconocerá que se puede usar ADN para identificar su complementaria y, dado que el ADN es bicatenario, su equivalente u homólogo, usando técnicas de hibridación de ácido nucleico. También se reconocerá que la hibridación se puede producir con una complementariedad inferior al 100 %.
20 No obstante, dada una adecuada elección de condiciones, las técnicas de hibridación se pueden usar para diferenciar entre secuencias de ADN basadas en su relación estructural con una sonda concreta. Para obtener guías sobre estas condiciones véase Sambrook y col., 1989 (Sambrook, J., Fritsch, E. F. y Maniatis, T. (1989) Molecular Cloning: A laboratory manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, USA) y Ausubel y col., 1995 (Ausubel,
25

F. M., Brent, R, Kingston, R E., Moore, D. D., Sedman, J. G., Smith, J. A., & Struhl, K. eds. (1995). Current Protocols in Molecular Biology. New York: John Wiley and Sons).

La similitud estructura entre dos secuencias polinucleotídicas se pueden
5 expresar como una función de la "rigurosidad" de las condiciones en las que
las dos secuencias hibridarán entre sí. Como se usa en la presente memoria
descriptiva, el término "rigurosidad" se refiere a la medida en la cual las
condiciones no favorecen la hibridación. Las condiciones rigurosas son
10 fuertemente desfavorables para la hibridación y sólo las moléculas más
estructuralmente relacionadas hibridarán entre sí en dichas condiciones. Por el
contrario, las condiciones no rigurosas favorecen la hibridación de moléculas
que muestran un menor grado de relación estructural. Por tanto, la rigurosidad
de la hibridación se correlaciona directamente con las relaciones estructurales
de dos secuencias de ácido nucleico. Las siguientes relaciones son útiles en la
15 correlación de la hibridación y la relación (en las que T_f es la temperatura de
fusión de un dúplex de ácido nucleico):

- a. $T_f = 69,3 + 0,41 (G+C)\%$
- b. La T_f de un AND dúplex disminuir en 1 °C con cada incremento
20 del 1 % en el número de pares de bases apareados
incorrectamente.
- c. $(T_f)_{\mu 2} - (T_f)_{\mu 1} = 18,5 \log_{10} \mu 2 / \mu 1$
en la que $\mu 1$ y $\mu 2$ son las fuerzas iónicas de dos soluciones.

25 La rigurosidad de la hibridación es una función de muchos factores,

incluidos la concentración de ADN global, la fuerza iónica, la temperatura, el tamaño de la sonda y la presencia de agentes que rompen los puentes de hidrógeno. Los factores que estimulan la hibridación incluyen concentraciones elevadas de ADN, fuerzas iónicas altas, temperaturas bajas, mayor tamaño de la sonda y la ausencia de agentes que rompen los puentes de hidrógeno. Normalmente, la hibridación se realiza en dos fases: la fase de "unión" y la fase de "lavado".

En primer lugar, en la fase de unión, la sonda se une a la diana en condiciones que favorecen la hibridación. Normalmente, la rigurosidad se controla en esta etapa alterando la temperatura. Para esta elevada rigurosidad, la temperatura normalmente está entre 65 °C y 70 °C, a menos que se usen sondas oligonucleotídicas cortas (< 20 nt). Una solución de hibridación representativa comprende 6X SSC, 0,5 % SDS, 5X solución de Denhardt y 100 µg de AND transportador inespecífico. Véase Ausubel *E.*, sección 2.9, suplemento 27 (1994). Por supuesto, se conocen muchas condiciones tampón diferentes, aunque funcionalmente equivalentes. Cuando el grado de relación es menor se puede escoger una temperatura menor. Las temperaturas de unión de baja rigurosidad están entre aproximadamente 25 °C y 40 °C. La rigurosidad media está entre al menos aproximadamente 40 °C a menos de aproximadamente 65 °C. La rigurosidad alta es de, al menos, aproximadamente 65 °C.

En segundo lugar, el exceso de sonda se elimina mediante lavado. Es en esta fase en la que se suelen aplicar las condiciones más rigurosas. Por tanto, es esta etapa "de lavado" la más importante para determinar la relación mediante hibridación. Normalmente, las soluciones de lavado contienen

concentraciones menores de sales. Un ejemplo de solución de rigurosidad media contiene 2X SSC y 0,1 % SDS. Una solución de lavado de alta rigurosidad contiene el equivalente (en fuerza iónica) de menos de aproximadamente 0,2X SSC, con una solución rigurosa preferida que contiene aproximadamente 0,1 X SSC. Las temperaturas asociadas con varias rigurosidades son las mismas que las comentadas en lo que antecede para la "unión". Asimismo, la solución de lavado normalmente se sustituye una serie de veces durante el lavado. Por ejemplo, las condiciones típicas de lavado de alta rigurosidad comprenden lavar dos veces durante 30 minutos a 55 °C y tres veces durante 15 minutos a 60 °C.

En consecuencia, la presente invención incluye moléculas de ácido nucleico que hibridan con las moléculas establecidas en las SEC ID 284-369 en condiciones de unión y de lavado de alta rigurosidad, en las que dichas moléculas de ácido nucleico codifican un anticuerpo o un fragmento funcional del mismo que tiene propiedades tales como las que se describen en la presente memoria descriptiva. Moléculas preferidas (desde una perspectiva del ARNm) son aquellas que tienen al menos un 75 % u 80 % (preferentemente al menos 85 %, más preferentemente al menos 90 % y más preferentemente al menos 95 %) de homología o identidad de secuencia con una de las moléculas de ADN descritas en la presente memoria descriptiva. En un ejemplo concreto de una variante de la invención, la posición 7 del ácido nucleico en las SEC ID N° 285-291, 293-297 ó 299-326 se puede sustituir de una C a una G, de modo que se cambia el codón de CAA a GAA.

Variantes funcionalmente equivalentes

Otra clase más de variantes de ADN dentro del alcance de la invención puede describirse con referencia al producto que codifican. Estos genes funcionalmente equivalentes se caracterizan por el hecho de que codifican las mismas secuencias peptídicas que se encuentran en las SEC ID 248-369 debido a la degeneración del código genético.

Se ha reconocido que las variantes de las moléculas de ADN que se proporcionan en la presente memoria descriptiva se pueden fabricar de varias formas diferentes. Por ejemplo, se pueden fabricar como ADN completamente sintéticos. Los procedimientos de sintetizar de forma eficiente oligonucleótidos en el intervalo de 20 a aproximadamente 150 nucleótidos están ampliamente disponibles. Véase Ausubel y col., sección 2.11, suplemento 21 (1993). Los oligonucleótidos solapantes se pueden sintetizar y ensamblar de un modo comunicado por primera vez por Khorana y col., J. Mol. Biol. 72:209-217 (1971); véase también Ausubel y col., *ant.*, Sección 8.2. Preferentemente, los ADN sintéticos se diseñan con sitios de restricción convenientes sometidos a ingeniería en los extremos 5' y 3' del gen para facilitar la clonación en un vector adecuado.

Como se ha indicado, un procedimiento de generar variantes es comenzar con uno de los ADN divulgados en la presente memoria descriptiva y, después, realizar mutagénesis dirigida por sitio. Véase Ausubel y col., *ant.*, sección 8, suplemento 37 (1997). En un procedimiento típico, un ADN diana se clona en un vehículo bacteriófago de ADN monocatenario. El ADN monocatenario se aísla e hibrida con un oligonucleótido que contiene la(s) alteraciones nucleotídicas deseadas. Se sintetiza la hebra complementaria y el

fago de doble cadena se introduce en un huésped. Alguna de la progenie resultante contendrá el mutante deseado, que se puede confirmar usando secuenciación de ADN. Además, están disponibles varios procedimientos que incrementan la probabilidad de que el fago progenia sea el mutante deseado.

- 5 Estos procedimientos son bien conocidos para los expertos en el campo y hay comercialmente disponibles kit para generar dichos mutantes.

Constructos y expresión de ADN recombinante

La presente invención además proporciona constructos de ADN
10 recombinante que comprenden una o más de las secuencias nucleotídicas de la presente invención. Los constructos recombinantes de la presente invención se usan en relación con un vector, tal como un plásmido, fagemido, fago o vector vírico, en el que se inserta una molécula de ADN que codifica un anticuerpo del ADN de la invención.

- 15 El gen codificado puede producirse mediante técnicas descritas en Sambrook y col., 1989, y Ausubel y col., 1989. Como alternativa, las secuencias de ADN pueden sintetizarse químicamente usando, por ejemplo, sintetizadores. Véase, por ejemplo, las técnicas descritas en OLIGONUCLEOTIDE SYNTHESIS (1984, Gait, ed., IRL Press, Oxford), que se
20 incorpora por referencia en la presente memoria descriptiva en su totalidad. Los constructos recombinantes de la invención están compuestos con vectores de expresión que son capaces de expresar el ARN y/o productos proteicos del(los) ADN codificado(s). El vector puede además comprender secuencias reguladoras, incluido un promotor ligado operablemente al marco de lectura
25 abierto (ORF). El vector puede además comprender una secuencia marcador

seleccionable. Es posible que también se requieran señales específicas de iniciación y secretoras bacterianas para una traducción eficiente de las secuencias de codificación génica diana insertadas.

La presente invención proporciona además células huésped que
5 contienen al menos uno de los ADN de la presente invención. La célula huésped puede ser prácticamente cualquier célula para la que estén disponibles vectores de expresión. Por ejemplo, puede ser una célula huésped eucariota superior, tal como una célula de mamífero, una célula huésped eucariota inferior, tal como una célula de levadura, y puede ser una célula
10 procariota, tal como una célula bacteriana. La introducción del constructo recombinante en la célula huésped puede efectuarse mediante transfección de fosfato de calcio, DEAE, transfección mediada por dextrano, electroporación o infección con fagos.

15 **Expresión bacteriana**

Se construyen vectores de expresión útiles para uso bacteriano mediante la inserción de una secuencia de ADN estructural que codifica una proteína deseada junto con señales adecuadas de iniciación y terminación de la traducción en fase de lectura operable con un promotor funcional. El vector
20 comprenderá uno o más marcadores fenotípicos seleccionables y un origen de replicación para garantizar el mantenimiento del vector y, si se desea, para proporcionar la amplificación dentro del huésped. Entre los huéspedes procariotas adecuados se incluyen *E. coli*, *Bacillus subtilis*, *Salmonella typhimurium* y varias especies de los géneros *Pseudomonas*, *Streptomyces*, y
25 *Staphylococcus*.

Los vectores bacterianos pueden ser por ejemplo, vectores basados en bacteriófagos, plásmidos o fagemidos. Estos vectores pueden contener un marcador seleccionable y un origen de replicación bacteriano derivado de plásmidos comercialmente disponibles que normalmente contienen elementos del bien conocidos vector de clonación pBR322 (ATCC 37017). Tras la transformación de una cepa huésped adecuada y el crecimiento de la cepa huésped hasta una densidad celular adecuada, el promotor seleccionados de desreprime/induce mediante medios adecuados (p. ej., cambio de temperatura o inducción química) y las células se cultiva durante un periodo adicional. Normalmente las células se recogen mediante centrifugación, se rompen por medios físicos o químicos y el extracto bruto resultante se conserva para su posterior purificación.

En los sistemas bacterianos, de forma ventajosa se pueden seleccionar numerosos vectores de expresión en función del uso previsto para la proteína que se exprese. Por ejemplo, cuando se ha de producir una gran cantidad de dicha proteína, para la generación de anticuerpos o para la detección selectiva en bibliotecas peptídicas, pueden ser deseables, por ejemplo, vectores que dirijan la expresión de niveles elevados de productos proteicos de fusión que se purifiquen fácilmente.

20

Procedimientos terapéuticos

Los procedimientos terapéuticos implican administrar a un sujeto que necesite tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo contemplado por la invención. En el presente documento, una cantidad "terapéuticamente eficaz" se define como la cantidad de un anticuerpo que es

25

suficiente cantidad para eliminar las células positivas a mesotelina en un área tratada de un sujeto, bien en forma de monodosis o de acuerdo con un régimen de múltiples dosis, solo o en combinación con otros agentes, lo que produce el alivio de una afección adversa, y que, además, dicha cantidad es
5 toxicológicamente tolerable. El sujeto puede ser un animal humano o no humano (*p. ej.*, conejo, rata, ratón, mono u otro primate de orden menor).

Un anticuerpo de la invención podría administrarse de forma conjunta con medicamentos conocidos y, en algunos casos, el anticuerpo podría estar modificado. Por ejemplo, un anticuerpo podría estar conjugado con una
10 inmunotoxina o radioisótopo para potencialmente aumentar adicionalmente la eficacia.

Los anticuerpos de la invención se pueden usar como herramienta terapéutica o diagnóstica en diversas situaciones en las que de forma indeseada se expresa o se encuentra mesotelina. Los trastornos y afecciones
15 particularmente adecuados para tratamiento con un anticuerpo de las invenciones son cáncer pancreático, cáncer de ovarios, mesotelioma y cáncer de pulmón.

Para tratar cualquiera de los trastornos anteriores, las composiciones farmacéuticas para usar de acuerdo con la presente invención se pueden
20 formular de un modo convencional usando uno o más soportes o excipientes fisiológicamente aceptables. Un anticuerpo de la invención se puede administrar por cualquier medio adecuado, que puede variar en función del tipo de trastorno que se esté tratando. Las posibles vías de administración incluyen las vías parenteral (*p. ej.*, intramuscular, intravenosa, intraarterial,
25 intraperitoneal, o subcutánea), intrapulmonar e intranasal, y, si se desea para

Tratamiento inmunosupresor local, administración intralesional. Además, un anticuerpo de la invención podría administrarse mediante infusión en pulsos con, *por ejemplo*, dosis decrecientes del anticuerpo. Preferentemente, la dosis se administra mediante inyecciones, más preferentemente inyecciones intravenosas o subcutáneas, dependiendo en parte de si la administración es breve o crónica. La cantidad que se va a administrar dependerá de diversos factores, tales como los síntomas clínicos, el peso del individuo, si se administran otros fármacos o no. El experto en la técnica reconocerá que la vía de administración variará dependiendo del trastorno o afección que se vaya a tratar.

La determinación de una cantidad terapéuticamente eficaz del nuevo polipéptido, de acuerdo con esta invención, dependerá en gran medida de las características concretos del paciente, la vía de administración y la naturaleza del trastorno que se esté tratando. Guías generales se pueden encontrar en, *por ejemplo*, las publicaciones de la Conferencia Internacional sobre Armonización y en REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, capítulos 27 y 28, pág. 484-528 (18th ed., Alfonso R. Gennaro, Ed., Easton, Pa.: Mack Pub. Co., 1990). Más específicamente, la determinación de una cantidad terapéuticamente eficaz dependerá de factores tales como toxicidad y eficacia del medicamento. La toxicidad se puede determinar usando procedimientos bien conocidos en la técnica y encontrados en las referencias anteriores. La eficacia se puede determinar utilizando las mismas guías junto con los procedimientos descritos más adelante en los ejemplos.

Procedimientos diagnósticos

Los anticuerpos frente a la mesotelina se pueden usar para detectar la presencia de tumores que expresan mesotelina. La presencia de células que contienen mesotelina dentro de varias muestras biológicas, incluidas suero, próstata y otras muestras de biopsia tisular, puede detectarse con anticuerpos frente a mesotelinal. Además, los anticuerpos frente a mesotelina se pueden usar en varias metodologías de imagen, tales como inmunoescintigrafía con un anticuerpo conjugado con sup.99mTc (u otro isótopo). Por ejemplo, un protocolo de imagen similar al recientemente descrito usando anticuerpos anti-PSMA conjugados con a.sup111In se puede usar para detectar carcinomas pancreáticos u ováricos (Sodee y col., Clin. Nuc. Med. 21: 759-766, 1997). Otro procedimiento de detección que se puede usar es la tomografía de emisión de positrones (véase Herzog y col., J. Nucl. Med. 34:2222-2226, 1993).

Composiciones y administración farmacéuticas

La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que pueden comprender anticuerpos frente a mesotelina, solos o en combinación con al menos otro agente, tal como un compuesto estabilizante, que puede administrarse en cualquier soporte farmacéutico estéril biocompatible, incluidos, entre otros, solución salina, solución salina tamponada, dextrosa y agua. Cualquiera de estas moléculas se puede administrar a un paciente en monoterapia o en combinación con otros agentes, fármacos u hormonas, en composiciones farmacéuticas en las que se mezcla con excipiente(s) o soportes farmacéuticamente aceptable. En una forma de realización de la presente invención, el soporte farmacéuticamente aceptable

es farmacéuticamente inerte.

La presente invención también se refiere a la administración de composiciones farmacéuticas. Dicha administración se consigue por vía oral o parenteral. Entre los procedimientos de administración parenteral se incluye la administración tópica, intraarterial (directamente en el tumor), intramuscular, subcutánea, intramedular, intratecal, intraventricular, intravenosa, intraperitoneal o intranasal. Además de los ingredientes activos, estas composiciones farmacéuticas pueden contener vehículos farmacéuticamente aceptables que comprenden excipientes y sustancias auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que pueden usarse farmacéuticamente. Otros detalles sobre las técnicas de formulación y administración se pueden encontrar en la última edición de Remington's Pharmaceutical Sciences (Ed. Maack Publishing Co, Easton, Pa.).

Composiciones farmacéuticas para administración oral se pueden formular usando soportes farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica con posologías adecuadas para la administración oral. Dichos soportes permite formular las composiciones farmacéuticas en forma de comprimidos, píldoras, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, suspensiones espesas, suspensiones y similares, para ingestión por el paciente.

Las preparaciones farmacéuticas para uso oral se pueden obtener mediante combinación de compuestos activos con excipientes sólidos, opcionalmente moliendo una mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos, tras añadir las sustancias auxiliares adecuadas, si se desea, para obtener núcleos de comprimidos o grageas. Excipientes adecuados son cargas de hidratos de carbono o de proteínas, tales como azúcares, incluidos lactosa,

sacarosa, manitol o sorbitol; almidón de maíz, trigo, arroz, patata u otras plantas; celulosa tal como metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o carboximetilcelulosa sódica; y gomas, incluidas arábica y de tragacanto; y proteínas tales como gelatina y colágeno. Si se desea, se pueden añadir
5 agentes disgregantes o solubilizantes, tales como la polivinilpirrolidona reticulada, agar, ácido alginico o una sal de los mismos, tal como alginato de sodio.

Los núcleos de grageas se proporcionan con recubrimientos adecuados, tales como soluciones de azúcar concentrado, que también pueden contener
10 goma arábica, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes. Se pueden añadir colorantes o pigmentos a los recubrimientos de comprimidos o grageas para la identificación de productos o para caracterizar la cantidad de compuesto activo, es decir dosificación.

15 Las preparaciones farmacéuticas que se pueden usar por vía oral incluyen cápsulas de fácil deglución fabricadas de gelatina, así como cápsulas blandas selladas fabricadas de gelatina y un revestimiento tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas de fácil deglución pueden contener ingredientes activos mezclados con una carga o aglutinantes tales como lactosa o almidones,
20 lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En las cápsulas blandas, los compuestos activos se pueden disolver o suspender en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicol líquido con o sin estabilizantes.

Las formulaciones farmacéuticas para administración parenteral
25 incluyen soluciones acuosas de compuestos activos. Para inyección, las

composiciones farmacéuticas de la invención se pueden formular en soluciones acuosas, preferentemente en tampones fisiológicamente compatibles, tales como solución de Hank, solución de Ringer o solución salina tamponada fisiológicamente. Las suspensiones acuosas para inyección
5 pueden contener sustancias que incrementan la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetilcelulosa sódica, sorbitol o dextrano. Adicionalmente se pueden preparar suspensiones de los compuestos activos como suspensiones oleosas para inyección adecuadas. Disolventes o vehículos lipófilos adecuados incluyen aceites grasos, tales como aceite de sésamo, o ésteres sintéticos de
10 ácido graso, tal como oleato de etilo o triglicéridos, o liposomas. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizantes o agentes adecuados que incrementan la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de soluciones altamente concentradas.

Para la administración tópica o nasal, en la formulación se usan
15 penetrantes adecuados para atravesar la barrera concreta. Por lo general, dichos penetrantes son conocidos en la técnica.

Kits

La invención además se refiere a paquetes y kit farmacéuticos que
20 comprenden uno o más contenedores cargados con uno o más de los ingredientes de las composiciones de la invención mencionadas en lo que antecede. Asociados con dichos contenedores puede ser recomendada en la forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos o productos biológicos, lo que refleja la
25 aprobación de la agencia de la fabricación, uso o venta del producto para

62

administración en seres humanos.

En otra forma de realización, los kits pueden contener secuencias de ADN que codifican los anticuerpos de la invención. Preferentemente, las secuencias de ADN que codifican estos anticuerpos se proporcionan en un plásmido adecuado para la transfección y expresión en una célula huésped. El plásmido puede contener un promotor (a menudo un promotor inducible) para regular la expresión del ADN en la célula huésped. El plásmido puede también contener sitios de restricción adecuados para facilitar la inserción de otras secuencias de ADN en el plásmido para producir diversos anticuerpos. Los plásmidos pueden también contener otros numerosos elementos para facilitar la clonación y la expresión de las proteínas codificadas. Dichos elementos son bien conocidos para el experto en la técnica e incluyen, por ejemplo, marcadores seleccionables, codones de iniciación, codones de terminación y similares.

Fabricación y almacenamiento.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden fabricarse de un modo conocido en la técnica, por ejemplo por medio de procedimientos convencionales mezclado, disolución, granulación, formación de grageas, trituración, emulsificación, encapsulación, atrapamiento o liofilización.

La composición farmacéutica puede proporcionarse en forma de una sal y se puede formar con ácidos, incluidos, entre otros, ácido clorhídrico, sulfúrico, acético, láctico, tartárico, málico, succínico etc. Las sales tienden a ser más solubles en disolventes acuosos u otros protónicos que son las

correspondientes formas de base libre. En otros casos, la preparación preferida puede ser un polvo liofilizado en histidina 1 mM-50 mM, sacarosa 0,1 %-2 %, manitol 2 %-7 % a un intervalo de pH de 4,5 a 5,5 que se combina con tampón antes de usar.

5 Después de que se han preparado las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención en un soporte pueden introducirse en un contenedor adecuado y etiquetarse para el tratamiento de una afección para la que están indicadas. Para la administración de anticuerpos frente a mesotelina, dicho etiquetado incluiría cantidad, frecuencia y procedimiento de
10 administración.

Dosis terapéuticamente eficaz

Composiciones farmacéuticas adecuadas para usar en la presente invención incluyen composiciones en las que los ingredientes activos están
15 contenidos en una cantidad eficaz para alcanzar el propósito previsto, es decir el tratamiento de un estado de enfermedad concreto que se caracteriza por la expresión de mesotelina. La determinación de una dosis eficaz entra bien en de la capacidad de los expertos en la técnica.

Para cualquier compuesto, la dosis terapéuticamente eficaz se puede
20 estimar inicialmente bien en ensayos de cultivo celular, por ejemplo células neoplásicas, o en modelos animales, normalmente ratones, conejos, perros o cerdos. El modelo animal también se usa para alcanzar un intervalo de concentración deseado y vía de administración. Tal información se puede usar después para determinar dosis útiles y vías de administración en seres
25 humanos.

Una dosis terapéuticamente eficaz se refiere a la cantidad de proteína o sus anticuerpos, antagonistas o inhibidores que mejoran los síntomas o la afección. La eficacia terapéutica y la toxicidad de dichos compuestos se pueden determinar mediante procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos celulares o animales experimentales, por ejemplo la DE_{50} (la dosis terapéuticamente eficaz en el 50 % de la población) y la DL_{50} (la dosis letal para el 50 % de la población). La proporción de la dosis entre los efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico y puede expresarse en forma del cociente DE_{50}/DE_{50} . Se prefieren las composiciones farmacéuticas que exhiben índices terapéuticos grandes. Los datos obtenidos de los ensayos de cultivos celulares y estudios animales se usan en la formulación de un intervalo de dosificación para uso humano. La dosificación de dichos compuestos reside, preferentemente, dentro de un intervalo de concentraciones circulantes que incluyen la DE_{50} con poca o ninguna toxicidad. La dosificación varía dentro de este intervalo dependiendo de la forma de dosificación empleada, la sensibilidad del paciente y la vía de administración.

El médico individual escoge la dosificación exacta según el paciente que va a tratar. La dosificación y la administración se ajustan para proporcionar niveles suficientes del resto activo o para mantener el efecto deseado. Entre los factores adicionales que se pueden tener en cuenta se incluyen la gravedad de la enfermedad, por ejemplo el tamaño y la localización del tamaño; la edad, el peso y el sexo del paciente, la dieta, la hora y la frecuencia de administración, la(s) combinaciones de fármacos, las sensibilidades de la reacción y la tolerancia/respuesta al tratamiento. Las composiciones farmacéuticas de acción prolongada podrían administrar cada 3 a 4 días, cada

semana o una vez cada dos semanas dependiendo de la semivida y el índice de aclaramiento de la formulación concreta.

Las cantidades de dosificación normales varían de 0,1 a 100.000 microgramos, hasta una dosis total de aproximadamente 1 g, en función de la vía de administración. En la literatura se proporcionan guías en cuanto a dosificaciones y procedimientos de liberación. Véase la patente de EE.UU. nº 4.657.760; 5.206.344; o 5.225.212. Los expertos en la técnica emplearán diferentes formulaciones para polinucleótidos que para proteínas o sus inhibidores. De forma similar, la liberación de polinucleótidos o polipéptidos será específica de células, afecciones, localización etc. concretas. Actividades específicas preferidas para un anticuerpo radiomarcado pueden variar de 0,1 a 10 mCi/mg de proteína (Riva y col., Clin. Cancer Res. 5:3275s-3280s, 1999; Wong y col., Clin. Cancer Res. 6:3855-3863,2000; Wagner y col., J. Nuclear Med. 43:267-272,2002).

La presente invención se describe adicionalmente mediante los ejemplos siguientes. Los ejemplos se proporcionan únicamente para ilustrar la invención por referencia a formas de realización específicas. Estos ejemplos, aunque ilustra ciertos aspectos específicos de la invención, no retratar las limitaciones o circunscribir el alcance de de la invención divulgada.

Todos los ejemplos se llevaron a cabo usando técnicas estándar, que son bien conocidas y de rutina para el experto en la técnica, a menos que se describa con detalle de otro modo. Las técnicas de biología molecular habituales de los ejemplos siguientes se pueden llevar a cabo tal como se describe en los manuales estándar de laboratorio, tales como Sambrook y col., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2nd Ed.; Cold Spring Harbor

Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., 1989.

EJEMPLOS

EJEMPLO 1: Generación de anticuerpos a partir de bibliotecas HuCAL

5 Para la generación de anticuerpos terapéuticos contra mesotelina se realizaron selecciones con la biblioteca de despliegue en fagos MorphoSys HuCAL GOLD. HuCAL GOLD® es una biblioteca de Fab basada en el concepto HuCAL® (Knappik, A., y col., J. Mol. Biol. (2000) 296(1): 57; Krebs, B., y col., J. Immunol. Methods. (2001) 254(1-2): 67) en el que están diversificadas las
10 seis CDR y que emplea la tecnología CysDisplay™ para vincular fragmentos Fab con la superficie del fago (Löhning, 2001; documento WO 01/05950).

A. Rescate en fagemido, amplificación en fago y purificación

La biblioteca de fagemidos HuCAL GOLD® se amplificó en 2 x medio TY
15 que contiene 34 µg/ml de cloranfenicol y 1 % de glucosa (2 x TY-CG). Después de la infección con fagos colaboradores (VCSM13) a una DO600 de 0,5 (30 minutos a 37 °C sin agitación; 30 minutos a 37 °C con agitación a 250 rpm), las células se centrifugaron (4120 g; 5 minutos-, 4 °C), se resuspendieron en 2 x TY / 34 µg/ml de cloranfenicol/50 µg/ml de kanamicina y se cultivaron durante
20 la noche a 22 °C. Los fagos precipitaron con PEG en el sobrenadante, se resuspendieron en PBS/20 % de glicerol y se almacenaron a -80 °C. La amplificación de los fagos entre dos ciclos de inmunofijación se realizó del siguiente modo: las células TG1 de fase semilog se infectaron con los fagos eluidos y se sembraron en placas de agar LB suplementado con 1 % de
25 glucosa y 34 µg/ml de cloranfenicol (LB-CG). Después de incubar durante la

noche a 30 °C, se rasparon las colonias, se ajustó a una DO600 de 0,5 y se añadieron fagos colaboradores tal como se ha descrito en lo que antecede.

B. Inmunofijación con HuCAL GOLD®

Para las selecciones HuCAL GOLD® los anticuerpos-fagos se dividieron en tres grupos correspondientes a diferentes genes maestros de VH (grupo 1: VH1/5λκ, grupo 2: VH3 λκ, grupo 3: VH2/4/6 λκ). Estos grupos se pre-absorbieron individualmente en células CHO-K1 negativas para mesotelina para la eliminación de los fagos con anticuerpos irrelevantes y después se sometieron a 3 ciclos alternantes de inmunofijación con células enteras en CHO-A9 que expresan mesotelina y células NCI-H226, seguido por elución por pH. Por último, los restantes fagos con anticuerpos se usaron para infectar las células TG1 de *E. coli*. Tras la centrifugación, el sedimento bacteriano se resuspendió en medio 2 x TY, se sembró en placas de agar y se incubó durante la noche a 30 °C. Los clones seleccionados se rasparon de las placas y los fagos se rescataron y amplificaron. El segundo y el tercer ciclo de selecciones se realizaron como el inicial.

Los insertos que codifican Fab de los fagos HuCAL GOLD® seleccionados se subclonaron en el vector de expresión pMORF®x9 Fab FS (Rauchenberger, R., y col., J. Biol. Chem. (2003) 278(40): 38194) para facilitar la expresión rápida de Fab soluble. El ADN de los clones seleccionados se digirió con XbaI y EcoRI, cortando de este modo el inserto que codifica Fab (ompA-VLCL y phoA-Fd) y se clonó en el vector cortado con XbaI/EcoRI pMORF®x9_Fab_FS. Las Fab expresadas en este vector portan dos marcas en el extremo C (FLAG™ y Strep-tag® II) para detección y purificación.

**C. Maduración de la afinidad. Maduración de la afinidad de Fab
seleccionadas mediante intercambio escalonado de casetes de CDR**

Para incrementar la afinidad y la actividad biológica de seleccionados fragmentos de anticuerpos (MF-L, MF-A, MF-J, MF-T y MF-226), las regiones
5 L-CDR3 y H-CDR2 se optimizaron en paralelo mediante mutagénesis con
casete usando mutagénesis dirigida por trinucleótido Vimekäs y col., Nucleic
Acids Res. 22(25): 5600-7), mientras se mantenían constantes las regiones
estructurales (documento WO2006122797). Para la selección de fragmentos
Fab de alta afinidad expresados en los fagos se realizaron inmunofijaciones
10 bien con mesotelina recombinante biotinilada purificada (mesotelina humana o
murina) o directamente en líneas celulares que expresan mesotelina (NCI-
H226 u OVCAR-3). Combinaciones de estas diferentes estrategias de
inmunofijación también se aplicaron en los tres ciclos de inmunofijación que se
realizaron.

15

EJEMPLO 2: Agrupación de epítomos

Se realizaron experimentos de agrupación de epítomos usando Biacore
mediante monitorización de la unión simultánea de pares de anticuerpos anti-
mesotelina con mesotelina inmovilizada. En pocas palabras, el primer
20 anticuerpo se inmovilizó covalentemente en el chip sensor a través de
acoplamiento con amina primaria usando -hidroxisuccinamida (NHC) y N-etil-
N'-dimetilaminopropil carbodiimida (EDC). A continuación, los sitios de unión
sobre la superficie no ocupados se bloquearon con etanolamida. La mesotelina
soluble se capturó sobre la superficie a través del anticuerpo inmovilizado, por
25 tanto, el epítomo del anticuerpo de captura queda bloqueado para todas las

moléculas de mesotelina unidas. Inmediatamente se pasó un segundo anticuerpo sobre la superficie para su unión con la mesotelina inmovilizada. Dos anticuerpos que reconocen el mismo epítipo, o epítopos solapantes, no se pueden unir a la mesotelina, mientras que los anticuerpos con distintos epítopos sí se pueden unir. La superficie del anticuerpo se regeneró con glicina, pH 2,8, para eliminar las proteínas unidas y, después, se repitió el proceso con otros anticuerpos. Se analizaron todas las combinaciones de siete anticuerpos. En la figura 1A se muestran los resultados representativos usando MF-T y otros varios anticuerpos. El uso de MF-T como segundo anticuerpo sirvió como control positivo y el anti-FLAG sirvió como control negativo. La figura 1B representa un resumen de los resultados de unión pareada para siete anticuerpos anti-mesotelina en un diagrama de Venn, el en que los círculos representan epítopos individuales. Los círculos superpuestos representan epítopos solapantes. MF428 compitió por la unión con los demás anticuerpos analizados. MF-J y MF-T se unen a distintos epítopos en comparación de uno con otro y con MF-A, MF-226 y MF-L, que parecen competir por la misma región epitópica. El anticuerpo K1 de ratón disponible comercialmente se une a una región epitópica distinta de la reconocida por MF-J y MF-T, pero parece compartir una región epitópica similar con MF-A, MF-L y MF-226.

20

EJEMPLO 3: Reactividad cruzada con la mesotelina murina

En la tabla 5 se muestran los resultados de estudios con Biacore y ELISA que muestran la reactividad cruzada de los anticuerpos de la invención con la mesotelina murina. Las constantes cinéticas k_{on} y k_{off} se determinaron con diluciones seriadas del respectivo fragmento Fab purificado que se une a

25

la mesotelina murina o humana inmovilizada covalentemente usando el instrumento Biacore 3000 (Biacore, Uppsala, Suecia). La inmovilización antigénica covalente se alcanzó mediante un procedimiento de acoplamiento EDC-NHS estándar. Las mediciones cinéticas se realizaron en PBS, a pH 7,2, a un caudal de 20 µl/min usando una concentración de Fab que varía de 1,5 a 500 nM. El tiempo de inyección para cada concentración fue 1 minuto, seguido por 3 minutos de fase de disociación. Para la regeneración se usaron 5 µl de tampón glicina 10 mM, a pH 1,8. Todos los sensogramas se ajustaron usando el software de evaluación BIA 3.1 (Biacore).

10

Tabla 5: Afinidades monovalentes del anticuerpo antimesotelina por la mesotelina humana y murina (formatos de Fab)

Anticuerpo (Fab)	Mesotelina humana		Mesotelina murina	
	K _D [M]	K _d [1/s]	K _D [M]	K _d [1/s]
MF-226	6,8 x 10 ⁻⁸	3,8 x 10 ⁻²	1,28 x 10 ⁻⁶	1,4 x 10 ⁻¹
MOR 06626	6,7 x 10 ⁻¹⁰	1,2 x 10 ⁻³	6,7 x 10 ⁻⁹	9,8 x 10 ⁻³
MOR 06638	1,6 x 10 ⁻⁸	6,3 x 10 ⁻³	3,2 x 10 ⁻⁷	4,0 x 10 ⁻²
MF-A	1,9 x 10 ⁻⁸	7,9 x 10 ⁻²	6,7 x 10 ⁻⁷	2,7 x 10 ⁻¹
MOR 06657	9,5 x 10 ⁻¹⁰	5,5 x 10 ⁻³	3,6 x 10 ⁻⁷	1,6 x 10 ⁻¹

EJEMPLO 4: Unión invariante a la mesotelina en diferentes líneas

15 **celulares cancerosas**

La figura 2 representa inmunotransferencias de líneas celulares que expresan mesotelina generadas con el anticuerpo antimesotelina MF-J (A) y MOR 06635 (B). En pocas palabras, se generaron extractos celulares mediante un protocolo de lisis estándar sometiendo a las células a ultrasonidos durante 3

minutos en presencia de ADNasa y ARNasa. Las proteínas celulares se separaron mediante SDS-PAGE en condiciones desnaturalizantes y reductoras, se transfirieron a membranas de nitrocelulosa y se incubaron con el anticuerpo principal adecuado (MF-J-IgG o MOR 06635-Fab). Para la
5 detección se usó el anticuerpo secundario acoplado a peroxidasa anti-IgG humana, que se realizó con sustrato ECL. Aunque sólo apareció una banda cuando los extractos de células OVCAR-3 se transfirieron con anticuerpos de mesotelina, se observaron múltiples bandas en células CHO-A9 y NCI-H226. Esto indica la presencia de diferentes isoformas de mesotelina en líneas
10 celulares OVCAR-3, CHO-A9 y NCI-H226. Dado que OVCAR-3 y CHO-A9 expresan la misma variante transcrita completamente cortada y empalmada (Muminova, Z.E., y col., BMC Cancer (2004) 4: 19) y la SEC ID 371, las bandas múltiples deben estar producidas por modificaciones traduccionales o postraduccionales, lo que podrían consistir en, entre otras cosas, por ejemplo,
15 diferencias en los patrones de glicosilación.

En la tabla 6 se muestra que los valores CE_{50} obtenidos mediante titulación FACS de anticuerpos representativos con maduración de afinidad de la invención en células NCI-H226 y OVCAR-3 no varían significativamente para una subpoblación de IgG (es decir, MOR07265, -6631, -6669, -7111, -6640, -
20 6642) mientras que otras IgG muestran un valor de CE_{50} más de ocho veces mayor en las células OVCAR-3 que en las células NCI-H226 (es decir, MOR06626, -6638, -6657, -6643). Es más notable el hecho de que las IgG MOR07265, -6631, -6635, -6669, -7111, -6640, -6642 son derivados con afinidad madurada de la IgG parental MF-J, lo que indica que estas IgG se
25 unen a un epítipo relacionado que está invariablemente presente en células

OVCAR-3 además de en células NCI-H226. Por tanto, estos datos demuestran la calidad de la unión invariante proporcionada en la presente invención.

La titulación GACS se realizó en una placa de microtitulación de 96 pocillos, en la que diluciones seriadas del anticuerpo principal en un volumen de 80 µl de tampón de FACS (3 % de FCS, 0,02 % de NaN₃ en PBS) se mezclaron con 20 µl de una suspensión celular compuesta por 10⁶ células/ml que se habían desprendido con acutasa o tripsina/EDTA y se resuspendieron en tampón FACS. La incubación se realizó a 4 °C durante 1 hora con agitación. Las células se lavaron dos veces con tampón FACS y se resuspendieron en 100 µl/pocillo de solución conjugada con PE anti-humana en tampón FACS. La incubación y el lavado se realizaron como antes. El análisis de los anticuerpos unidos a las células se efectuó usando el dispositivo FACS Array. Los valores de CE₅₀ se determinaron a partir de las medianas de fluorescencia de duplicados usando el software Prims 4.0 (GraphPad) aplicando un ajuste de regresión no lineal.

Tabla 6: Titulación FACS de anticuerpos IgG en células NCI-H226 y OVCAR-3

Anticuerpo (IgG)	CE ₅₀ (nM)		Incrementos de las diferencias CE ₅₀ en OVCAR-3 vs NCI-226
	NCI-H226	OVCAR-3	
MOR06626	0,44	9,68	22,0
MOR06638	0,19	4,19	22,1
MOR07265	1,11	1,06	1,0
MOR06631	2,02	0,96	0,5
MOR06669	0,41	1,40	3,4

23

Anticuerpo (IgG)	CE ₅₀ (nM)		Incrementos de las diferencias
			CE ₅₀ en OVCAR-3 vs NCI-226
MOR07111	0,80	1,35	1,7
MOR06640	0,63	0,53	0,8
MOR06642	0,58	0,54	0,9
MOR06657	0,14	0,53	14
MOR06643	0,23	1,86	8,1

EJEMPLO 5: Unión a mesotelina en presencia del antígeno canceroso 125 (CA125)

La figura 3 muestra que el antígeno canceroso 125 (CA125) se une a mesotelina, que, a su vez, está unido a una subpoblación de anticuerpos de mesotelina, incluidos MOR6640 y MF-T, mientras que otros anticuerpos, tales como MF-226, compiten con CA125 por la unión a mesotelina. Los datos mostrados son unidades ligeras relativas (ULR) detectadas mediante SECTOR Light Imager (Meso Scale Discovery). Las placas se revistieron con el anticuerpo frente a mesotelina representado a 15 µg/ml y se lavaron y bloquearon tras cada incubación posterior. La mesotelina se añadió a las concentraciones indicadas y se redujeron de 10 µg/ml a 0,08 µg/ml. Después, las placas se incubaron con CA125 (Lee Biosolutions, nº de cat. 150-11, 50.000 U/ml diluido a 1:300). La detección se realizó con un anticuerpo de ratón anti-CA125 y un anticuerpo Fab anti-ratón marcado con cola MSD Sulfo tag (Meso Scale Discovery). Un anticuerpo control humano inespecífico se revistió como control. Los demás controles incluyeron el grupo de ensayo completo con mesotelina a las concentraciones más elevadas analizadas (10 µg/ml) y la omisión de CA125 o el anticuerpo anti-CA125 de ratón o el grupo de

ensayo completo sin mesotelina. Este ejemplo muestra que los anticuerpos, fragmentos de anticuerpo de unión a antígeno, o variantes de los mismos, que invariablemente se unen a mesotelina se pueden identificar mediante pruebas in vitro.

5 EJEMPLO 6: Internalización

La internalización relativa de los anticuerpos antimesotelina en las células CHO-A9 se muestra en la figura 4. en pocas palabras, las células CHO-A9 que expresan la proteína mesotelina se marcaron con anticuerpos antimesotelina-¹²⁵I durante 2 horas a 0 °C para unir el anticuerpo marcado con la mesotelina de la superficie celular. Las temperaturas bajas inhibieron la internalización. Los anticuerpos no unidos se eliminaron mediante lavado usando tampón frío y alícuotas individuales de las células marcadas se introdujeron en un baño de agua a 37 °C para iniciar la internalización. Se efectuó un curso de tiempo en el que las muestras por triplicado se recogieron a: 0, 15, 30, 45, 60, 75 y 90 minutos. En cada punto de tiempo, las muestras se centrifugaron para sedimentar las células y se recogió el sobrenadante, que contenía el anticuerpo que se había dissociado de las células. Después, el sedimento celular se lavó brevemente con ácido (PBS + 1 % de glucosa a pH 1,0) con el fin de eliminar los anticuerpos marcados unidos a la superficie celular y, después, se sedimentó mediante centrifugación. Se recogió el sobrenadante que contenía el anticuerpo eluido de la superficie celular. La fracción sedimentada, que contenía el anticuerpo internalizado, se recogió por separado. Tras la finalización del curso de tiempo, la radioactividad en cada una de las fracciones de todos los puntos de tiempo se determinó usando un contador gamma. El porcentaje de los recuentos totales presentes en las

fracciones representa el porcentaje del anticuerpo que se disoció, unió a la superficie de la célula o se internalizó en cada punto de tiempo. En los experimentos en los que se añadió un segundo anticuerpo (Fc de IgG de cabra anti-humana o Fc de IgG de cabra anti-ratón, respectivamente) junto con el anticuerpo principal marcado para reticular y, de este modo, estabilizar el anticuerpo unido a la superficie celular, se observaron tasas de disociación del anticuerpo mucho menores en comparación con las células tratadas únicamente con el anticuerpo principal. De forma correspondiente, también se alcanzaron niveles de internalización superiores para todos los anticuerpos analizados con el segundo anticuerpo. En ausencia de un segundo anticuerpo, las constantes de disociación relativamente rápidas de los anticuerpos, como las que se observan en los estudios de Biacore, redujeron el tiempo de residencia de los anticuerpos sobre la superficie celular de modo que la internalización se redujo significativamente. Por tanto, se escogieron cuatro anticuerpos candidatos para maduración de la afinidad con el fin de obtener anticuerpos progenitores con menores tasas de disociación.

Tabla 7: Secuencias de los anticuerpos

Anticuerpo	HCDR1	HCDR2	HCDR3	LCDR1	LCDR2	LCDR3	VH Proteína	VL Proteína	VH Nucleótido	VL Nucleótido
	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID
MF-J	1	31	67	99	129	160	198	241	284	327
MOR 07265	1	32	67	99	129	161	199	242	285	328
MOR 06631	1	32	67	99	129	160	200	243	286	329
MOR 06669	1	33	67	99	129	160	201	244	287	330
MOR 07111	1	31	67	99	129	162	202	245	288	331
MOR 06640	1	31	67	99	129	161	203	246	289	332
MOR 06642	1	31	67	99	129	163	204	247	290	333
MOR 06643	2	34	68	100	130	164	205	248	291	334
MF-226	3	35	69	101	131	165	206	249	292	335
MOR 06626	3	36	69	101	131	165	207	250	293	336
MOR 06635	1	37	67	99	129	160	208	251	294	337
MOR 06638	3	35	69	101	131	166	209	252	295	338

Anticuerpo	HCDR1	HCDR2	HCDR3	LCDR1	LCDR2	LCDR3	VH Proteína	VL Proteína	VH Nucleótido	VL Nucleótido
	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID
MF-A	4	38	70	102	132	167	210	253	296	339
MOR 06657	4	38	70	102	132	168	211	254	297	340
MF-T	5	39	71	103	133	169	212	255	298	341
MF-L	2	34	68	100	130	170	213	256	299	342
MF-1	6	40	72	104	134	171	214	257	300	343
MF-5	7	41	73	105	135	172	215	258	301	344
MF-8	8	42	74	106	136	173	216	259	302	345
MF-24	9	43	75	107	137	174	217	260	303	346
MF-25	10	44	76	108	138	175	218	261	304	347
MF-27	1	45	77	109	139	176	219	262	305	348
MF-73	11	46	78	110	140	177	220	263	306	349
MF-78	12	47	79	111	141	178	221	264	307	350
MF-84	13	48	80	112	142	179	222	265	308	351
MF-101	14	49	81	113	143	180	223	266	309	352
MF-230	15	50	82	114	144	181	224	267	310	353

Anticuerpo	HCDR1	HCDR2	HCDR3	LCDR1	LCDR2	LCDR3	VH proteína	VL proteína	VH nucleótido	VL nucleótido
	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID
MF-236	16	51	83	115	145	182	225	268	311	354
MF-252	17	52	84	116	146	183	226	269	312	355
MF-275	17	53	85	117	147	184	227	270	313	356
MF-423	18	54	86	118	148	185	228	271	314	357
MF-427	19	55	87	119	149	186	229	272	315	358
MF-428	20	56	88	120	150	187	230	273	316	359
MF-C	21	57	89	121	151	188	231	274	317	360
MF-I	22	58	90	102	152	189	232	275	318	361
MF-M	23	59	91	122	153	190	233	276	319	362
MF-P	24	60	92	123	154	191	234	277	320	363
MF-Q	25	61	93	124	155	192	235	278	321	364
MF-S	26	62	94	125	156	193	236	279	322	365
MF-U	27	63	95	126	157	194	237	280	323	366
MF-V	28	64	96	127	158	195	238	281	324	367
MF-W	29	65	97	102	159	196	239	282	325	368
MF-Y	30	66	98	128	155	197	240	283	326	369

78

ANTICUERPOS ANTIMESOTELINA Y USOS DE LOS MISMOS

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención proporciona regiones de unión a antígeno y anticuerpos recombinantes y fragmentos funcionales que contienen dichas regiones de unión a antígeno que son específicas del polipéptido mesotelina de 40 kDa unido a la membrana, que esta sobreexpresado en varios tumores, tales como tumores pancreáticos y ováricos, mesotelioma y células de cáncer de pulmón. En consecuencia, estos anticuerpos se pueden usar para tratar éstos y otros trastornos y afecciones. Los anticuerpos de la invención también se pueden usar en el campo del diagnóstico, así como para investigaciones adicionales del papel de la mesotelina en la progresión de los trastornos asociados con cáncer. La invención también proporciona secuencias de ácido nucleico que codifican los anticuerpos anteriores, vectores que contienen las mismas, composiciones farmacéuticas y kit con instrucciones de uso.

Figura 1/4

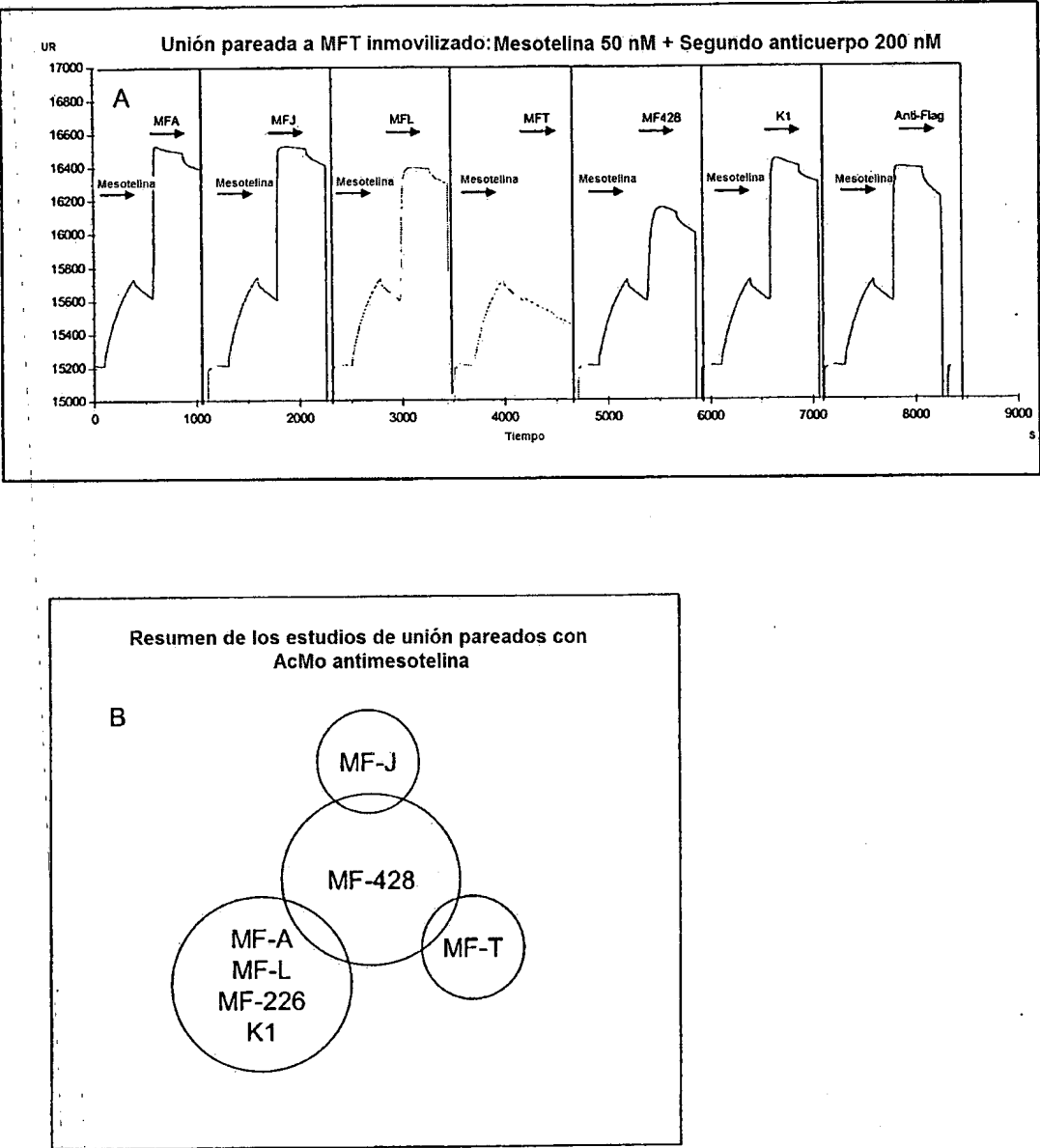


Figura 1

Figura 2/4

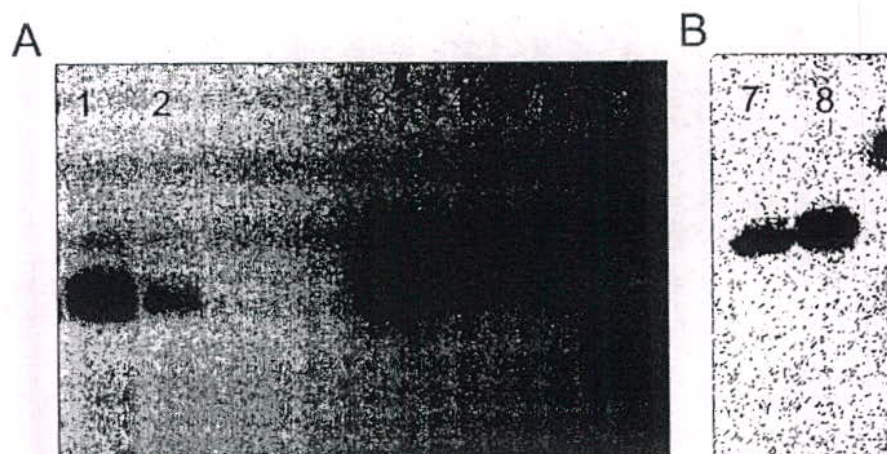


Figura 2

Figura 3/4

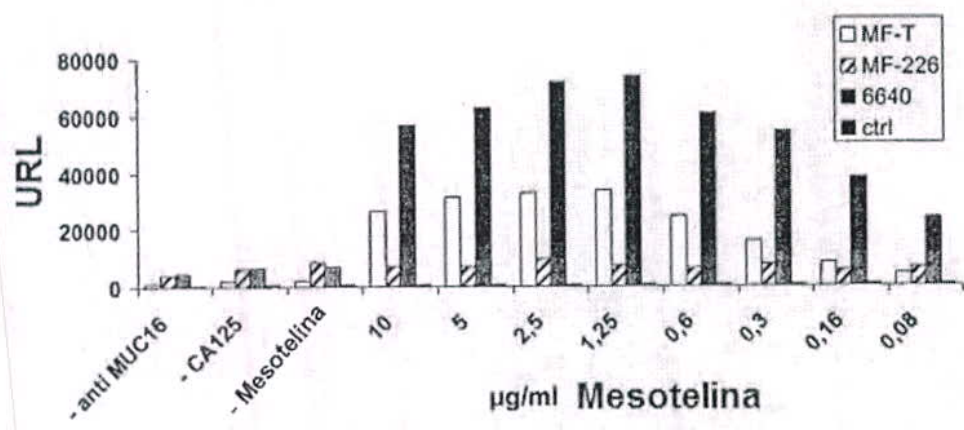


Figura 3

83

Figura 4/4

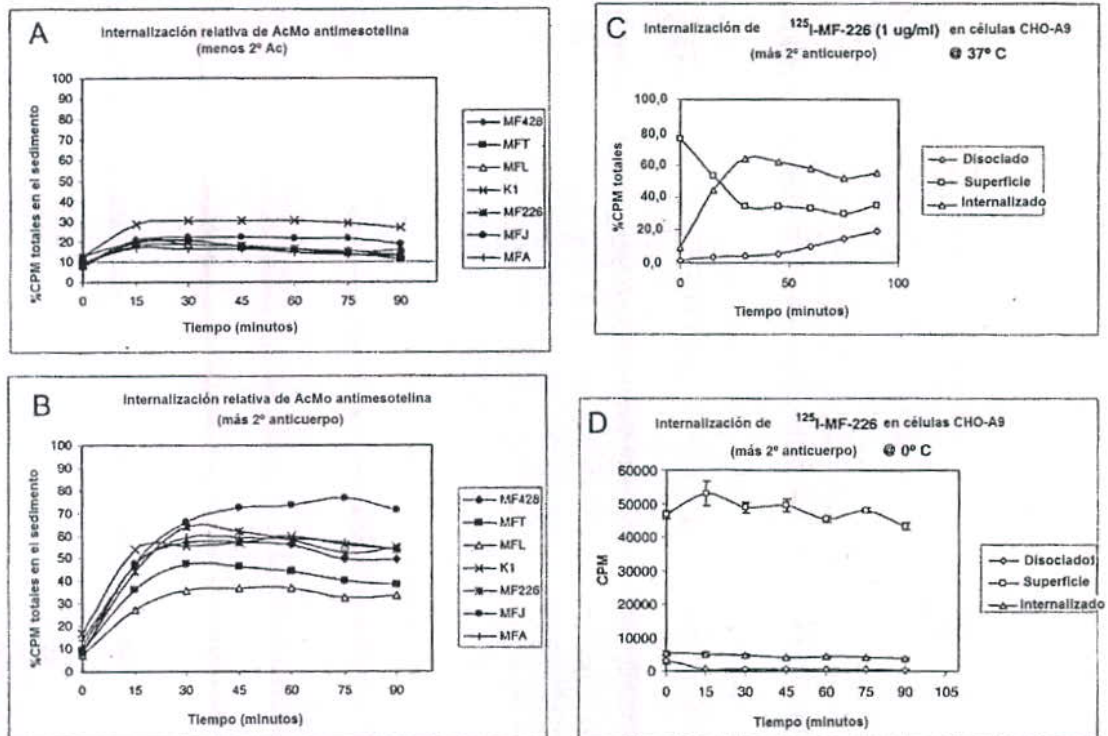


Figura 4

NUEVAS REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo humano o humanizado aislado o fragmento funcional del mismo, **CARACTERIZADO PORQUE** comprende una región de unión al antígeno que es específica de la mesotelina (SEC ID N° 370), exhibiendo dicho anticuerpo o su fragmento funcional una unión invariable a la mesotelina y tiene una región de unión al antígeno, que comprende una región CDR seleccionada del grupo formado por las secuencias SEQ ID NO 1-197.
2. Un anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 1, **CARACTERIZADO PORQUE** comprende una región CDR seleccionada del grupo SEC ID N° 5, 39, 71, 103, 133 y/o 169.
3. Un anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, **CARACTERIZADO PORQUE** cuya región variable de la cadena pesada tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo constituido por las secuencias SEQ ID N° 198 a SEQ ID N° 240 o cuya región variable de la cadena ligera tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo constituido por las secuencias SEQ ID N° 241 a SEQ ID N° 283.
4. Un anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2,

CARACTERIZADO PORQUE cuya región variable de la cadena pesada tiene la secuencia de aminoácidos SEC ID N° 212.

- 5 5. Un anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, **CARACTERIZADO PORQUE** cuya región variable de la cadena ligera tiene la secuencia de aminoácidos SEC ID N° 372.
- 10 6. Un anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 1, **CARACTERIZADO PORQUE** cuya región variable de la cadena pesada comprende una región de unión al antígeno H-CDR1 cuya secuencia de aminoácidos se selecciona del grupo formado por las secuencias SEQ ID NO: 1-30, una región H-CDR2 cuya secuencia de aminoácidos se selecciona del grupo formado por las secuencias SEQ ID NO: 31-66; y una región H-CDR3 cuya secuencia de aminoácidos se selecciona del grupo formado por las secuencias SEQ ID NO: 67-98, y cuya región variable de la cadena ligera comprende una región de unión al antígeno L-CDR1 cuya secuencia de aminoácidos se selecciona del grupo formado por las secuencias SEQ ID NO: 99-128; y una región L-CDR2 cuya secuencia de aminoácidos se selecciona del grupo formado por las secuencias SEQ ID NO: 129-159, y una región L-CDR3 cuya secuencia de aminoácidos se selecciona del grupo formado por las secuencias SEQ ID NO: 160-197.
- 20
- 25

- 5 7. Un anticuerpo de acuerdo con la reivindicación anterior, **CARACTERIZADO PORQUE** cuya región variable de la cadena pesada comprende una región de unión al antígeno H-CDR1 cuya secuencia de aminoácidos es SEQ ID NO:5, una región H-CDR2 cuya secuencia de aminoácidos es SEQ ID NO: 39; y una región H-CDR3 cuya secuencia de aminoácidos es SEQ ID NO: 71, y cuya región variable de la
- 10 CDR1 cuya secuencia de aminoácidos es SEQ ID NO: 103; y una región L-CDR2 cuya secuencia de aminoácidos es SEQ ID NO: 133, y una región L-CDR3 cuya secuencia de aminoácidos es SEQ ID NO: 169.
- 15 8. Un anticuerpo asilado de acuerdo con la reivindicación 1 a 7, **CARACTERIZADO PORQUE** es una IgG.
- 20 9. Un fragmento funcional aislado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **CARACTERIZADO PORQUE** es un fragmento de anticuerpo Fab o scFv.
- 25 10. Una secuencia de ácido nucleico aislada que codifica una región de unión a antígeno de un anticuerpo humano de acuerdo con la reivindicación 1 o un fragmento funcional del

087

mismo.

- 5
11. Una secuencia de ácido nucleico que codifica una región variable de la cadena pesada de un anticuerpo aislado o un fragmento funcional del mismo, **CARACTERIZADA PORQUE** comprende (i) una secuencia seleccionada del grupo constituido por las SEC ID N° 284 a SEC ID N° 326o (ii) una secuencia de ácido nucleico que hibrida en condiciones de alta rigurosidad con la hebra complementaria de la SEC ID N° 284 a SEC ID N° 326, siendo dicho anticuerpo o fragmento funcional del mismo específico para un epítopo de mesotelina.
- 10
12. Un vector que comprende una secuencia de ácido nucleico de acuerdo con una cualquiera de la reivindicación 11.
- 15
13. Una línea celular que comprende un vector de acuerdo con la reivindicación 12.
- 20
14. Una línea celular de acuerdo con la reivindicación 13, **CARACTERIZADA PORQUE** dicha célula es una célula bacteriana o de mamífero.
- 25
15. Una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo o un fragmento funcional del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, y un vehículo o



excipiente farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 **16.** Un anticuerpo humano de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, **CARACTERIZADO PORQUE** el anticuerpo humano es un anticuerpo humano sintético.

68

BHC 07 1 093 ST25
SEQUENCE LISTING

<110> Bayer Healthcare
<120> Anti-Mesothelin Antibodies and Uses Thereof
<130> BHC 07 1 093
<160> 372
<170> PatentIn version 3.3
<210> 1
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 1

Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 2
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 2

Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Ala Met Ser
1 5 10

<210> 3
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 3

Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Asn Tyr Ile Asn
1 5 10

<210> 4
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 4

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Tyr Phe Ser
1 5 10

<210> 5
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 5

Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 6
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 6

Gly Gly Ser Ile Ser Asn Tyr Tyr Trp Ser

20

BHC 07 1 093 ST25
10

1 5

<210> 7
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 7

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met Ser
1 5 10

<210> 8
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 8

Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ser Trp Met Ser
1 5 10

<210> 9
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 9

Gly Gly Thr Phe Ser Asn Tyr Ser Ile Ser
1 5 10

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

<400> 10

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Ala Leu His
1 5 10

<210> 11
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 11

Gly Asp Ser Val Ser Ser Arg Ser Ala Ala Trp Gly
1 5 10

<210> 12
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 12

Gly Gly Thr Phe Ser Asn Tyr Ser Leu His
1 5 10

<210> 13
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 13

91

BHC 07 1 093 ST25

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Asn
1 5 10

<210> 14
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 14

Gly Tyr Thr Phe Thr Ile Tyr Asp Met His
1 5 10

<210> 15
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 15

Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn Ser Ala Ala Trp Gly
1 5 10

<210> 16
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 16

Gly Tyr Ser Phe Asn Thr Ser Trp Ile
1 5

<210> 17
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 17

Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn Ser Ala Ala Trp Ser
1 5 10

<210> 18
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 18

Gly Tyr Ser Phe Thr Thr Tyr Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 19
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 19

Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn Ser Ala Ser Trp Ser
1 5 10

<210> 20
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

42

BHC 07 1 093 ST25

<400> 20

Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr Ala Met Ser
1 5 10

<210> 21

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 21

Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr Ala Ile Ser
1 5 10

<210> 22

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 22

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Tyr Ile Ser
1 5 10

<210> 23

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 23

Gly Gly Thr Phe Ser Ser His Ala Ile Ser
1 5 10

<210> 24

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 24

Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn Thr Ala Ala Trp Ser
1 5 10

<210> 25

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 25

Gly Phe Ser Leu Ser Ser Ser Gly Val Gly Val Ser
1 5 10

<210> 26

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 26

Gly Asp Ser Val Ser Ser Ser Ser Ala Ala Trp Ser
1 5 10

<210> 27

<211> 9

23

BHC 07 1 093 ST25

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 27

Gly Phe Thr Phe Ser Ser His Tyr Ser
1 5

<210> 28
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 28

Gly Gly Thr Phe Ser Asn Tyr Thr Ile Ser
1 5 10

<210> 29
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 29

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Tyr Ser
1 5

<210> 30
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 30

Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Gly Ile His
1 5 10

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

<400> 31

Trp Met Gly Val Ile Met Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Arg Tyr Ser Pro
1 5 10 15

Ser Phe Gln Gly
20

<210> 32
<211> 20
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 32

Trp Met Gly Phe Ile Trp Pro Val Asp Ser Trp Thr Gln Tyr Ser Pro
1 5 10 15

Ser Phe Gln Gly
20

<210> 33
<211> 20
<212> PRT

04

BHC 07 1 093 ST25

<213> Homo sapiens

<400> 33

Trp Met Gly Ile Ile Trp Pro Ile Asp Ser Phe Thr Gln Tyr Ser Pro
1 5 10 15

Ser Phe Gln Gly
20

<210> 34

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 34

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

Ser Val Lys Gly
20

<210> 35

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 35

Trp Met Gly Ile Ile Asn Pro His Gly Gly Asp Thr Lys Tyr Ala Gln
1 5 10 15

Lys Phe Gln Gly
20

<210> 36

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 36

Trp Met Gly Ile Ile Asn Pro Thr Lys Gly Trp Thr Leu Tyr Ala Gln
1 5 10 15

Lys Phe Gln Gly
20

<210> 37

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 37

Trp Met Gly Ile Ile Asn Pro Thr Lys Gly Trp Thr Leu Tyr Ala Gln
1 5 10 15

Lys Phe Gln Gly
20

<210> 38

<211> 20

<212> PRT

25

BHC 07 1 093 ST25

<213> Homo sapiens

<400> 38

Trp Met Gly Gly Ile Ile Pro Lys Phe Gly Ser Ala Asn Tyr Ala Gln
1 5 10 15

Lys Phe Gln Gly
20

<210> 39
<211> 20
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 39

Trp Met Gly Ile Ile Asp Pro Gly Asp Ser Arg Thr Arg Tyr Ser Pro
1 5 10 15

Ser Phe Gln Gly
20

<210> 40
<211> 19
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 40

Trp Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Gly Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
1 5 10 15

Leu Lys Gly

<210> 41
<211> 20
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 41

Trp Val Ser Gly Ile Ser Tyr Ser Ser Ser Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
1 5 10 15

Ser Val Lys Gly
20

<210> 42
<211> 20
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 42

Trp Val Ser Ala Ile Thr Tyr Trp Gly Ser Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp
1 5 10 15

Ser Val Lys Gly
20

<210> 43
<211> 20
<212> PRT

26

BHC 07 1 093 ST25

<213> Homo sapiens

<400> 43

Trp Met Gly Arg Ile Ile Pro Asn Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln
1 5 10 15

Lys Phe Gln Gly
20

<210> 44

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 44

Trp Met Gly Ile Ile Asn Pro Gln Asn Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln
1 5 10 15

Lys Phe Gln Gly
20

<210> 45

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 45

Trp Met Gly Ile Ile Asp Pro Arg Glu Ser Phe Thr Arg Tyr Ser Pro
1 5 10 15

Ser Phe Gln Gly
20

<210> 46

<211> 21

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 46

Trp Leu Gly Arg Ile Gly Tyr Arg Ser Lys Trp Met Asn Asp Tyr Ala
1 5 10 15

Val Ser Val Lys Ser
20

<210> 47

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 47

Trp Met Gly Gly Ile Val Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln
1 5 10 15

Lys Phe Gln Gly
20

<210> 48

<211> 20

<212> PRT

u8

BHC 07 1 093 ST25

<213> Homo sapiens

<400> 48

Trp Val Ser Gly Ile Ser Gly Asn Gly Ser Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp
1 5 10 15

Ser Val Lys Gly
20

<210> 49

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 49

Trp Met Gly Tyr Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln
1 5 10 15

Lys Phe Gln Gly
20

<210> 50

<211> 21

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 50

Trp Leu Gly Arg Ile Ser Tyr Arg Ser Arg Trp Tyr Asn Asn Tyr Ala
1 5 10 15

Val Ser Val Lys Ser
20

<210> 51

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 51

Trp Met Gly Ile Ile His Pro Gly His Ser Tyr Thr Arg Tyr Ser Pro
1 5 10 15

Ser Phe Gln Gly
20

<210> 52

<211> 22

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 52

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

Ala Val Ser Val Lys Ser
20

<210> 53

<211> 21

<212> PRT

96

BHC 07 1 093 ST25

<213> Homo sapiens

<400> 53

Trp Leu Gly Arg Ile Gln Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Ala Tyr Ala
1 5 10 15

Val Ser Val Lys Ser
20

<210> 54
<211> 20
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 54

Trp Met Gly Phe Ile Tyr Pro Asp Lys Ser Tyr Thr Asn Tyr Ser Pro
1 5 10 15

Ser Phe Gln Gly
20

<210> 55
<211> 21
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 55

Trp Leu Gly Arg Ile Tyr Tyr Arg Ser Gln Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala
1 5 10 15

Val Ser Val Lys Ser
20

<210> 56
<211> 20
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 56

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

Ser Val Lys Gly
20

<210> 57
<211> 20
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 57

Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Gly Gly Ser Lys Thr Phe Tyr Ala Asp
1 5 10 15

Ser Val Lys Gly
20

<210> 58
<211> 20
<212> PRT

09

BHC 07 1 093 ST25

<213> Homo sapiens

<400> 58

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

Lys Phe Gln Gly
20

<210> 59

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 59

Trp Met Gly Asn Ile Met Pro Ile Phe Gly Val Ala Asn Tyr Ala Gln
1 5 10 15

Lys Phe Gln Gly
20

<210> 60

<211> 21

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 60

Trp Leu Gly Arg Ile Arg Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala
1 5 10 15

Val Ser Val Lys Ser
20

<210> 61

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 61

Trp Leu Ala Leu Ile Asp Trp Asp Asp Asp Lys Ser Tyr Ser Thr Ser
1 5 10 15

Leu Lys Thr

<210> 62

<211> 21

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 62

Trp Leu Gly Arg Ile Gly Gln Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala
1 5 10 15

Val Ser Val Lys Ser
20

<210> 63

<211> 20

<212> PRT

100

BHC 07 1 093 ST25

<213> Homo sapiens

<400> 63

Trp Val Ser Thr Ile Ser Ser Asn Gly Ser Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp
1 5 10 15

Ser Val Lys Gly
20

<210> 64

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 64

Trp Met Gly Asn Ile Ile Pro Ala Phe Gly Tyr Ala Asn Tyr Ala Gln
1 5 10 15

Lys Phe Gln Gly
20

<210> 65

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 65

Trp Val Ser Asn Ile Ser Gly Asn Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp
1 5 10 15

Ser Val Lys Gly
20

<210> 66

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 66

Trp Val Ser Tyr Ile Arg Ser Gly Ser Ser Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp
1 5 10 15

Ser Val Lys Gly
20

<210> 67

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 67

Tyr Gly His Gly Met Tyr Gly Gly Ala Leu Asp Val
1 5 10

<210> 68

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 68

101

BHC 07 1 093 ST25

Ile Asn Tyr Ile Tyr Lys Gly Val His Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 69
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 69

Trp His His Gly Thr Trp Ile Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 70
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 70

Arg Thr Ser Met Asp Tyr
1 5

<210> 71
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 71

Gly Gln Leu Tyr Gly Gly Thr Tyr Met Asp Gly
1 5 10

<210> 72
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 72

Pro Met Asp Asn Leu Pro Asp Ile
1 5

<210> 73
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 73

Tyr Leu Tyr Tyr Phe Asp Val
1 5

<210> 74
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 74

Thr Lys Phe Phe Ala Asn
1 5

<210> 75
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

102

BHC 07 1 093 ST25

<400> 75

Gly Ile Tyr Phe Ala Phe
1 5

<210> 76

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 76

Lys His Lys Tyr Arg Ile Gly Ser Met Asp Val
1 5 10

<210> 77

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 77

Tyr Met Lys Gly Gly Tyr Asp Tyr
1 5

<210> 78

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 78

Met Gln Gly Phe Gln Leu Asp Tyr
1 5

<210> 79

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 79

Thr Tyr Thr Phe Ala Val
1 5

<210> 80

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 80

Lys Trp Leu Phe Tyr Asp Tyr
1 5

<210> 81

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 81

Gly Trp Gln Asp Phe
1 5

<210> 82

<211> 14

<212> PRT

103

<213> Homo sapiens

<400> 82

Tyr Tyr Ser Asp His Phe Gly Leu Tyr Pro Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 83

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 83

Gly Asp Gly Gly Pro Ser Ser Gln Gly Asn Tyr Phe Gly Trp Val Tyr
1 5 10 15

Asp Val

<210> 84

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 84

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

<210> 85

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 85

Gly Phe His Gly Ser Thr Met Tyr Phe Asp Val
1 5 10

<210> 86

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 86

Gly Leu Gly Gly Ser Phe Asp Val
1 5

<210> 87

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 87

Gly Trp Ile Thr Gly Trp Arg Ile Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 88

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 88

Lys Met Tyr Trp Trp Ser Asp Gly Phe Asp Tyr
Página 15

104

1 5

<210> 89
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 89

Tyr Pro Gly Pro Thr Gly His Val Phe Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 90
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 90

Tyr Pro Gly Pro Thr Gly His Val Phe Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 91
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 91

Glu Met Arg Leu Ala Tyr
1 5

<210> 92
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 92

Gly Tyr His Gln Gly Leu Tyr Gly Asn His Met Phe Asp Val
1 5 10

<210> 93
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 93

Ile Gln Gly Trp Asn Tyr Asp Val
1 5

<210> 94
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 94

Ser Arg Phe Gly Tyr Phe Asp Val
1 5

<210> 95
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 95

105

BHC 07 1 093 ST25

Phe Val Ala Arg Leu Asn Val Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 96
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 96

Lys Phe Thr Phe Asp Val
1 5

<210> 97
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 97

Leu Ile Ala Thr Leu Gly Thr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 98
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 98

Thr Ala Pro Ala Gly His Gly Val Phe Ala Asn
1 5 10

<210> 99
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 99

Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Ser Ser Arg Leu Ala
1 5 10

<210> 100
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 100

Arg Ala Ser Gln Ile Val Ser Gly Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 101
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 101

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

<210> 102
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

106

BHC 07 1 093 ST25

<400> 102

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

<210> 103

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 103

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

<210> 104

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 104

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

<210> 105

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 105

Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Ala Ser Asp Thr Val Thr
1 5 10

<210> 106

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 106

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

<210> 107

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 107

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

<210> 108

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 108

Arg Ala Ser Gln Ser Leu Thr Ser Asn Gln Leu Ala
1 5 10

<210> 109

<211> 14

67

BHC 07 1 093 ST25

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 109

Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Asn Asn Phe Val Ser
1 5 10

<210> 110
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 110

Arg Ala Ser Gln Thr Ile Ser Ser Ala Leu Ala
1 5 10

<210> 111
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 111

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

<210> 112
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 112

Arg Ala Ser Gln Ser Val Thr Ser Asn Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 113
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 113

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asn Arg Ser Leu Thr
1 5 10

<210> 114
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 114

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

<210> 115
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 115

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

108

BHC 07 1 093 ST25

<210> 116
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 116

Thr Gly Thr Ser Ser Asp Ile Gly Arg Tyr His Tyr Val Ser
1 5 10

<210> 117
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 117

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn Ser Val Asn
1 5 10

<210> 118
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 118

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

<210> 119
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 119

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

<210> 120
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 120

Ser Gly Asp Asn Leu Arg Ser Lys Tyr Ala His
1 5 10

<210> 121
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 121

Ser Gly Asp Asn Ile Gly Ser Lys Val Ala Thr
1 5 10

<210> 122
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 122

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

109

<210> 123
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 123

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser His Thr Val Asn
1 5 10

<210> 124
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 124

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn Arg Val Ser
1 5 10

<210> 125
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 125

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

<210> 126
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 126

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

<210> 127
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 127

Thr Gly Thr Ser Ser Asp Leu Gly Gly Tyr Ser Tyr Val Ser
1 5 10

<210> 128
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 128

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Tyr Arg Val Ser
1 5 10

<210> 129
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 129

110

BHC 07 1 093 ST25

Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Lys Arg Ala Thr
1 5 10

<210> 130
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 130

Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5 10

<210> 131
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 131

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

<210> 132
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 132

Leu Met Ile Tyr Ser Val Ser Lys Arg Pro Ser
1 5 10

<210> 133
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 133

Leu Met Ile Tyr Gly Val Asn Asn Arg Pro Ser
1 5 10

<210> 134
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 134

Leu Leu Ile Tyr Asn Ser Ser Thr Leu Gln Ser
1 5 10

<210> 135
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 135

Leu Met Ile Tyr Ala Val Asn Lys Arg Pro Ser
1 5 10

<210> 136
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

111

BHC 07 1 093 ST25

<400> 136

Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Lys Arg Ala Ser
1 5 10

<210> 137

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 137

Leu Leu Ile His Gly Asn Ala Asn Arg Pro Ser
1 5 10

<210> 138

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 138

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

<210> 139

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 139

Leu Met Ile Tyr Tyr Gly Asp Ser Arg Pro Ser
1 5 10

<210> 140

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 140

Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Leu Gln Ser
1 5 10

<210> 141

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 141

Leu Met Ile Tyr Ser Val Ser Ser Arg Pro Ser
1 5 10

<210> 142

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 142

Leu Leu Ile Tyr Gly Ser Ser Ser Arg Ala Thr
1 5 10

<210> 143

<211> 11

<212> PRT

112

BHC 07 1 093 ST25

<213> Homo sapiens

<400> 143

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

<210> 144

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 144

Leu Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser
1 5 10

<210> 145

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 145

Leu Val Ile Tyr Glu Asp Ser Asp Arg Pro Ser
1 5 10

<210> 146

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 146

Val Met Ile Tyr Ser Val Ser Lys Arg Pro Ser
1 5 10

<210> 147

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 147

Leu Leu Ile Tyr Asn Asn Gln Arg Pro Ser
1 5 10

<210> 148

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 148

Leu Met Ile Tyr Arg Val Asp Asn Arg Pro Ser
1 5 10

<210> 149

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 149

Leu Leu Ile Tyr Ser Asn Ser Gln Arg Pro Ser
1 5 10

<210> 150

413

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

<400> 150

Leu Val Ile Tyr Ser Lys Asp Asn Arg Pro Ser
1 5 10

<210> 151
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 151

Leu Val Ile Tyr Tyr Asp Asn Asp Arg Pro Ser
1 5 10

<210> 152
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 152

Leu Met Ile Tyr Ser Val Asn Asn Arg Pro Ser
1 5 10

<210> 153
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 153

Leu Met Ile Tyr Ser Val Ile Ser Arg Pro Ser
1 5 10

<210> 154
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 154

Leu Leu Ile Tyr Asp Val Asn Lys Arg Pro Ser
1 5 10

<210> 155
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 155

Leu Leu Ile Tyr Gly Asn Asn Lys Arg Pro Ser
1 5 10

<210> 156
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 156

Leu Met Ile Tyr Asn Val Asn Lys Arg Pro Ser
1 5 10

114

<210> 157
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 157

Leu Leu Ile Tyr Lys Asn Thr Asn Arg Pro Ser
1 5 10

<210> 158
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 158

Leu Met Ile Tyr Asn Val Asn Asn Arg Pro Ser
1 5 10

<210> 159
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 159

Val Met Ile Tyr Gly Val Thr Lys Arg Pro Ser
1 5 10

<210> 160
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 160

Gln Gln Tyr Tyr Asp Phe Pro Pro
1 5

<210> 161
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 161

Gln Gln Tyr Ser His Asp Pro Ser Gly
1 5

<210> 162
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 162

Gln Gln Phe Tyr Ser Lys Pro Ile
1 5

<210> 163
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 163

Gln Gln Tyr Ser Gln Asp Pro Ser Ser

165

1 5

<210> 164
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 164

Gln Gln Trp Ser Leu Arg Ser Pro Phe
1 5

<210> 165
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 165

Ser Thr Tyr Asp Arg Arg Thr Phe Ser
1 5

<210> 166
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 166

Ser Ser Trp Asp Arg Ala Asp Gly Ser Tyr
1 5 10

<210> 167
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 167

Gly Ala Trp Ala His Met Ser Leu Gly Lys
1 5 10

<210> 168
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 168

Ala Thr Trp Asp His Ser Gln Met Gly Lys
1 5 10

<210> 169
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 169

Ser Ser Tyr Asp Ile Glu Ser Ala Thr Pro
1 5 10

<210> 170
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 170

Gln Gln Tyr Tyr Asn Phe Ser Phe
1 5

<210> 171
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 171

Gln Gln Arg Ser Asn Met Pro Ile
1 5

<210> 172
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 172

Ala Ser Arg Asp Ser Ser Ser Met
1 5

<210> 173
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 173

Gln Gln Tyr Tyr Asp Ser Ser Ser
1 5

<210> 174
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 174

Gln Ser Tyr Asp Phe Phe Thr Asn Ser Ser
1 5 10

<210> 175
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 175

Gln Gln Tyr Gly Ser Phe Pro Ala
1 5

<210> 176
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 176

Gln Ser Trp Asp Ala Pro Met Gly Met Trp
1 5 10

<210> 177
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

117

BHC 07 1 093 ST25

<400> 177

Gln Gln Tyr Tyr Ser Tyr Ser Val
1 5

<210> 178

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 178

Gly Ala Tyr Thr Thr Asp Thr Leu Ser
1 5

<210> 179

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 179

Gln Gln Tyr Ser Asp Ile Pro Ala
1 5

<210> 180

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 180

Leu Gln Val Tyr Asn Leu Pro Leu
1 5

<210> 181

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 181

Ser Thr Tyr Asp Asp Asp Gln Gln Asp Ala
1 5 10

<210> 182

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 182

Gln Ser Tyr Asp Lys Pro Thr Phe Ser Gly
1 5 10

<210> 183

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 183

Ser Ala Tyr Asp Thr Asn Asn Tyr Leu Ser
1 5 10

<210> 184

<211> 7

1180

BHC 07 1 093 ST25

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 184

Gln Ala Tyr Ala Ser Asn Ile
1 5

<210> 185
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 185

Gln Ser Trp Val Gly Pro Ser Thr
1 5

<210> 186
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 186

Gln Ser Tyr Asp His Asn Ser Tyr Thr
1 5

<210> 187
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 187

Ser Ser Trp Ala His Asp His Lys
1 5

<210> 188
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 188

Gln Ser Tyr Asp Gly Gln Met Ser Thr Ser
1 5 10

<210> 189
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 189

Ser Thr Tyr Asp His Thr Ser Ser Gly Phe
1 5 10

<210> 190
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 190

Ala Ser Phe Thr Phe Pro Ser Leu
1 5

209

BHC 07 1 093 ST25

<210> 191
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 191

Ala Ser Trp Asp Ser Val Gln Val Ser Pro
 1 5 10

<210> 192
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 192

Ser Ala Trp Asp Leu Leu Glu Val Tyr
 1 5

<210> 193
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 193

Ser Ala Tyr Ala Pro Ser Ala Val
 1 5

<210> 194
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 194

Ser Ser Tyr Asp Ser Phe His His Gly Ile
 1 5 10

<210> 195
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 195

Ser Ser Tyr Asp Tyr Val Ser Ser Asp Thr
 1 5 10

<210> 196
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 196

Gln Thr Tyr Asp Glu His Gly Phe His Ile
 1 5 10

<210> 197
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 197

Ser Thr Tyr Thr Gly Leu Pro Phe Thr Thr
 1 5 10

120

BHC 07 1 093 ST25

<210> 198
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 198

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Tyr Gly His Gly Met Tyr Gly Gly Ala Leu Asp Val Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 199
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 199

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

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

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

Gly Phe Ile Trp Pro Val Asp Ser Trp Thr Gln Tyr Ser Pro Ser Phe
 50 55 60

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

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

Ala Arg Tyr Gly His Gly Met Tyr Gly Gly Ala Leu Asp Val Trp Gly
 100 105 110

129

BHC 07 1 093 ST25

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 200
<211> 121
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 200

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

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

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

Gly Phe Ile Trp Pro Val Asp Ser Trp Thr Gln Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Tyr Gly His Gly Met Tyr Gly Gly Ala Leu Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 201
<211> 121
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 201

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

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

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

Gly Ile Ile Trp Pro Ile Asp Ser Phe Thr Gln Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

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

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

102

BHC 07 1 093 ST25
Ala Arg Tyr Gly His Gly Met Tyr Gly Gly Ala Leu Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 202
<211> 121
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 202

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Tyr Gly His Gly Met Tyr Gly Gly Ala Leu Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 203
<211> 121
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 203

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

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

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

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

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

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

123

Ala Arg Tyr Gly His Gly Met Tyr Gly Gly Ala Leu Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 204
<211> 121
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 204

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Tyr Gly His Gly Met Tyr Gly Gly Ala Leu Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 205
<211> 121
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 205

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

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

Ser Ala Ile Met Tyr Asp Ser Ser Ser Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

724

BHC 07 1 093 ST25

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

Ala Arg Ile Asn Tyr Ile Tyr Lys Gly Val His Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 206
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 206

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Trp His His Gly Thr Trp Ile Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 207
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 207

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 Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Asn
20 25 30

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

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

105

BHC 07 1 093 ST25

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

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

Ala Arg Trp His His Gly Thr Trp Ile Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 208
<211> 121
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 208

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

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

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

Gly Phe Ile Trp Pro Ser Asp Ser Trp Thr Ser Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Tyr Gly His Gly Met Tyr Gly Gly Ala Leu Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 209
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 209

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 Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Asn
20 25 30

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

BHC 07 1 093 ST25

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

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

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

Ala Arg Trp His His Gly Thr Trp Ile Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

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

<400> 210

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Arg Thr Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

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

<400> 211

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

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

Tyr Phe Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35

40

BHC 07 1 093 ST25
45

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

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

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

Ala Arg Arg Thr Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

val Ser Ser
115

<210>	212
<211>	120
<212>	PRT
<213>	Homo sapiens

<400> 212

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Gly Gln Leu Tyr Gly Gly Thr Tyr Met Asp Gly Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210>	213
<211>	121
<212>	PRT
<213>	Homo sapiens

$\langle 400 \rangle$ 213

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

129

BHC 07 1 093 ST25

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

Ser Ala Ile Met Tyr Asp Ser Ser Ser Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Ile Asn Tyr Ile Tyr Lys Gly Val His Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 214
<211> 116
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 214

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

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

Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Gly Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

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

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

Arg Pro Met Asp Asn Leu Pro Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 215
<211> 116
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 215

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

BHC 07 1 093 ST25

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ser Gly Ile Ser Tyr Ser Ser Ser Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

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

Thr Val Ser Ser
115

<210> 216
<211> 115
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 216

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ser
20 25 30

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

Ser Ala Ile Thr Tyr Trp Gly Ser Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Thr Lys Phe Phe Ala Asn Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 217
<211> 115
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 217

220

BHC 07 1 093 ST25
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

Val Ser Ser
115

<210> 218
<211> 120
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 218

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 Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Lys His Lys Tyr Arg Ile Gly Ser Met Asp Val Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 219
<211> 117
<212> PRT
<213> Homo sapiens

131

BHC 07 1 093 ST25

<400> 219

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

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

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

Gly Ile Ile Asp Pro Arg Glu Ser Phe Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Tyr Met Lys Gly Gly Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 220

<211> 120

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 220

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

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

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

Trp Leu Gly Arg Ile Gly Tyr Arg Ser Lys Trp Met Asn Asp Tyr Ala
50 55 60

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

Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Met Gln Gly Phe Gln Leu Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 221

132

BHC 07 1 093 ST25

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

<400> 221

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

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

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

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

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

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

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

Val Ser Ser
115

<210> 222
<211> 116
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 222

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Ser Gly Asn Gly Ser Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

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

Thr Val Ser Ser
115

133

BHC 07 1 093 ST25

<210> 223
 <211> 114
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 223

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

Ser Ser

<210> 224
 <211> 126
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 224

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

134

BHC 07 1 093 ST25

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 225
<211> 126
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 225

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

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

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

Ile Ile His Pro Gly His Ser Tyr Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
50 55 60

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

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

Arg Gly Asp Gly Gly Pro Ser Ser Gln Gly Asn Tyr Phe Gly Trp Val
100 105 110

Tyr Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 226
<211> 125
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 226

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

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

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

Trp Leu Gly Arg Ile Tyr Tyr Arg Ser Lys Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr
50 55 60

Ala Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys
65 70 75 80

Asn Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala
85 90 95

135

BHC 07 1 093 ST25

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Tyr Ser Gly Pro Met Tyr Tyr Tyr Gly
100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 227
<211> 123
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 227

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

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

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

Trp Leu Gly Arg Ile Gln Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Ala Tyr Ala
50 55 60

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

Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Phe His Gly Ser Thr Met Tyr Phe Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 228
<211> 117
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 228

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

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

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

Gly Phe Ile Tyr Pro Asp Lys Ser Tyr Thr Asn Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

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

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
Página 47

198

BHC 07 1 093 ST25
90

85

95

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 229
<211> 123
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 229

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

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

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

Trp Leu Gly Arg Ile Tyr Tyr Arg Ser Gln Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala
50 55 60

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

Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Trp Ile Thr Gly Trp Arg Ile Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 230
<211> 120
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 230

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30

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

Ser Phe Ile Ser Gly Tyr Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

134

BHC 07 1 093 ST25

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

Ala Arg Lys Met Tyr Trp Trp Ser Asp Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 231
<211> 121
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 231

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

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

Ser Ser Ile Ser Gly Gly Gly Ser Lys Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Tyr Pro Gly Pro Thr Gly His Val Phe Phe Asp Ile Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 232
<211> 116
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 232

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

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

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

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

108

BHC 07 1 093 ST25

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

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

Ala Arg Thr Ile Gly Ile Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 233
<211> 115
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 233

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Glu Met Arg Leu Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 234
<211> 126
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 234

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

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

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

138

BHC 07 1 093 ST25

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

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

Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Tyr His Gln Gly Leu Tyr Gly Asn His Met
100 105 110

Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 235
<211> 118
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 235

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

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

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

Trp Leu Ala Leu Ile Asp Trp Asp Asp Asp Lys Ser Tyr Ser Thr Ser
50 55 60

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

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

Cys Ala Arg Ile Gln Gly Trp Asn Tyr Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 236
<211> 120
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 236

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Ala Ala Trp Ser Trp Ile Arg Gln Ser Pro Gly Arg Gly Leu Glu
Página 51

140

35

40

BHC 07 1 093 ST25

45

Trp Leu Gly Arg Ile Gly Gln Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala
50 55 60

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

Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Arg Phe Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 237
<211> 118
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 237

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser His
20 25 30

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

Thr Ile Ser Ser Asn Gly Ser Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

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

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

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 238
<211> 115
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 238

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

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

241

BHC 07 1 093 ST25

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

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

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

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

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

Val Ser Ser
115

<210> 239
<211> 118
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 239

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Asn Ile Ser Gly Asn Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

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

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

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 240
<211> 120
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 240

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

142

BHC 07 1 093 ST25

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

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

Ser Tyr Ile Arg Ser Gly Ser Ser Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Thr Ala Pro Ala Gly His Gly Val Phe Ala Asn Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 241
<211> 110
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 241

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Ser Ser
20 25 30

Arg Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Lys Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
50 55 60

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

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Asp Phe Pro
85 90 95

Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
100 105 110

<210> 242
<211> 111
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 242

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

BHC 07 1 093 ST25

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Ser Ser
20 25 30

Arg Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Lys Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
50 55 60

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser His Asp Pro
85 90 95

Ser Gly Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
100 105 110

<210> 243
<211> 110
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 243

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Ser Ser
20 25 30

Arg Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Lys Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
50 55 60

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

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Asp Phe Pro
85 90 95

Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
100 105 110

<210> 244
<211> 110
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 244

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Ser Ser
20 25 30

Arg Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
Página 55

35 40 BHC 07 1 093 ST25 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Lys Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
50 55 60

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

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Asp Phe Pro
85 90 95

Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
100 105 110

<210> 245
<211> 110
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 245

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Ser Ser
20 25 30

Arg Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Lys Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
50 55 60

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Tyr Ser Lys Pro
85 90 95

Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
100 105 110

<210> 246
<211> 111
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 246

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Ser Ser
20 25 30

Arg Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Lys Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
50 55 60

145

BHC 07 1 093 ST25

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser His Asp Pro
85 90 95

Ser Gly Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
100 105 110

<210> 247
<211> 111
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 247

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Ser Ser
20 25 30

Arg Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Lys Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
50 55 60

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Gln Asp Pro
85 90 95

Ser Ser Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
100 105 110

<210> 248
<211> 110
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 248

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ile Val Ser Gly Tyr
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 Ser Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

BHC 07 1 093 ST25

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Leu Arg Ser Pro
85 90 95

Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
100 105 110

<210> 249
<211> 111
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 249

Asp Ile Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

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

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

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

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Thr Tyr Asp Arg Arg Thr
85 90 95

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

<210> 250
<211> 111
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 250

Asp Ile Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

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

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

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

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Thr Tyr Asp Arg Arg Thr
85 90 95

BHC 07 1 093 ST25
Phe Ser Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105 110

<210> 251
<211> 110
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 251

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Ser Ser
20 25 30

Arg Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Lys Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
50 55 60

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

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Asp Phe Pro
85 90 95

Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
100 105 110

<210> 252
<211> 112
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 252

Asp Ile Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

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

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

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

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Trp Asp Arg Ala Asp
85 90 95

Gly Ser Tyr Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105 110

<210> 253

148

BHC 07 1 093 ST25

<211> 113
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 253

Asp Ile Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

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

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

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

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

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Ala Trp Ala His Met
85 90 95

Ser Leu Gly Lys Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln

<210> 254
<211> 113
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 254

Asp Ile Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

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

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

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

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

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp His Ser
85 90 95

Gln Met Gly Lys Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln

148

BHC 07 1 093 ST25

<210> 255
<211> 224
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 255

Asp Ile Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

Gln Asp Ile Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly
115 120 125

Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser
130 135 140

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
145 150 155 160

Leu Ile Tyr Asn Asp Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
165 170 175

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu
180 185 190

Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Thr Tyr Asp Arg Arg
195 200 205

Thr Phe Ser Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
210 215 220

<210> 256
<211> 109
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 256

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

150

BHC 07 1 093 ST25

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ile Val Ser Gly Tyr
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 Ser Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
100 105

<210> 257
<211> 109
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 257

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 Asn Ile Gly Ser Tyr
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Met Pro Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
100 105

<210> 258
<211> 111
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 258

Asp Ile Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

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

151

BHC 07 1 093 ST25
Asp Thr Val Thr Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45

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

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

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

Ser Met Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105 110

<210> 259
<211> 114
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 259

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Tyr Thr Tyr Leu Ser Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Lys Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr
85 90 95

Tyr Asp Ser Ser Ser Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr

<210> 260
<211> 112
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 260

Asp Ile Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

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

Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

35

40

45

Ile His Gly Asn Ala Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

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

Asn Ser Ser Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105 110

<210> 261
<211> 110
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 261

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Leu Thr Ser Asn
20 25 30

Gln Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

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

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Phe Pro
85 90 95

Ala Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
100 105 110

<210> 262
<211> 113
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 262

Asp Ile Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Asn
20 25 30

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

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

BHC 07 1 093 ST25

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

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

Met Gly Met Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln

<210> 263
<211> 109
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 263

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 Thr Ile Ser Ser Ala
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ser Tyr Ser Val
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
100 105

<210> 264
<211> 112
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 264

Asp Ile Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Asn Phe
20 25 30

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

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

141

BHC 07 1 093 ST25

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

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Ala Tyr Thr Thr Asp
85 90 95

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

<210> 265
<211> 110
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 265

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Thr Ser Asn
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ser Ser Ser Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
50 55 60

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Asp Ile Pro
85 90 95

Ala Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
100 105 110

<210> 266
<211> 109
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 266

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

155

BHC 07 1 093 ST25

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
100 105

<210> 267
<211> 109
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 267

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
100 105

<210> 268
<211> 110
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 268

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

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

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

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

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

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Lys Pro Thr Phe Ser
85 90 95

Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
Página 67

156

BHC 07 1 093 ST25

100

105

110

<210> 269
<211> 113
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 269

Asp Ile Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Asn Tyr Leu Ser Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln

<210> 270
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 270

Asp Ile Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Tyr Ala Ser Asn Ile Val
85 90 95

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

BHC 07 1 093 ST25

<210> 271
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 271

Asp Ile Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
 1 5 10 15

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

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

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

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

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Trp Val Gly Pro
 85 90 95

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

<210> 272
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 272

Asp Ile Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
 1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
 20 25 30

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

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

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

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

Tyr Thr Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
 100 105 110

<210> 273
 <211> 108
 <212> PRT

148

BHC 07 1 093 ST25

<213> Homo sapiens

<400> 273

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

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

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

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

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

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Trp Ala His Asp His Lys Val
85 90 95

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

<210> 274

<211> 110

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 274

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

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

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

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

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

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Gly Gln Met Ser Thr
85 90 95

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

<210> 275

<211> 113

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 275

Asp Ile Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
página 70

154

BHC 07 1 093 ST25

1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ser Ser Gly Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln

<210> 276
<211> 111
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 276

Asp Ile Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Ile Gly His Phe
20 25 30

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

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

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

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Phe Thr Phe Pro
85 90 95

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

<210> 277
<211> 112
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 277

Asp Ile Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

BHC 07 1 093 ST25

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser His
20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 278
<211> 111
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 278

Asp Ile Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
20 25 30

Arg Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

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

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

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ala Trp Asp Leu Leu Glu
85 90 95

Val Tyr Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105 110

<210> 279
<211> 111
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 279

Asp Ile Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

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

161

BHC 07 1 093 ST25

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

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

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

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

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

<210> 280
<211> 113
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 280

Asp Ile Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ile Gly
20 25 30

Tyr Asp Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Lys Asn Thr Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

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

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

His His Gly Ile Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln

<210> 281
<211> 113
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 281

Asp Ile Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

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

BHC 07 1 093 ST25
Ser Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45

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

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

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

Ser Ser Asp Thr Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln

<210> 282
<211> 113
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 282

Asp Ile Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

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

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

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

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

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Thr Tyr Asp Glu His
85 90 95

Gly Phe His Ile Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln

<210> 283
<211> 112
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 283

Asp Ile Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Tyr

163

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

<210> 284
<211> 363
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 284
caggtggaat tggttcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt 60
agctgcaaag gttccggata ttcctttact aattattgga ttggttgggt gcgccagatg 120
cctgggaagg gtctcgagt gatgggcgtt atcatgccgt ctgatagcta taccggttat 180
tctccgagct ttcagggcca ggtgaccatt agcgcggata aaagcattag caccgcgtat 240
cttcaatgga gcagcctgaa agcgagcgat acggccatgt attattgcgc gcgttatggt 300
catggtatgt atggtggtgc tcttgatggt tggggccaag gcaccctggt gacggttagc 360
tca 363

<210> 285
<211> 363
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 285
caggtgcaat tggttcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt 60
agctgcaaag gttccggata ttcctttact aattattgga ttggttgggt gcgccagatg 120
cctgggaagg gtctcgagt gatgggcgtt atttggcctg ttgattcttg gactcagtat 180
tctccttctt ttcaggggtca ggtcaccatt agcgcggata aaagcattag caccgcgtat 240
cttcaatgga gcagcctgaa agcgagcgat acggccatgt attattgcgc gcgttatggt 300
catggtatgt atggtggtgc tcttgatggt tggggccaag gcaccctggt gacggttagc 360
tca 363

<210> 286
<211> 363
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 286
caggtgcaat tggttcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt 60
agctgcaaag gttccggata ttcctttact aattattgga ttggttgggt gcgccagatg 120

BHC 07 1 093 ST25
cctgggaagg gtctcgagt gatgggcttt atttggcctg ttgattcttg gactcagtat 180
tctccttctt ttcaggggtca ggtcaccatt agcgcggata aaagcattag caccgcgtat 240
cttcaatgga gcagcctgaa agcgagcgat acggccatgt attattgcgc gcgttatggt 300
catggtatgt atggtggtgc tcttgatggt tggggccaag gcaccctggt gacggtttagc 360
tca 363

<210> 287
<211> 363
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 287
caggtgcaat tggttcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt 60
agctgcaaag gttccggata ttcctttact aattattgga ttggttgggt gcgccagatg 120
cctgggaagg gtctcgagt gatgggcatt atttggccta ttgattcttt tactcagtat 180
tctccttctt ttcaggggtca ggtgaccatt agcgcggata aaagcattag caccgcgtat 240
cttcaatgga gcagcctgaa agcgagcgat acggccatgt attattgcgc gcgttatggt 300
catggtatgt atggtggtgc tcttgatggt tggggccaag gcaccctggt gacggtttagc 360
tca 363

<210> 288
<211> 363
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 288
caggtgcaat tggttcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt 60
agctgcaaag gttccggata ttcctttact aattattgga ttggttgggt gcgccagatg 120
cctgggaagg gtctcgagt gatgggcgtt atcatgccgt ctgatagcta taccggttat 180
tctccgagct ttcagggcca ggtgaccatt agcgcggata aaagcattag caccgcgtat 240
cttcaatgga gcagcctgaa agcgagcgat acggccatgt attattgcgc gcgttatggt 300
catggtatgt atggtggtgc tcttgatggt tggggccaag gcaccctggt gacggtttagc 360
tca 363

<210> 289
<211> 363
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 289
caggtgcaat tggttcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt 60
agctgcaaag gttccggata ttcctttact aattattgga ttggttgggt gcgccagatg 120
cctgggaagg gtctcgagt gatgggcgtt atcatgccgt ctgatagcta taccggttat 180
tctccgagct ttcagggcca ggtgaccatt agcgcggata aaagcattag caccgcgtat 240
cttcaatgga gcagcctgaa agcgagcgat acggccatgt attattgcgc gcgttatggt 300
catggtatgt atggtggtgc tcttgatggt tggggccaag gcaccctggt gacggtttagc 360
tca 363

<210> 290

<211> 363
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 290
caggtgcaat tggttcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt 60
agctgcaaag gttccggata ttcctttact aattattgga ttggttgggt gcgccagatg 120
cctgggaagg gtctcgagt gatgggcgtt atcatgccgt ctgatagcta tacccgttat 180
tctccgagct ttcagggccca ggtgaccatt agcgcggata aaagcattag caccgcgtat 240
cttcaatgga gcagcctgaa agcgagcgat acggccatgt attattgcgc gcgttatggt 300
catggtatgt atggtggtgc tcttgatgtt tggggccaag gcaccctggt gacggttagc 360
tca 363

<210> 291
<211> 363
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 291
caggtgcaat tgggtgaaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg 60
agctgcgcgg cctccggatt taccttttct gattatgcta tgtcttgggt gcgccaagcc 120
cctgggaagg gtctcgagt ggtgagcgct atcatgtatg attctagctc taccttttat 180
gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtattaat 300
tatatttata agggtgttca ttttgattat tggggccaag gcaccctggt gacggttagc 360
tca 363

<210> 292
<211> 357
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 292
caggtggaat tggttcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgcgag cgtgaaagtg 60
agctgcaaag cctccggata tacctttact ggtaattata ttaattgggt ccgccaagcc 120
cctgggcagg gtctcgagt gatgggcatt atcaatccgc atggtggcga tacgaagtac 180
gcgcagaagt ttcagggccg ggtgaccatg acccgtgata ccagcattag caccgcgtat 240
atggaactga gcagcctgcg tagcgaagat acggccgtgt attattgcgc gcgttggcat 300
catggtactt ggatttttga ttattggggc caaggcaccc tggtgacggt tagctca 357

<210> 293
<211> 357
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 293
caggtgcaat tggttcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgcgag cgtgaaagtg 60
agctgcaaag cctccggata tacctttact ggtaattata ttaattgggt ccgccaagcc 120
cctgggcagg gtctcgagt gatgggcatt attaatccta ctaagggttg gactctttat 180
gctcagaagt ttcagggtcg ggtcaccatg acccgtgata ccagcattag caccgcgtat 240
atggaactga gcagcctgcg tagcgaagat acggccgtgt attattgcgc gcgttggcat 300

166

BHC 07 1 093 ST25

catggtactt ggatttttga ttattggggc caaggcaccc tggtgacggt tagctca 357

<210> 294
<211> 363
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 294
caggtgcaat tggttcagag cggcgcgga gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt 60
agctgcaaag gttccggata ttcctttact aattattgga ttggttggt gcgccagatg 120
cctgggaagg gtctcgagt gatgggcttt atttggcctt ctgattcttg gacttcttat 180
tctccttctt ttcagggtca ggtgaccatt agcgcggaata aaagcattag caccgcgtat 240
cttcaatgga gcagcctgaa agcgagcgat acggccatgt attattgcgc gcgttatggt 300
catggtatgt atggtggtgc tcttgatgtt tggggccaag gcaccctggt gacggttagc 360
tca 363

<210> 295
<211> 357
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 295
caggtgcaat tggttcagag cggcgcgga gtgaaaaaac cgggcgagag cgtgaaagt 60
agctgcaaag cctccggata tacctttact ggtaattata ttaattgggt ccgccaagcc 120
cctgggcagg gtctcgagt gatgggcatt atcaatccgc atggtggcga tacgaagtac 180
gcgcagaagt ttcagggccg ggtgaccatg acccgtgata ccagcattag caccgcgtat 240
atggaactga gcagcctgcg tagcgaagat acggccgtgt attattgcgc gcgttggcat 300
catggtactt ggatttttga ttattggggc caaggcaccc tggtgacggt tagctca 357

<210> 296
<211> 345
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 296
caggtgcaat tggttcagtc tggcgcgga gtgaaaaaac cgggcagcag cgtgaaagt 60
agctgcaaag cctccggagg cactttttct tcttattatt tttcttgggt gcgccaagcc 120
cctgggcagg gtctcgagt gatgggcgt atcattccga agtttggctc tgcgaattac 180
gcgcagaagt ttcagggccg ggtgaccatt accgcggatg aaagcaccag caccgcgtat 240
atggaactga gcagcctgcg tagcgaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtcgtact 300
tctatggatt attggggcca aggcaccctg gtgacgggta gctca 345

<210> 297
<211> 345
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 297
caggtgcaat tggttcagtc tggcgcgga gtgaaaaaac cgggcagcag cgtgaaagt 60
agctgcaaag cctccggagg cactttttct tcttattatt tttcttgggt gcgccaagcc 120
cctgggcagg gtctcgagt gatgggcgt atcattccga agtttggctc tgcgaattac 180

BHC 07 1 093 ST25
gcgcagaagt ttcagggccg ggtgaccatt accgcggatg aaagcaccag caccgcgtat 240
atggaactga gcagcctgcg tagcgaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtcgtact 300
tctatggatt attggggcca aggcaccctg gtgacggtta gctca 345

<210> 298
<211> 360
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 298
caggtggaat tggttcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt 60
agctgcaaag gttccggata ttcctttact tcttattgga ttggttgggt gcgccaggcc 120
cctgggaagg gtctcgagt gatgggcatt atcgatccgg gtgatagccg taccctttat 180
tctccgagct ttcagggcca ggtgaccatt agcgcggata aaagcattag caccgcgtat 240
cttcaatgga gcagcctgaa agcgagcgat acggccatgt attattgcgc gcgtggtcag 300
ctttatggtg gtacttatat ggatggtttg ggccaaggca ccctggtgac ggtagctca 360

<210> 299
<211> 363
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 299
caggtgcaat tgggtgaaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg 60
agctgcgcgg cctccggatt taccttttct gattatgcta tgtcttgggt gcgccaagcc 120
cctgggaagg gtctcgagt ggtgagcgct atcatgtatg attctagctc taccttttat 180
gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat 240
ctgcaaataga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtattaat 300
tatatttata aggggtgttca ttttgattat tggggccaag gcaccctggt gacggttagc 360
tca 363

<210> 300
<211> 348
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 300
caggtgcaat tgcaagaaag tgggtccgggc ctggtgaaac cgggcgaaac cctgagcctg 60
acctgcaccg tttccggagg cagcatttct aattattatt ggtcttggat tcgccaggcc 120
cctgggaagg gtctcgagt gattggcgag atctatcatt ctggcggtag ctattataat 180
ccgagcctga aaggccgggt gaccattagc gttgatactt cgaaaaacca gtttagcctg 240
aaactgagca gcgtgacggc ggaagatacg gccgtgtatt attgcgcgcg tcctatggat 300
aatcttcctg atatttgggg ccaaggcacc ctggtgacgg ttagctca 348

<210> 301
<211> 348
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 301
caggtgcaat tgggtgaaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg 60
agctgcgcgg cctccggatt taccttttct tcttatggta tgtcttgggt gcgccaagcc 120

168

BHC 07 1 093 ST25

cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagcggg atctcttatt cttctagcgc tacctattat	180
gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat	240
ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcgc gcgttatctt	300
tattattttg atgtttgggg ccaaggcacc ctggtgacgg ttagctca	348

<210> 302
 <211> 345
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 302	
caggtgcaat tgggtgaaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg	60
agctgcgcgg cctccggatt taccttttct aattcttggg tgtcttgggt gcgccaagcc	120
cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagcgtc atcacttatt ggggtagcaa tacctattat	180
gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat	240
ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtactaag	300
ttttttgcta attggggcca aggcaccctg gtgacgggta gctca	345

<210> 303
 <211> 345
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 303	
caggtgcaat tgggttcagtc tggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcagcag cgtgaaagt	60
agctgcaaag cctccggagg cacttttctt aattattcta tttcttgggt gcgccaagcc	120
cctgggcagg gtctcgagtg gatgggccgt atcattccga attttggcac tgcgaattac	180
gcgcagaagt ttcaggggccg ggtgaccatt accgcggatg aaagcaccag caccgcgtat	240
atggaactga gcagcctgcg tagcgaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtggtatt	300
tattttgctt tttggggcca aggcaccctg gtgacgggta gctca	345

<210> 304
 <211> 360
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 304	
caggtgcaat tgggttcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgcgag cgtgaaagt	60
agctgcaaag cctccggata tacctttact tcttatgctc ttcattgggt ccgccaagcc	120
cctgggcagg gtctcgagtg gatgggcatt atcaatccgc agaatggcgg tacgaattac	180
gcgcagaagt ttcaggggccg ggtgaccatg acccgtgata ccagcattag caccgcgtat	240
atggaactga gcagcctgcg tagcgaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtaagcat	300
aagtatcgta ttggttctat ggatgtttgg ggccaaggca ccctggtgac ggtagctca	360

<210> 305
 <211> 351
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 305	
caggtgcaat tgggttcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt	60

169

BHC 07 1 093 ST25
agctgcaaag gttccggata ttcctttact aattattgga ttggttgggt gcgccagatg 120
cctgggaagg gtctcgagt gatgggcatt atcgatccgc gtgagagctt taccggttat 180
tctccgagct ttcagggcca ggtgaccatt agcgcggata aaagcattag caccgcgtat 240
cttcaatgga gcagcctgaa agcgagcgat acggccatgt attattgcgc gcgttatatg 300
aaggggtggtt atgattattg gggccaaggc accctggtga cggttagctc a 351

<210> 306
<211> 360
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 306
caggtgcaat tgcaacagtc tgggccgggc ctggtgaaac cgagccaaac cctgagcctg 60
acctgtgcga tttccggaga tagcgtgagc tctcgttctg ctgcttgggg ttggattcgc 120
cagtctcctg ggcgtggcct cgagtggctg ggccgtatcg gttatcgtag caagtggatg 180
aacgattatg cggtgagcgt gaaaagccgg attaccatca acccgatac ttcgaaaaac 240
cagtttagcc tgcaactgaa cagcgtgacc ccggaagata cggccgtgta ttattgcgcg 300
cgtatgcagg gttttcagct tgattattgg ggccaaggca ccctggtgac ggtagctca 360

<210> 307
<211> 345
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 307
caggtgcaat tggttcagtc tggcgcgga gtgaaaaaac cgggcagcag cgtgaaagt 60
agctgcaaag cctccggagg cactttttct aattattctc ttcattgggt gcgccaagcc 120
cctgggcagg gtctcgagt gatgggcgg atcgttccga tttttggcac tgcgaattac 180
gcgcagaagt ttcagggccg ggtgaccatt accgcggatg aaagcaccag caccgcgtat 240
atggaactga gcagcctgcg tagcgaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtacttat 300
acttttgctg tttggggcca aggcaccctg gtgacgggta gctca 345

<210> 308
<211> 345
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 308
caggtgcaat tggttcagtc tggcgcgga gtgaaaaaac cgggcagcag cgtgaaagt 60
agctgcaaag cctccggagg cactttttct aattattctc ttcattgggt gcgccaagcc 120
cctgggcagg gtctcgagt gatgggcgg atcgttccga tttttggcac tgcgaattac 180
gcgcagaagt ttcagggccg ggtgaccatt accgcggatg aaagcaccag caccgcgtat 240
atggaactga gcagcctgcg tagcgaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtacttat 300
acttttgctg tttggggcca aggcaccctg gtgacgggta gctca 345

<210> 309
<211> 342
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 309
caggtgcaat tggttcagag cggcgcgga gtgaaaaaac cgggcgcgag cgtgaaagt 60

BHC 07 1 093 ST25

agctgcaaag cctccggata tacctttact atttatgata tgcattgggt ccgccaagcc	120
cctgggcagg gtctcgagtg gatgggctat atctctccgt attctggcga tacgaattac	180
gcgcagaagt ttcagggccg ggtgaccatg acccgtgata ccagcattag caccgcgtat	240
atggaactga gcagcctgcg tagcgaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtgggttg	300
caggatTTTT ggggccaagg caccctgggt acggttagct ca	342

<210> 310
<211> 378
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 310	
caggtgcaat tgcaacagtc tgggtccgggc ctggtgaaac cgagccaaac cctgagcctg	60
acctgtgcga tttccggaga tagcgtgagc tctaattctg ctgcttgggg ttggattcgc	120
cagtctcctg ggcgtggcct cgagtggctg ggccgtatct cttatcgtag ccgttggtat	180
aacaattatg cgggtgagcgt gaaaagccgg attaccatca acccggatac ttcgaaaaac	240
cagtttagcc tgcaactgaa cagcgtgacc ccggaagata cggccgtgta ttattgcgcg	300
cgttattatt ctgatcattt tggcttttat ccttattttg attattgggg ccaaggcacc	360
ctggtgacgg ttagctca	378

<210> 311
<211> 378
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 311	
caggtgcaat tggttcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt	60
agctgcaaag gttccggata ttcttttaat acttcttggg tttgggtgcg ccagatgcct	120
gggaaggggtc tcgagtggat gggcattatc catccgggtc atagctatac ccgttattct	180
ccgagctttc agggccaggt gaccattagc gcggataaaa gcattagcac cgcgtatctt	240
caatggagca gcctgaaagc gagcgatacg gccatgtatt attgcgcgcg tggatggtg	300
ggtccttctt ctcagggtaa ttattttggt tgggtttatg atgtttgggg ccaaggcacc	360
ctggtgacgg ttagctca	378

<210> 312
<211> 375
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 312	
caggtgcaat tgcaacagtc tgggtccgggc ctggtgaaac cgagccaaac cctgagcctg	60
acctgtgcga tttccggaga tagcgtgagc tctaattctg ctgcttgggtc ttggattcgc	120
cagtctcctg ggcgtggcct cgagtggctg ggccgtatct attatcgtag caagaagtgg	180
tataacgatt atgcggtgag cgtgaaaagc cggattacca tcaaccggga tacttcgaaa	240
aaccagttta gcctgcaact gaacagcgtg accccggaag atacggccgt gtattattgc	300
gcgcgtaatt attctgggtcc tatgtattat tatggtgatg tttggggcca aggcaccctg	360
gtgacggtta gctca	375

171

<210> 313
<211> 369
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 313
caggtgcaat tgcaacagtc tgggtccgggc ctggtgaaac cgagccaaac cctgagcctg 60
acctgtgcga tttccggaga tagcgtgagc tctaattctg ctgcttggtc ttggattcgc 120
cagtctcctg ggcgtggcct cgagtggctg ggccgtatcc agtatcgtag caagtgggtat 180
aacgcttatg cgggtgagcgt gaaaagccgg attaccatca acccgatac ttcgaaaaac 240
cagtttagcc tgcaactgaa cagcgtgacc ccggaagata cggccgtgta ttattgcgcg 300
cgtggttttc atggttctac tatgtatttt gatgtttggg gccaaggcac cctggtgacg 360
gtagctca 369

<210> 314
<211> 351
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 314
caggtgcaat tgggttcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt 60
agctgcaaag gttccggata ttcctttact acttattgga ttggttggtt gcgccaagcc 120
cctgggaagg gtctcgagtg gatgggcttt atctatccgg ataagagcta taccaattat 180
tctccgagct ttcagggcca ggtgaccatt agcgcggata aaagcattag caccgcgtat 240
cttcaatgga gcagcctgaa agcgagcgat acggccatgt attattgcgc gcgtggtctt 300
gggtggttctt ttgatgtttg gggccaaggc accctggtga cggtagctc a 351

<210> 315
<211> 369
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 315
caggtgcaat tgcaacagtc tgggtccgggc ctggtgaaac cgagccaaac cctgagcctg 60
acctgtgcga tttccggaga tagcgtgagc tctaattctg cttcttggtc ttggattcgc 120
cagtctcctg ggcgtggcct cgagtggctg ggccgtatct attatcgtag ccagtgggtat 180
aacgattatg cgggtgagcgt gaaaagccgg attaccatca acccgatac ttcgaaaaac 240
cagtttagcc tgcaactgaa cagcgtgacc ccggaagata cggccgtgta ttattgcgcg 300
cgtggttgga ttactggttg gcgtattttt gattattggg gccaaggcac cctggtgacg 360
gtagctca 369

<210> 316
<211> 360
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 316
caggtgcaat tgggtgaaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg 60
agctgcgcgg cctccggatt taccttttct acttatgcta tgtcttggtt gcgccaagcc 120
cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagcttt atctctggtt atggtagctc tacctattat 180
gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat 240

BHC 07 1 093 ST25
ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcg gcgtaagatg 300
tattggtggt ctgatggttt tgattattgg ggccaaggca ccctggtgac ggtagctca 360

<210> 317
<211> 363
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 317
caggtgcaat tgggtgaaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg 60
agctgcgcgg cctccggatt taccttttct cgttatgcta tttcttgggt gcgccaagcc 120
cctgggaagg gtctcgagt ggtgagctct atctctggtg gtggtagcaa gaccttttat 180
gcgcatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcg gcgttatcct 300
ggcctactg gtcattgttt ttttgatatt tggggccaag gcaccctggt gacggttagc 360
tca 363

<210> 318
<211> 348
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 318
caggtgcaat tgggtcagtc tggcgcgga gtgaaaaaac cgggcagcag cgtgaaagt 60
agctgcaaag cctccggagg cactttttct tcttattata tttcttgggt gcgccaagcc 120
cctgggcagg gtctcgagt gatgggcgg atcattccga agtttggcac tgcgaattac 180
gcgcagaagt ttcagggccg ggtgaccatt accgcggatg aaagcaccag caccgcgtat 240
atggaactga gcagcctgcg tagcgaagat acggccgtgt attattgcg gcgtactatt 300
ggtatttatg attcttgggg ccaaggcacc ctggtgacgg ttagctca 348

<210> 319
<211> 345
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 319
caggtgcaat tgggtcagtc tggcgcgga gtgaaaaaac cgggcagcag cgtgaaagt 60
agctgcaaag cctccggagg cactttttct tctatgcta tttcttgggt gcgccaagcc 120
cctgggcagg gtctcgagt gatgggcaat atcatgccga tttttggcgt tgcgaattac 180
gcgcagaagt ttcagggccg ggtgaccatt accgcggatg aaagcaccag caccgcgtat 240
atggaactga gcagcctgcg tagcgaagat acggccgtgt attattgcg gcgtgagatg 300
cgtcttgctt attggggcca aggcaccctg gtgacgggta gctca 345

<210> 320
<211> 378
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 320
caggtgcaat tgcaacagtc tgggtccggc ctggtgaaac cgagccaaac cctgagcctg 60
acctgtgcga tttccggaga tagcgtgagc tctaatactg ctgcttggtc ttggattcgc 120
cagtctcctg ggcgtggcct cgagtggctg ggccgtatcc gttatcgtag caagtggat 180

BHC 07 1 093 ST25

aacgattatg cgggtgagcgt gaaaagccgg attaccatca acccggatac ttcgaaaaac 240
 cagtttagcc tgcaactgaa cagcgtgacc ccggaagata cggccgtgta ttattgcgcg 300
 cgtggttatc atcagggctt ttatggtaat catatgtttg atgtttgggg ccaaggcacc 360
 ctggtgacgg ttagctca 378

<210> 321
 <211> 354
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 321
 caggtgcaat tgaaagaaag cggcccggcc ctggtgaaac cgacccaaac cctgaccctg 60
 acctgtacct tttccggatt tagcctgtct tcttctggtg ttggtgtgtc ttggattcgc 120
 cagccgcctg ggaaagccct cgagtggctg gctcttatcg attgggatga tgataagtct 180
 tatagcacca gcctgaaaac gcgtctgacc attagcaaag atacttcgaa aaatcaggtg 240
 gtgctgacta tgaccaacat ggacccgggtg gatacggcca cctattattg cgcgcgatt 300
 cagggttgga attatgatgt ttggggccaa ggcaccctgg tgacggttag ctca 354

<210> 322
 <211> 360
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 322
 caggtgcaat tgcaacagtc tgggtccgggc ctggtgaaac cgagccaaac cctgagcctg 60
 acctgtgcga tttccggaga tagcgtgagc tcttcttctg ctgcttggtc ttggattcgc 120
 cagtctcctg ggcgtggcct cgagtggctg ggccgtatcg gtcagcgtag caagtggat 180
 aacgattatg cgggtgagcgt gaaaagccgg attaccatca acccggatac ttcgaaaaac 240
 cagtttagcc tgcaactgaa cagcgtgacc ccggaagata cggccgtgta ttattgcgcg 300
 cgttctcggt ttggttattt tgatgtttgg ggccaaggca ccctgggtgac ggtagctca 360

<210> 323
 <211> 354
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 323
 caggtgcaat tgggtgaaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg 60
 agctgcgcgg cctccggatt taccttttct tctcattatt cttgggtgcg ccaagcccct 120
 gggaaagggc tcgagtgggt gagcactatc tcttctaatt gtagctatac ctattatgcg 180
 gatagcgtga aaggccgttt taccatttca cgtgataatt cgaaaaacac cctgtatctg 240
 caaatgaaca gcctgcgtgc ggaagatacg gccgtgtatt attgcgcgcg ttttgttgct 300
 cgtcttaatg tttttgatta ttggggccaa ggcaccctgg tgacggttag ctca 354

<210> 324
 <211> 345
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 324
 caggtgcaat tgggtcagtc tggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcagcag cgtgaaagtg 60

174

BHC 07 1 093 ST25

agctgcaaag cctccggagg cactttttct aattatacta tttcttgggt gcgccaagcc	120
cctgggcagg gtctcgagt gatgggcaat atcattccgg cttttggcta tgcgaattac	180
gcgcagaagt ttcagggccg ggtgaccatt accgcggatg aaagcaccag caccgcgtat	240
atggaactga gcagcctgcg tagcgaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtaagttt	300
acttttgatg tttggggcca aggcaccctg gtgacgggta gctca	345

<210> 325
 <211> 354
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 325 caggtgcaat tgggtgaaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg	60
agctgcgcgg cctccggatt taccttttct tcttattatt cttgggtgcg ccaagcccct	120
gggaagggtc tcgagtgggt gagcaatatt tctggtaatt gtagctctac ctattatgcg	180
gatagcgtga aaggccgttt taccatttca cgtgataatt cgaaaaacac cctgtatctg	240
caaatgaaca gcctgcgtgc ggaagatacg gccgtgtatt attgcgcgcg tcttattgct	300
actcttggtg cttttgatta ttggggccaa ggcaccctgg tgacgggttag ctca	354

<210> 326
 <211> 360
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 326 caggtgcaat tgggtgaaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg	60
agctgcgcgg cctccggatt taccttttct aattatggta ttcattgggt gcgccaagcc	120
cctgggaagg gtctcgagt ggtgagctat atccgttctg gttctagcga tacctattat	180
gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat	240
ctgcaaataga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtactgct	300
cctgctgggtc atggtgtttt tgctaattgg ggccaaggca ccctggtgac ggtagctca	360

<210> 327
 <211> 330
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 327 gatatcgtgc tgacccagag cccggcgacc ctgagcctgt ctccgggcga acgtgcgacc	60
ctgagctgca gagcgagcca gtctgttcgt tcttctcgtc tggcttggtg ccagcagaaa	120
ccagggtcaag caccgcgtct attaatattat ggtgcttcta agcgtgcaac tgggggtccc	180
gcgcgtttta gcggctctgg atccggcacg gattttaccc tgaccattag cagcctggaa	240
cctgaagact ttgcgactta ttattgccag cagtattatg attttcctcc tacctttggc	300
caggggtacga aagttgaaat taaacgtacg	330

<210> 328
 <211> 333
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 328 gatatcgtgc tgacccagag cccggcgacc ctgagcctgt ctccgggcga acgtgcgacc	60
--	----

BHC 07 1 093 ST25

ctgagctgca gagcgagcca gtctgttcgt tcttctcgtc tggcttggtta ccagcagaaa	120
ccagggtcaag caccgctctt attaatattat ggtgcttcta agcgtgcaac tgggggtccc	180
gcgcgttttta gcggctcttg atccggcacg gattttaccc tgaccattag cagcctggaa	240
cctgaagact ttgcggtgta ttattgccag cagtattctc atgacacctc tgggtacctt	300
ggccagggtta cgaaagttga aattaaacgt acg	333

<210> 329
<211> 330
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 329	
gatatactgc tgacccagag cccggcgacc ctgagcctgt ctccgggcga acgtgagacc	60
ctgagctgca gagcgagcca gtctgttcgt tcttctcgtc tggcttggtta ccagcagaaa	120
ccagggtcaag caccgctctt attaatattat ggtgcttcta agcgtgcaac tgggggtccc	180
gcgcgttttta gcggctcttg atccggcacg gattttaccc tgaccattag cagcctggaa	240
cctgaagact ttgcgactta ttattgccag cagtattatg attttctcc tacctttggc	300
cagggtacga aagttgaaat taaacgtacg	330

<210> 330
<211> 330
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 330	
gatatactgc tgacccagag cccggcgacc ctgagcctgt ctccgggcga acgtgagacc	60
ctgagctgca gagcgagcca gtctgttcgt tcttctcgtc tggcttggtta ccagcagaaa	120
ccagggtcaag caccgctctt attaatattat ggtgcttcta agcgtgcaac tgggggtccc	180
gcgcgttttta gcggctcttg atccggcacg gattttaccc tgaccattag cagcctggaa	240
cctgaagact ttgcgactta ttattgccag cagtattatg attttctcc tacctttggc	300
cagggtacga aagttgaaat taaacgtacg	330

<210> 331
<211> 330
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 331	
gatatactgc tgacccagag cccggcgacc ctgagcctgt ctccgggcga acgtgagacc	60
ctgagctgca gagcgagcca gtctgttcgt tcttctcgtc tggcttggtta ccagcagaaa	120
ccagggtcaag caccgctctt attaatattat ggtgcttcta agcgtgcaac tgggggtccc	180
gcgcgttttta gcggctcttg atccggcacg gattttaccc tgaccattag cagcctggaa	240
cctgaagact ttgcggtgta ttattgccag cagttttatt ctaagcctat tacctttggc	300
cagggtacga aagttgaaat taaacgtacg	330

<210> 332
<211> 333
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 332

136

BHC 07 1 093 ST25

gatatcgtgc tgacccagag cccggcgacc ctgagcctgt ctccgggcga acgtgcgacc	60
ctgagctgca gagcgagcca gtctgttcgt tcttctcgtc tggcttggtta ccagcagaaa	120
ccaggtcaag caccgcgtct attaatat ggtgcttcta agcgtgcaac tgggggtccc	180
gcgcgtttta gcggctctgg atccggcacg gattttaccc tgaccattag cagcctggaa	240
cctgaagact ttgcggtgta ttattgccag cagtattctc atgaccttc tggtagcttt	300
ggccagggta cgaaagttga aattaaacgt acg	333

<210> 333
 <211> 333
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 333	
gatatcgtgc tgacccagag cccggcgacc ctgagcctgt ctccgggcga acgtgcgacc	60
ctgagctgca gagcgagcca gtctgttcgt tcttctcgtc tggcttggtta ccagcagaaa	120
ccaggtcaag caccgcgtct attaatat ggtgcttcta agcgtgcaac tgggggtccc	180
gcgcgtttta gcggctctgg atccggcacg gattttaccc tgaccattag cagcctggaa	240
cctgaagact ttgcggtgta ttattgccag cagtattctc aggatccttc ttctaccttt	300
ggccagggta cgaaagttga aattaaacgt acg	333

<210> 334
 <211> 330
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 334	
gatatcgtgc tgacccagag cccggcgacc ctgagcctgt ctccgggcga acgtgcgacc	60
ctgagctgca gagcgagcca gattgtttcc gggtatctgg cttggtacca gcagaaacca	120
ggtcaagcac cgctctatt aatttatggt gcttcttctc gtgcaactgg ggtcccggcg	180
cgttttagcg gctctggatc cggcacggat ttaccctga ccattagcag cctggaacct	240
gaagactttg cgggtgatta ttgccagcag tgggtctcttc gttctccttt tacctttggc	300
caggttacga aagttgaaat taaacgtacg	330

<210> 335
 <211> 333
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 335	
gatatcgtgc tgacccagcc gccttcagtg agtggcgcac caggtcagcg tgtgaccatc	60
tcgtgtagcg gcagcagcag caacattggt tctaattatg tgtcttggtta ccagcagttg	120
cccgggacgg cgccgaaact tctgatttat aatgataatc agcgtccctc aggcgtgccg	180
gatcgtttta gcgcatcaa aagcggcacc agcgcgagcc ttgcgattac gggcctgcaa	240
agcgaagacg aagcggatta ttattgctct acttatgac gtcgtacttt ttctgtgttt	300
ggcggcgcca cgaagttaac cgtcctaggt cag	333

<210> 336
 <211> 333
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

177

BHC 07 1 093 ST25

<400> 336
 gatatcgtgc tgacccagcc gccttcagtg agtggcgcac caggtcagcg tgtgaccatc 60
 tcgtgtagcg gcagcagcag caacattggg tctaattatg tgtcttggtta ccagcagttg 120
 cccgggacgg cgccgaaact tctgatttat aatgataatc agcgtccctc aggcgtgccc 180
 gatcgtttta gcggatccaa aagcggcacc agcgcgagcc ttgcgattac gggcctgcaa 240
 agcgaagacg aagcggatta ttattgctct acttatgatc gtcgtacttt ttctgtgttt 300
 ggcgggcgga cgaagttaac cgtcctaggt cag 333

<210> 337
 <211> 330
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 337
 gatatcgtgc tgacccagag cccggcgacc ctgagcctgt ctccgggcca acgtgcgacc 60
 ctgagctgca gagcgagcca gtctgttcgt tcttctcgtc tggcttggtta ccagcagaaa 120
 ccaggtcaag caccgctctt attaatattat ggtgcttcta agcgtgcaac tgggggtccc 180
 gcgcgtttta gcggctctgg atccggcacg gattttaccc tgaccattag cagcctggaa 240
 cctgaagact ttgcgactta ttattgccag cagtattatg attttcctcc tacctttggc 300
 cagggtagca aagttgaaat taaacgtacg 330

<210> 338
 <211> 336
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 338
 gatatcgtgc tgacccagcc gccttcagtg agtggcgcac caggtcagcg tgtgaccatc 60
 tcgtgtagcg gcagcagcag caacattggg tctaattatg tgtcttggtta ccagcagttg 120
 cccgggacgg cgccgaaact tctgatttat aatgataatc agcgtccctc aggcgtgccc 180
 gatcgtttta gcggatccaa aagcggcacc agcgcgagcc ttgcgattac gggcctgcaa 240
 agcgaagacg aagcggatta ttattgctct tcttgggatc gtgctgatgg ttcttatgtg 300
 tttggcgggc gcacgaagtt aaccgtccta ggtcag 336

<210> 339
 <211> 339
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 339
 gatatcgcac tgacccagcc agcttcagtg agcggctcac caggtcagag cattaccatc 60
 tcgtgtacgg gtactagcag cgatgttggg ggttataatt atgtgtcttg gtaccagcag 120
 catcccgga aggcgccgaa acttatgatt tattctgttt ctaagcgtcc ctcaggcgtg 180
 agcaaccgtt ttagcggatc caaaagcggc aacaccgcca gcctgaccat tagcggcctg 240
 caagcgggaag acgaagcggg ttattattgc ggtgcttggg ctcatatgtc tcttggttaag 300
 gtgtttggcg gcggcacgaa gttaaccgtt cttggccag 339

<210> 340
 <211> 339
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

170

BHC 07 1 093 ST25

<400> 340
 gatatcgcac tgacccagcc agcttcagtg agcggctcac caggtcagag cattaccatc 60
 tcgtgtacgg gtactagcag cgatgttggt gggtataatt atgtgtcttg gtaccagcag 120
 catccccgga aggcgccgaa acttatgatt tattctgttt ctaagcgtcc ctcaggcgtg 180
 agcaaccgtt ttagcggatc caaaagcggc aacaccgcga gcctgaccat tagcggcctg 240
 caagcggaag acgaagcgga ttattattgc gctacttggg atcattctca gatgggtaag 300
 gtgtttggcg gcggcacgaa gttaaccgtc ctaggtcag 339

<210> 341
 <211> 339
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 341
 gatatcgcac tgacccagcc agcttcagtg agcggctcac caggtcagag cattaccatc 60
 tcgtgtacgg gtactagcag cgatgttggt gggtataatt atgtgtcttg gtaccagcag 120
 catccccgga aggcgccgaa acttatgatt tattctgttt ctaagcgtcc ctcaggcgtg 180
 agcaaccgtt ttagcggatc caaaagcggc aacaccgcga gcctgaccat tagcggcctg 240
 caagcggaag acgaagcgga ttattattgc gctacttggg atcattctca gatgggtaag 300
 gtgtttggcg gcggcacgaa gttaaccgtc ctaggtcag 339

<210> 342
 <211> 327
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 342
 gatatcgtgc tgacccagag cccggcgacc ctgagcctgt ctccgggcga acgtgcgacc 60
 ctgagctgca gagcgagcca gattgtttcc gggtatcttg cttggtacca gcagaaacca 120
 ggtcaagcac cgcgtctatt aatttatggt gcttcttctc gtgcaactgg ggtcccggcg 180
 cgtttttagcg gctctggatc cggcacggat tttaccctga ccattagcag cctggaacct 240
 gaagactttg cgacttatta ttgccagcag tattataatt tttcttttac ctttggccag 300
 ggtacgaaag ttgaaattaa acgtacg 327

<210> 343
 <211> 327
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 343
 gatatccaga tgacccagag cccgtctagc ctgagcgcca gcgtgggtga tcgtgtgacc 60
 attacctgca gagcgagcca gaatattggt tcttatctga attggtacca gcagaaacca 120
 ggtaaagcac cgaaactatt aatttataat tcttctactt tgcaaagcgg ggtcccgtcc 180
 cgtttttagcg gctctggatc cggcactgat tttaccctga ccattagcag cctgcaacct 240
 gaagactttg cgacttatta ttgccagcag cggttctaata tgcctattac ctttggccag 300
 ggtacgaaag ttgaaattaa acgtacg 327

<210> 344
 <211> 333
 <212> DNA

178

<213> Homo sapiens

<400> 344
 gatatcgcac tgaccagcc agcttcagtg agtggcgcac caggtcagcg tgtgaccatc 60
 tcgtgtacgg gtactagcag cgatgttggg gcttctgata ctgtgacttg gtaccagcag 120
 catcccggga aggcgccgaa acttatgatt tatgctgtta ataagcgccc ctcaggcgtg 180
 agcaaccgtt ttagcggatc caaaagcggc aacaccgcga gcctgaccat tagcggcctg 240
 caagcgggaag acgaagcggg ttattattgc gcttctcgtg attcttcttc tatggtgttt 300
 ggcgggcgca cgaagttaac cgttcttggc cag 333

<210> 345
 <211> 342
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 345
 gatatcgtga tgaccagag ccactgagc ctgccagtg ctccgggcga gcctgcgagc 60
 attagctgca gaagcagcca aagcctgctt cattctaata gctatactta tctgtcttgg 120
 taccttcaaa aaccaggtca aagcccgag ctattaattt atcttggttc taagcgtgcc 180
 agtgggggtcc cggatcgttt tagcggctct ggatccggca ccgattttac cctgaaaatt 240
 agccgtgtgg aagctgaaga cgtgggcgtg tattattgcc agcagtatta tgattcttct 300
 tctacctttg gccagggtac gaaagttgaa attaaacgta cg 342

<210> 346
 <211> 336
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 346
 gatatcgtgc tgaccagcc gccttcagtg agtggcgcac caggtcagcg tgtgaccatc 60
 tcgtgtagcg gcagcagcag caacattggg cctaattatg tgccttggtg ccagcagttg 120
 cccgggacgg cgccgaaact tctgattcat ggtaatgcta atcgtccctc aggcgtgccg 180
 gatcgtttta gcggatccaa aagcggcacc agcgcgagcc ttgcgattac gggcctgcaa 240
 agcgaagacg aagcggatta ttattgccag tcttatgatt tttttactaa ttcttctgtg 300
 tttggcggcg gcacgaagt aaccgttctt ggccag 336

<210> 347
 <211> 330
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 347
 gatatcgtgc tgaccagag cccggcgacc ctgagcctgt ctccgggcga acgtgcgacc 60
 ctgagctgca gagcgagcca gtctcttact tctaatacgc tggcttggtg ccagcagaaa 120
 ccaggtaag caccgcgtct attaatattat gattcttcta atcgtgcaac tgggggtccc 180
 gcgcgtttta gcggctctgg atccggcacg gattttaccc tgaccattag cagcctggaa 240
 cctgaagact ttgcggttta ttattgccag cagtatgggt cttttcctgc tacctttggc 300
 caggggtacga aagttgaaat taaacgtacg 330

<210> 348
 <211> 339

180

<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 348
gatatcgcac tgacccagcc agcttcagtg agcggctcac caggtcagag cattaccatc 60
tcgtgtacgg gtactagcag cgatgttggg ggtaataatt ttgtgtcttg gtaccagcag 120
catccccgga aggcgccgaa acttatgatt tattatgggtg attctcgtcc ctcaggcgtg 180
agcaaccgtt ttagcggatc caaaagcggc aacaccgcga gcctgaccat tagcggcctg 240
caagcggaag acgaagcgga ttattattgc cagtcttggg atgctcctat gggatatgtg 300
gtgtttggcg gcggcacgaa gttaaccgtt cttggccag 339

<210> 349
<211> 339
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 349
gatatcgcac tgacccagcc agcttcagtg agcggctcac caggtcagag cattaccatc 60
tcgtgtacgg gtactagcag cgatgttggg ggtaataatt ttgtgtcttg gtaccagcag 120
catccccgga aggcgccgaa acttatgatt tattatgggtg attctcgtcc ctcaggcgtg 180
agcaaccgtt ttagcggatc caaaagcggc aacaccgcga gcctgaccat tagcggcctg 240
caagcggaag acgaagcgga ttattattgc cagtcttggg atgctcctat gggatatgtg 300
gtgtttggcg gcggcacgaa gttaaccgtt cttggccag 339

<210> 350
<211> 336
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 350
gatatcgcac tgacccagcc agcttcagtg agcggctcac caggtcagag cattaccatc 60
tcgtgtacgg gtactagcag cgatgttggg aattttaatt atgtgaattg gtaccagcag 120
catccccgga aggcgccgaa acttatgatt tattctgttt cttctcgtcc ctcaggcgtg 180
agcaaccgtt ttagcggatc caaaagcggc aacaccgcga gcctgaccat tagcggcctg 240
caagcggaag acgaagcgga ttattattgc ggtgcttata ctactgatac tctttctgtg 300
tttggcggcg gcacgaagtt aaccgttctt ggccag 336

<210> 351
<211> 330
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 351
gatatcgtgc tgacccagag cccggcgacc ctgagcctgt ctccgggcca acgtgcgacc 60
ctgagctgca gagcgagcca gtctgttact tctaattatc tggcttggtg ccagcagaaa 120
ccagggtcaag caccgcgtct attaatattat gggtcttctt ctcgtgcaac tgggggtccc 180
gcgcgtttta gcggctctgg atccggcacg gattttaccc tgaccattag cagcctggaa 240
cctgaagact ttgcggttta ttattgccag cagtattctg atattcctgc tacctttggc 300
cagggtagca aagttgaaat taaacgtacg 330

<210> 352

101

<211> 327
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 352
gatatccaga tgaccagag cccgtctagc ctgagcgca gcgtgggtga tcgtgtgacc 60
attacctgca gagcgagcca gtctattaat cgttctctga cttggtacca gcagaaacca 120
ggtaaagcac cgaaactatt aatttatgct gcttctaatt tgcaaagcgg ggtcccgtcc 180
cgttttagcg gctctggatc cggcactgat tttaccctga ccattagcag cctgcaacct 240
gaagactttg cggtttatta ttgccttcag gtttataatc ttcctcttac ctttggccag 300
ggtacgaaag ttgaaattaa acgtacg 327

<210> 353
<211> 339
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 353
gatatcgac tgaccagcc agcttcagtg agcggctcac caggtcagag cattaccatc 60
tcgtgtacgg gtactagcag cgatattggg ggttttaatt atgtgtcttg gtaccagcag 120
catcccgga aggcgccgaa acttatgatt tatgatgttt ctaatcgtcc ctcaggcgtg 180
agcaaccgtt ttagcggatc caaaagcggc aacaccgca gcctgaccat tagcggcctg 240
caagcggaag acgaagcgga ttattattgc tctacttatg atgatgatca gcaggatgct 300
gtgtttggcg gcggcacgaa gttaaccgtt cttggccag 339

<210> 354
<211> 330
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 354
gatatcgaac tgaccagcc gccttcagtg agcgttgca caggtcagac cgcgcgtatc 60
tcgtgtagcg gcgataatat tcctaatttt tatgttcatt ggtaccagca gaaaccggg 120
caggcgccag ttcttgtgat ttatgaggat tctgatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180
tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcgga 240
gacgaagcgg attattattg ccagtcttat gataagccta ctttttctgg tgtgtttggc 300
ggcggcacga agttaaccgt tcttggccag 339

<210> 355
<211> 339
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 355
gatatcgac tgaccagcc agcttcagtg agcggctcac caggtcagag cattaccatc 60
tcgtgtacgg gtactagcag cgatattggg cgttatcatt atgtgtcttg gtaccagcag 120
catcccgga aggcgccgaa agttatgatt tattctgttt ctaagcgtcc ctcaggcgtg 180
agcaaccgtt ttagcggatc caaaagcggc aacaccgca gcctgaccat tagcggcctg 240
caagcggaag acgaagcgga ttattattgc tctgcttatg atactaataa ttatctttct 300
gtgtttggcg gcggcacgaa gttaaccgtt cttggccag 339

182

BHC 07 1 093 ST25

<210> 356
 <211> 324
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 356
 gatatcgtgc tgacccagcc gccttcagtg agtggcgcac caggtcagcg tgtgaccatc 60
 tcgtgtagcg gcagcagcag caacattggt aataattctg tgaattggta ccagcagttg 120
 cccgggacgg cgccgaaact tctgatttat aataatcagc gtccctcagg cgtgccggat 180
 cgttttagcg gatccaaaag cggcaccagc gcgagccttg cgattacggg cctgcaaagc 240
 gaagacgaag cggattatta ttgccaggct tatgcttcta atattgtgtt tggcggcggc 300
 acgaagttaa ccgttcttgg ccag 324

<210> 357
 <211> 333
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 357
 gatatcgcac tgacccagcc agcttcagtg agcggctcac caggtcagag cattaccatc 60
 tcgtgtacgg gtactagcag cgatgttggg gattataatt atgtgtcttg gtaccagcag 120
 catccccgga aggcgccgaa acttatgatt tatcgtgttg ataatcgccc ctcaggcgtg 180
 agcaaccgtt ttagcggatc caaaagcggc aacaccgcga gcctgaccat tagcggcctg 240
 caagcggaag acgaagcgga ttattattgc cagtcttggg ttggtccttc tactgtgttt 300
 ggcggcggca cgaagttaac cgttcttggc cag 333

<210> 358
 <211> 333
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 358
 gatatcgtgc tgacccagcc gccttcagtg agtggcgcac caggtcagcg tgtgaccatc 60
 tcgtgtagcg gcagcagcag caacattggt aataattatg tgtcttggta ccagcagttg 120
 cccgggacgg cgccgaaact tctgatttat tctaattctc agcgtccctc aggcgtgccg 180
 gatcgtttta gcggatccaa aagcggcacc agcgcgagcc ttgcgattac gggcctgcaa 240
 agcgaagacg aagcggatta ttattgccag tcttatgac ataattctta tactgtgttt 300
 ggcggcggca cgaagttaac cgttcttggc cag 333

<210> 359
 <211> 324
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 359
 gatatcgaac tgacccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgtatc 60
 tcgtgtagcg gcgataatct tcgttctaag tatgctcatt ggtaccagca gaaacccggg 120
 caggcgccag ttcttgtgat ttattctaag gataatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180
 tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240
 gacgaagcgg attattattg ctcttcttgg gctcatgac ataaggtgtt tggcggcggc 300
 acgaagttaa ccgttcttgg ccag 324

187

BHC 07 1 093 ST25

<210> 360
<211> 330
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 360
gatatcgaac tgacccagcc gccttcagtg agcggtgcac caggtcagac cgcgcgatc 60
tcgtgtacg gcgataatat tggttctaag gttgctactt ggtaccagca gaaacccggg 120
caggcgccag ttcttgtgat ttattatgat aatgatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180
tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240
gacgaagcgg attattattg ccagtcttat gatggtcaga tgtctacttc tgtgtttggc 300
ggcggcacga agttaaccgt tcttggccag 330

<210> 361
<211> 339
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 361
gatatcgac tgacccagcc agcttcagtg agcgggtcac caggtcagag cattaccatc 60
tcgtgtacgg gtactagcag cgatgttggg ggttataatt atgtgtcttg gtaccagcag 120
catcccgga aggcgccgaa acttatgatt tattctgtta ataatcgccc ctcaggcgtg 180
agcaaccgtt ttagcggatc caaaagcggc aacaccgcca gcctgaccat tagcggcctg 240
caagcggaag acgaagcggg ttattattgc tctacttatg atcatacttc ttctggtttt 300
gtgtttggcg gcggcacgaa gttaaccgtt cttggccag 339

<210> 362
<211> 333
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 362
gatatcgac tgacccagcc agcttcagtg agcgggtcac caggtcagag cattaccatc 60
tcgtgtacgg gtactagcag cgatattggg cattttaatt atgtgtcttg gtaccagcag 120
catcccgga aggcgccgaa acttatgatt tattctgtta tttctcgccc ctcaggcgtg 180
agcaaccgtt ttagcggatc caaaagcggc aacaccgcca gcctgaccat tagcggcctg 240
caagcggaag acgaagcggg ttattattgc gcttctttta cttttccttc tcttgtgttt 300
ggcggcgga cgaagttaac cgttcttggc cag 333

<210> 363
<211> 336
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 363
gatatcgtgc tgacccagcc gccttcagtg agtggcgcac caggtcagcg tgtgaccatc 60
tcgtgtacg gcagcagcag caacattggg tctcatactg tgaattggta ccagcagttg 120
cccgggacgg cgccgaaact tctgatttat gatgttaata agcgtccctc aggcgtgccg 180
gatcgtttta gcggatcaa aagcggcacc agcgcgagcc ttgcgattac gggcctgcaa 240
agcgaagacg aagcggatta ttattgcgct tcttgggatt ctgttcaggt ttctcctgtg 300
tttggcggcg gcacgaagtt aaccgttctt ggccag 336

184

<210> 364
<211> 333
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 364
gatatcgtgc tgaccagcc gccttcagtg agtggcgcac caggtcagcg tgtgaccatc 60
tcgtgtacgg gcagcagcag caacattggt aataatcgtg tgtcttggtta ccagcagttg 120
ccccggacgg cgccgaaact tctgatttat ggtaataata agcgtccctc aggcgtgccg 180
gatcgtttta gcggatccaa aagcggcacc agcgcgagcc ttgcgattac gggcctgcaa 240
agcgaagacg aagcggatta ttattgctct gcttgggata ttcttgaggt ttatgtgttt 300
ggcggcggca cgaagttaac cgttcttggc cag 333

<210> 365
<211> 333
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 365
gatatcgcac tgaccagcc agcttcagtg agcggctcac caggtcagag cattaccatc 60
tcgtgtacgg gtactagcag cgatattggt acttataatc atgtgtcttg gtaccagcag 120
catccccgga aggcgccgaa acttatgatt tataatgtta ataagcgtcc ctcaggcgtg 180
agcaaccgtt ttagcggatc caaaagcggc aacaccgcga gcctgaccat tagcggcctg 240
caagcggaag acgaagcgga ttattattgc tctgcttatg ctcttctgc tgttgtgttt 300
ggcggcggca cgaagttaac cgttcttggc cag 333

<210> 366
<211> 339
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 366
gatatcgtgc tgaccagcc gccttcagtg agtggcgcac caggtcagcg tgtgaccatc 60
tcgtgtacgg gcagcagcag caacattggt attggttatg atgtgaattg gtaccagcag 120
ttgccccgga cggcgccgaa acttctgatt tataagaata ctaatcgtcc ctcaggcgtg 180
ccggatcgtt ttagcggatc caaaagcggc accagcgcga gccttgcgat tacgggcctg 240
caaagcgaag acgaagcgga ttattattgc tcttcttatg attcttttca tcatggtatt 300
gtgtttggcg gcggcacgaa gttaaccgtt cttggccag 339

<210> 367
<211> 339
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 367
gatatcgcac tgaccagcc agcttcagtg agcggctcac caggtcagag cattaccatc 60
tcgtgtacgg gtactagcag cgatcttggt gggtattctt atgtgtcttg gtaccagcag 120
catccccgga aggcgccgaa acttatgatt tataatgtta ataatcgtcc ctcaggcgtg 180
agcaaccgtt ttagcggatc caaaagcggc aacaccgcga gcctgaccat tagcggcctg 240
caagcggaag acgaagcgga ttattattgc tcttcttatg attatgtttc ttctgatact 300

BHC 07 1 093 ST25
gtgtttggcg gcggcacgaa gttaaccgtt cttggccag 339

<210> 368
<211> 339
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 368
gatatcgcac tgaccagcc agcttcagtg agcggctcac caggtcagag cattaccatc 60
tcgtgtacgg gtactagcag cgatgttggt ggttataatt atgtgtcttg gtaccagcag 120
catcccgga aggcgccgaa agttatgatt tatggtgtta ctaagcgtcc ctccaggcgtg 180
agcaaccgtt ttagcggatc caaaagcggc aacaccgca gcctgaccat tagcggcctg 240
caagcggag acgaagcggg ttattattgc cagacttatg atgagcatgg ttttcatatt 300
gtgtttggcg gcggcacgaa gttaaccgtt cttggccag 339

<210> 369
<211> 336
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 369
gatatcgctg tgaccagcc gccttcagtg agtggcgcac caggtcagcg tgtgaccatc 60
tcgtgtagcg gcagcagcag caacattggt aattatcgtg tgtcttggtta ccagcagttg 120
cccgggacgg cgccgaaact tctgatttat ggtaataata agcgtccctc aggcgtgccg 180
gatcgtttta gcggatccaa aagcggcacc agcgcgagcc ttgcgattac gggcctgcaa 240
agcgaagacg aagcggatta ttattgctct acttatactg gtcttccttt tactactgtg 300
tttggcggcg gcacgaagtt aaccgttctt ggccag 336

<210> 370
<211> 327
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 370

Glu Val Glu Lys Thr Ala Cys Pro Ser Gly Lys Lys Ala Arg Glu Ile
1 5 10 15

Asp Glu Ser Leu Ile Phe Tyr Lys Lys Trp Glu Leu Glu Ala Cys Val
20 25 30

Asp Ala Ala Leu Leu Ala Thr Gln Met Asp Arg Val Asn Ala Ile Pro
35 40 45

Phe Thr Tyr Glu Gln Leu Asp Val Leu Lys His Lys Leu Asp Glu Leu
50 55 60

Tyr Pro Gln Gly Tyr Pro Glu Ser Val Ile Gln His Leu Gly Tyr Leu
65 70 75 80

Phe Leu Lys Met Ser Pro Glu Asp Ile Arg Lys Trp Asn Val Thr Ser
85 90 95

Leu Glu Thr Leu Lys Ala Leu Leu Glu Val Asn Lys Gly His Glu Met
100 105 110

1966

BHC 07 1 093 ST25

Ser Pro Gln Val Ala Thr Leu Ile Asp Arg Phe Val Lys Gly Arg Gly
115 120 125

Gln Leu Asp Lys Asp Thr Leu Asp Thr Leu Thr Ala Phe Tyr Pro Gly
130 135 140

Tyr Leu Cys Ser Leu Ser Pro Glu Glu Leu Ser Ser Val Pro Pro Ser
145 150 155 160

Ser Ile Trp Ala Val Arg Pro Gln Asp Leu Asp Thr Cys Asp Pro Arg
165 170 175

Gln Leu Asp Val Leu Tyr Pro Lys Ala Arg Leu Ala Phe Gln Asn Met
180 185 190

Asn Gly Ser Glu Tyr Phe Val Lys Ile Gln Ser Phe Leu Gly Gly Ala
195 200 205

Pro Thr Glu Asp Leu Lys Ala Leu Ser Gln Gln Asn Val Ser Met Asp
210 215 220

Leu Ala Thr Phe Met Lys Leu Arg Thr Asp Ala Val Leu Pro Leu Thr
225 230 235 240

Val Ala Glu Val Gln Lys Leu Leu Gly Pro His Val Glu Gly Leu Lys
245 250 255

Ala Glu Glu Arg His Arg Pro Val Arg Asp Trp Ile Leu Arg Gln Arg
260 265 270

Gln Asp Asp Leu Asp Thr Leu Gly Leu Gly Leu Gln Gly Gly Ile Pro
275 280 285

Asn Gly Tyr Leu Val Leu Asp Leu Ser Met Gln Glu Ala Leu Ser Gly
290 295 300

Thr Pro Cys Leu Leu Gly Pro Gly Pro Val Leu Thr Val Leu Ala Leu
305 310 315 320

Leu Leu Ala Ser Thr Leu Ala
325

<210> 371
<211> 340
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 371

Gly Gly Ser Ser Thr Ile Leu Arg Pro Arg Phe Arg Arg Glu Val Glu
1 5 10 15

Lys Thr Ala Cys Pro Ser Gly Lys Lys Ala Arg Glu Ile Asp Glu Ser
20 25 30

Leu Ile Phe Tyr Lys Lys Trp Glu Leu Glu Ala Cys Val Asp Ala Ala
35 40 45

107

BHC 07 1 093 ST25

Leu Leu Ala Thr Gln Met Asp Arg Val Asn Ala Ile Pro Phe Thr Tyr
50 55 60

Glu Gln Leu Asp Val Leu Lys His Lys Leu Asp Glu Leu Tyr Pro Gln
65 70 75 80

Gly Tyr Pro Glu Ser Val Ile Gln His Leu Gly Tyr Leu Phe Leu Lys
85 90 95

Met Ser Pro Glu Asp Ile Arg Lys Trp Asn Val Thr Ser Leu Glu Thr
100 105 110

Leu Lys Ala Leu Leu Glu Val Asn Lys Gly His Glu Met Ser Pro Gln
115 120 125

Val Ala Thr Leu Ile Asp Arg Phe Val Lys Gly Arg Gly Gln Leu Asp
130 135 140

Lys Asp Thr Leu Asp Thr Leu Thr Ala Phe Tyr Pro Gly Tyr Leu Cys
145 150 155 160

Ser Leu Ser Pro Glu Glu Leu Ser Ser Val Pro Pro Ser Ser Ile Trp
165 170 175

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

Val Leu Tyr Pro Lys Ala Arg Leu Ala Phe Gln Asn Met Asn Gly Ser
195 200 205

Glu Tyr Phe Val Lys Ile Gln Ser Phe Leu Gly Gly Ala Pro Thr Glu
210 215 220

Asp Leu Lys Ala Leu Ser Gln Gln Asn Val Ser Met Asp Leu Ala Thr
225 230 235 240

Phe Met Lys Leu Arg Thr Asp Ala Val Leu Pro Leu Thr Val Ala Glu
245 250 255

Val Gln Lys Leu Leu Gly Pro His Val Glu Gly Leu Lys Ala Glu Glu
260 265 270

Arg His Arg Pro Val Arg Asp Trp Ile Leu Arg Gln Arg Gln Asp Asp
275 280 285

Leu Asp Thr Leu Gly Leu Gly Leu Gln Gly Gly Ile Pro Asn Gly Tyr
290 295 300

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

Leu Leu Gly Pro Gly Pro Val Leu Thr Val Leu Ala Leu Leu Leu Ala
325 330 335

Ser Thr Leu Ala
340

1080

BHC 07 1 093 ST25

<210> 372
<211> 113
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 372

Asp Ile Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

Gln

2)

Antibody	HCDR1	HCDR2	HCDR3	LCDR1	LCDR2	LCDR3	VH Protein	VL Protein	VH Nucleotide	VL Nucleotide
	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID
MF-236	16	51	83	115	145	182	225	268	311	354
MF-252	17	52	84	116	146	183	226	269	312	355
MF-275	17	53	85	117	147	184	227	270	313	356
MF-423	18	54	86	118	148	185	228	271	314	357
MF-427	19	55	87	119	149	186	229	272	315	358
MF-428	20	56	88	120	150	187	230	273	316	359
MF-C	21	57	89	121	151	188	231	274	317	360
MF-I	22	58	90	102	152	189	232	275	318	361
MF-M	23	59	91	122	153	190	233	276	319	362
MF-P	24	60	92	123	154	191	234	277	320	363
MF-Q	25	61	93	124	155	192	235	278	321	364
MF-S	26	62	94	125	156	193	236	279	322	365
MF-U	27	63	95	126	157	194	237	280	323	366
MF-V	28	64	96	127	158	195	238	281	324	367
MF-W	29	65	97	102	159	196	239	282	325	368
MF-Y	30	66	98	128	155	197	240	283	326	369

18

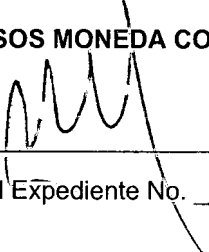
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 0020546
		Bogotá D.C., Febrero 28 de 2013 - 12:51:55

RECIBIDO DE : MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS LTDA					NI 800.020.909
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	467977075	28/02/2013	3.440.000.00

*** Conceptos Pagados ***				
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1,50005-01-01	SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	30.000.00	30.000.00
				\$30.000.00
=====				

SON: **TREINTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. Reivind. Adicional
Exp. 10061059

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-061059- -00007-0000

Fecha: 2013-05-30 16:24:54 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11. PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 190