

PCT

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Organización y
Digitalización CSA Ltda

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

10-75718

21. EXPEDIENTE Nº

54. TÍTULO AGENTES FIJADORES Y EPITOPOS WISE.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07K 16/18

71. SOLICITANTE AMGEN INC.

DOMICILIO Thousand Oaks, California, Estados Unidos de América

74. APODERADO DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

22. BOGOTÁ, D.C.

de C
21-06-2010



No. 10-075718- -00000-0000

Fecha: 2010-06-23 15:50:32 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR.
Tra. 11 PATENTEIYII. Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 355

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE:

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **AMGEN INC.**

Dirección: One Amgen Center Drive, Patent Operations, M/S 28-2-C, Thousand Oaks, California 91320-1799, Estados Unidos.

Nacionalidad o domicilio: Thousand Oaks, California, Estados Unidos de América

Lugar de Constitución: California, Estados Unidos de América

Teléfono:

Fax:

E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)

Nombre: DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN

Dirección: Carrera 11 No. 86-53, piso 6

Teléfono: 6 181088

Fax: 6350824

E-mail: clarkemodet@clarkemodet.com.co

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Número

41.654.882

TP

20824 CSJ

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: **VER HOJA ANEXA**

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2008/012987

Fecha 21 de noviembre de 2008

Publicación Internacional No. WO 2009/070243 A2

Fecha 4 de junio de 2009

6

TÍTULO (54)

AGENTES FIJADORES Y EPITOPOS WISE.

7

Clasificación Internacional (51)

C07K 16/18

8 **Prioridad**

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

(32) Fecha

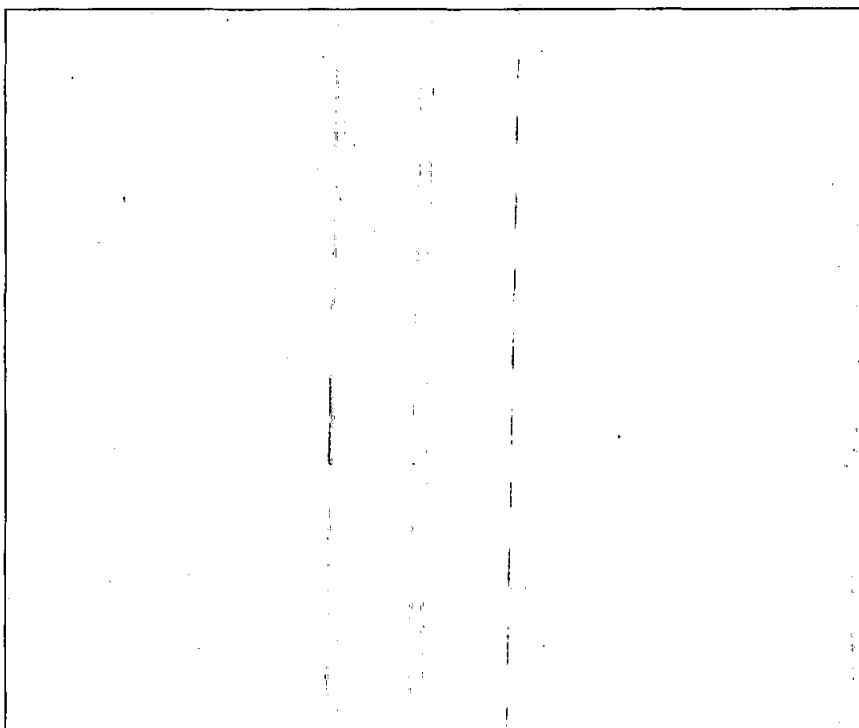
21 de noviembre de 2007

(31) Número de Solicitud

61/004.037

- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Poderes si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de deposito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros Opinión escrita

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE : DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN

FIRMA:

C.C. 41.654.882

T.P. 20824

ANEXOS

INVENTORES

- 1.) **QIAN, Xueming**
(596 Myrtle Court Oak Park, California 91377, Estados Unidos de América);
- 2.) **GRAHAM, Kevin**
(1627 Charterwood Court Thousand Oaks, California 91362, Estados Unidos de América);
- 3.) **SHIMAMOTO, Grant**
(3483 Brokenhill Street Newbury Park, California 91320, Estados Unidos de América);
- 4.) **TIPTON, Barbara S.**
(2847 Capella Way Thousand Oaks, California 91362, Estados Unidos de América);
- 5.) **TSAI, Mei-Mei**
(87 East Gainsborough Thousand Oaks, California 91360, Estados Unidos de América);
- 6.) **WINTERS, Aaron George**
(2501 Pierpont Blvd. Ventura, California 93001, Estados Unidos de América);
- 7.) **ZHANG, Li**
(5243 Via Capote Thousand Oaks, California 91320, Estados Unidos de América).

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 36,563
FECHA : MAYO 6 DE 2010



Ri

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	353151680	05/05/2010	91,310,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	PRORROGAS Y RENOVACIONES	554,000.00
		TOTAL :	\$ 554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL ASUNTO No.

3
P-2576

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

MIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 45,137

FECHA : JUNIO 2 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-075718- -00000-0000

Fecha: 2010-06-23 15:50:32 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 355

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	134881294	02/06/2010	98,035,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
49		INSCRIPCION DE LICENCIAS Y DERECH	500,000.00
		TOTAL :	\$ 500,000.00

SON: QUINIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 45,316
FECHA : JUNIO 2 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-075718- -00000-0000

Fecha: 2010-06-23 15:50:32 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 355

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	134881294	02/06/2010	98,035,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	20,000.00
		TOTAL :	\$ 20,000.00

SON: VEINTE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXCEDENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

AGENTES FIJADORES Y EPITOPOS WISE

[0001] La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisoria de los Estados Unidos N.º 61/004.037, presentada el 21 de noviembre de 2007, la cual se incorpora así a la presente por referencia.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] La fibrosis se define en general como el desarrollo de tejido conectivo adicional como parte del proceso de curación e incluye con conjunto diverso de síntomas. La fibrosis excesiva es un problema grave que tiene escasas opciones terapéuticas.

[0003] Las proteínas que contienen nudo de cisteína generalmente son importantes reguladoras de funciones clave y afectan diversos tipos de células. Wise (USAG-1, SOSTDC1) es una proteína secretada que contiene nudo de cisteína y se expresa principalmente en el riñón, los pulmones y las células epiteliales. Los ratones WISE KO son fértiles y sus riñones tienen función normal. Sin embargo, cuando son expuestos a desarrollar lesión renal, sea por obstrucción ureteral unilateral (UUO) o por inyección del agente quimiotáctico cisplatino, los ratones WISE KO están protegidos (Yanagita et al., J. Clin Invest. 2006 Enero 4; 116(1): 70-79). En el modelo UUO, hay mucho menos fibrosis en el riñón afectado en los ratones WISE KO y se expresa mucho menos aSMA, un marcador de la activación de miofibroblastos y se mantiene la expresión del marcador de células epiteliales E-cadherina. En un modelo de cisplatino de lesión renal, la delección de WISE protegió al animal contra la lesión tubular y redujo la mortalidad (Tanaka et al., publicación en línea de avanzada internacional sobre

riñón el 17 de octubre de 2007). Además, cuando los ratones WISE KO (ratones aka USAG-1 KO) se cultivaron con ratones Col4a3 KO, los ratones con doble *knockout* tenían significativamente menos proteinuria y desarrollaron menos enfermedad renal de estadio terminal respecto de los ratones Col4a3 KO con el gen WT WISE. A las 4 semanas de edad, los ratones USAG-1+/+, 3(IV)-/- ya mostraron proteinuria severa con extensa separación de la membrana basal glomerular (GBM), mientras que los ratones doble KO mostraron estructura normal de GBM. A las 10 semanas de edad, los ratones USAG-1+/+, 3(IV)-/- desarrollaron enfermedad renal de estadio terminal, mientras que los ratones doble KO mostraron función renal significativamente conservada con menos cambios histológicos renales. (Resumen de la reunión de ASN TH-FC059 2008).

[0004] Estos datos sugieren que WISE podría ser un regulador de la función del riñón adulto. Sin embargo, estos estudios se limitaron a ratones knock-out carentes de WISE durante todo su ciclo de desarrollo, en consecuencia no se podía predecir si la inhibición activa de la actividad de WISE mediante el uso de un inhibidor tal como un anticuerpo podría proporcionar beneficios terapéuticos para conservar la función renal en condiciones patológicas asociadas con diversas enfermedades fibróticas.

[0005] Los presentes inventores demostraron que era posible tratar trastornos de los pulmones y el riñón asociados con el daño y la reparación que incluyen fibrosis y disfunción orgánica, mediante el uso de agentes fijadores dirigidos a WISE.

BREVE SÍNTESIS DE LA INVENCION

[0006] Se describen en la presente composiciones y métodos que se pueden usar para prevenir o tratar la fibrosis renal y pulmonar, así como para prevenir o tratar el daño, la enfermedad y/o la lesión pulmonar y renal y se pueden usar para tratar una amplia variedad de enfermedades y trastornos descritos en la presente.

[0007] La invención también se refiere a regiones de WISE humano reconocidas por los agentes ligadores descritos en la presente, métodos para usar estas regiones y métodos para preparar dichas regiones.

[0008] La invención también se refiere a epitopos específicos de la región de WISE identificada como el dominio de nudo de cisteína y agentes ligadores que se fijan específicamente a dicha región.

[0009] La invención se refiere a agentes ligadores; tales como anticuerpos, que se fijan específicamente a WISE. Los agentes ligadores se pueden caracterizar por su capacidad para formar bloqueos cruzados en la fijación de al menos un anticuerpo descrito en la presente a WISE y/o para formar bloqueos cruzados con la fijación de WISE por al menos uno de dichos anticuerpos. Los anticuerpos y otros agentes ligadores de la invención también se pueden caracterizar por su patrón de fijación a los péptidos WISE humanos en un ensayo de competencia de fijación de epitopo de péptido WISE humano tal como está descrito en la presente.

[0010] En ciertas formas de realización, la invención se refiere a agentes ligadores tales como anticuerpos que inhiben la actividad de WISE y que pueden reducir el daño tisular y la fibrosis asociada en tejidos tales como los riñones, los pulmones, la piel, los ojos, el hígado y el corazón. Además, la invención se refiere a agentes ligadores que inhiben la proteinuria que se asocia con

diversas enfermedades renales mediadas por factores inmunológicos y no inmunes tales como en pacientes con nefropatía diabética, glomerulonefritis, nefropatía de membrana, lupus, trasplante y otras enfermedades renales que incluyen la manifestación de incremento de la proteinuria. Además, la invención se refiere a agentes ligadores que mejoran la función de los órganos o retrasan la pérdida de función en los órganos mencionados con anterioridad que son impactados debido a fibrosis y/o proteinuria incluso sin limitaciones enfermedades tales como enfermedades crónicas de riñón, nefropatía crónica por aloinjerto, fibrosis pulmonar idiopática, miocardiopatía, glaucoma (fibrosis del cristalino del ojo) y esclerodermia (fibrosis de la piel). Además, dado que la metástasis tumoral también usa mecanismos similares a los usados en la fibrosis de tejido, el agente ligador de WISE también puede ser útil para retrasar la metástasis tumoral y/o la progresión del cáncer.

[0011] En otras formas de realización, la invención se refiere a agentes ligadores, tales como anticuerpos, capaces de bloquear el efecto inhibidor de WISE en un ensayo celular.

[0012] La invención también se refiere en parte a construcciones de polipéptidos que comprenden dos, tres o cuatro fragmentos polipeptídicos ligados por al menos un enlace disulfuro, que representan una región nuclear del nudo de cistina de WISE y los anticuerpos capaces de ligarse específicamente a ella.

[0013] En una forma de realización, la invención se refiere a métodos para obtener epitopos adecuados para el uso como inmunógenos para generar, en mamíferos, agentes ligadores, tales como anticuerpos capaces de fijarse específicamente a

WISE; en ciertas formas de realización los agentes ligadores generados son capaces de neutralizar la actividad de WISE in vitro y/o in vivo.

[0014] En otra forma de realización, la invención se refiere a una composición para producir un anticuerpo específico para WISE cuando la composición se administra a un animal, en donde la composición comprende un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos que se selecciona del grupo que consiste de SEQ ID NO: 2, 4, 6 y 8.

[0015] En otras formas de realización, la invención también se refiere a una composición para generar un anticuerpo específico para WISE cuando la composición es administrada a un animal, en donde la composición comprende al menos un polipéptido que consiste esencialmente de la secuencia de aminoácidos de WISE humano, de ratón, de rata o de cinomolgus (SEQ ID NO: 2, 4, 6, o 8).

[0016] En una forma específica de realización, la invención también se refiere a un polipéptido que consiste esencialmente de una proteína humana WISE con truncaciones múltiples de SEQ ID NO: 2, en donde los aminoácidos 1 a 70, 113 a 126 y 171 a 206 de SEQ ID NO: 2 están ausentes del polipéptido; este polipéptido se puede obtener por expresión recombinante de fragmentos de la proteína, digestión por tripsina WISE humana y la proteína se puede aislar por fraccionamiento por HPLC entre otros métodos.

[0017] En otra forma específica de realización, la invención también se refiere a una porción inmunogénica del nudo de cisteína de WISE humano que comprende los aminoácidos 71 a 112 y 127 a 170 de SEQ ID NO:2, en donde la porción inmunogénica comprende al menos uno de:

[0018] (a) un enlace disulfuro entre los aminoácidos C1 y C5;

[0019] (b) un enlace disulfuro entre los aminoácidos C2 y C6; y

[0020] (c) un enlace disulfuro entre los aminoácidos C3 y C7;

[0021] La porción inmunogénica puede tener al menos dos de estos enlaces disulfuro; y la porción inmunogénica puede tener los tres enlaces disulfuro.

[0022] En una forma de realización, la invención se refiere a un método para generar un anticuerpo capaz de fijarse específicamente a WISE, que comprende: (a) inmunizar un animal con una composición que comprende un polipéptido que tiene los aminoácidos 24-206 de SEQ ID NO: 2, un polipéptido que tiene los aminoácidos 24-206 de SEQ ID NO: 4, un polipéptido que tiene los aminoácidos 24-206 de SEQ ID NO: 6 y un polipéptido que tiene los aminoácidos 24-206 de SEQ ID NO: 8; (b) recolectar sueros del animal; y (c) aislar de los sueros un anticuerpo capaz de fijarse específicamente e inhibir la actividad biológica de WISE.

[0023] En otras formas de realización, la invención también se refiere a un método para generar un anticuerpo capaz de fijarse específicamente a WISE, en donde el método comprende: (a) inmunizar un animal con una composición que comprende un fragmento de WISE que contiene un nudo de cisteína o uno de sus derivados; (b) recolectar sueros del animal; y (c) aislar de estos sueros un anticuerpo capaz de fijarse específicamente e inhibir la actividad biológica de WISE.

[0024] En otras formas de realización, la invención también se refiere a un método para detectar un anticuerpo anti-WISE en una muestra biológica, que comprende las etapas de (a) poner en contacto la muestra biológica con un polipéptido que consiste esencialmente de un polipéptido

que tiene los aminoácidos 24 a 206 de SEQ ID NO: 2, a polipéptido que tiene los aminoácidos 24 a 206 de SEQ ID NO: 4, un polipéptido que tiene los aminoácidos 24 a 206 de SEQ ID NO: 6 y un polipéptido que tiene los aminoácidos 24 a 206 de SEQ ID NO: 8 en condiciones que permiten la formación de un complejo entre el anticuerpo y el polipéptido; y (b) detectar la presencia o ausencia del complejo, en donde la presencia del complejo indica que la muestra biológica contiene un anticuerpo anti-WISE.

[0025] En otras formas de realización, la invención comprende un método de detección de un anticuerpo anti-WISE en una muestra biológica, que comprende las etapas de (a) poner en contacto la muestra biológica con una composición que comprende un fragmento de WISE que contiene un nudo de cisteína en condiciones que permiten que se forme un complejo entre el anticuerpo y el polipéptido; y (b) detectar la presencia o ausencia del complejo, en donde la presencia del complejo indica que la muestra biológica contiene un anticuerpo anti-WISE.

[0026] En ciertas formas de realización, la invención se refiere a un agente ligador de WISE, tal como un anticuerpo para formar bloqueos cruzados con la fijación de al menos uno de los anticuerpos Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-E, Ab-F, Ab-G, Ab-H, Ab-I, Ab-J, Ab-K, Ab-L, Ab-M, Ab-N, Ab-O, Ab-P, Ab-Q, Ab-R, Ab-S, Ab-T, Ab-U, Ab-V Ab-W y Ab-X con una proteína WISE. En otras formas de realización, la invención se refiere a un agente ligador de WISE, tal como un anticuerpo para formar bloqueos cruzados con la fijación de al menos uno de los anticuerpos Ab-1, Ab-13, Ab-16, Ab-18, Ab-23, Ab-24, Ab-28, Ab-29, Ab-48, Ab-60, Ab-63, Ab-65, Ab-66, Ab-67, Ab-69, Ab-7, Ab-70, Ab-72, Ab-74, Ab-75, Ab-76 y Ab-9 con una proteína WISE.

[0027] El agente ligador de WISE también puede formar bloqueos cruzados con la fijación de WISE mediante al menos uno de los anticuerpos Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-E, Ab-F, Ab-G, Ab-H, Ab-I, Ab-J, Ab-K, Ab-L, Ab-M, Ab-N, Ab-O, Ab-P, Ab-Q, Ab-R, Ab-S, Ab-T, Ab-U, Ab-V Ab-W y Ab-X. El agente ligador de WISE también puede formar bloqueos cruzados con la fijación de WISE mediante al menos uno de los anticuerpos Ab-1, Ab-13, Ab-16, Ab-18, Ab-23, Ab-24, Ab-28, Ab-29, Ab-48, Ab-60, Ab-63, Ab-65, Ab-66, Ab-67, Ab-69, Ab-7, Ab-70, Ab-72, Ab-74, Ab-75, Ab-76 y Ab-9.

[0028] En estas formas de realización, la invención también se refiere a un agente ligador de WISE, tal como un anticuerpo, puede formar bloqueos cruzados con la fijación de WISE mediante al menos uno de los anticuerpos Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-E, Ab-F, Ab-G, Ab-H, Ab-I, Ab-J, Ab-K, Ab-L, Ab-M, Ab-N, Ab-O, Ab-P, Ab-Q, Ab-R, Ab-S, Ab-T, Ab-U, Ab-V Ab-W y Ab-X. En estas formas de realización, la invención también se refiere a un agente ligador de WISE, tal como un anticuerpo, que puede formar bloqueos cruzados con la fijación de WISE mediante al menos uno de los anticuerpos Ab-1, Ab-13, Ab-16, Ab-18, Ab-23, Ab-24, Ab-28, Ab-29, Ab-48, Ab-60, Ab-63, Ab-65, Ab-66, Ab-67, Ab-69, Ab-7, Ab-70, Ab-72, Ab-74, Ab-75, Ab-76 y Ab-9.

[0029] En aún otras formas de realización, la invención se refiere a un agente ligador, tal como un anticuerpo aislado que exhibe un patrón de unión similar a los péptidos WISE humanos en un "ensayo de fijación por competencia de epitopo de péptido WISE humano" como el exhibido por al menos uno de los anticuerpos Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-E, Ab-F, Ab-G, Ab-H, Ab-I, Ab-J, Ab-K, Ab-L, Ab-M, Ab-N, Ab-O, Ab-P, Ab-Q, Ab-R, Ab-S, Ab-T, Ab-U, Ab-V Ab-W, Ab-X, Ab-1, Ab-13, Ab-16, Ab-18, Ab-23, Ab-24, Ab-28, Ab-29, Ab-48, Ab-

60, Ab-63, Ab-65, Ab-66, Ab-67, Ab-69, Ab-7, Ab-70, Ab-72, Ab-74, Ab-75, Ab-76 y Ab-9; el anticuerpo aislado, o uno de sus fragmentos fijadores de antígeno, puede ser un anticuerpo policlonal, un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo humanizado, un anticuerpo humano, o un anticuerpo quimérico.

[0030] La invención también se refiere a un método para tratar una enfermedad o un trastorno fibrótico renal y/o pulmonar en un sujeto mamífero, el cual comprende proveer a un sujeto que necesite dicho tratamiento una cantidad de un agente ligador anti-WISE suficiente para reducir los síntomas asociados con el trastorno, en donde el agente ligador anti-WISE comprende un anticuerpo, o un fragmento ligador de WISE correspondiente.

[0031] En la presente se proveen anticuerpos que se fijan específicamente a WISE humano. Los anticuerpos de la invención se caracterizan por su capacidad para formar bloqueos cruzados con la fijación de al menos un anticuerpo descrito en la presente con WISE humano y/o formar bloqueos cruzados con la fijación de WISE humano por al menos un anticuerpo descrito en la presente. La invención también provee un anticuerpo aislado, o uno de sus fragmentos fijadores de antígeno correspondientes, que pueden bloquear el efecto de WISE en un ensayo celular.

[0032] También se provee un agente ligador, tal como un anticuerpo, que se fija específicamente a WISE y comprende al menos una secuencia de CDR seleccionada de SEQ ID NO: 123, 124, 125, 127, 128, 129, 131, 132, 133, 135, 136, 137, 139, 140, 141, 143, 144, 145, 147, 148, 149, 151, 152, 153, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 164, 167, 168, 170, 171, 173, 174, 175, 177, 178, 179, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 189, 190, 191, 193, 194, 195, 197, 198, 199, 201, 202, 203,

205, 206, 207, 209, 210, 211, 213, 214, 215, 217, 218, 219, 221, 222, 223, 225, 226, 227, 229, 230, 231, 233, 234, 235, 237, 238, 239, 241, 242, 243, 245, 246, 247, 249, 250, 251, 253, 254, 255, 257, 258, 259, 261, 262, 263, 273, 274, 275, 277, 278 y 279 y sus variantes correspondientes.

[0033] En otra forma de realización, la invención contempla un agente ligador que comprende tres secuencias de CDR seleccionadas de los grupos que consisten de: secuencias de CDR SEQ ID NO: 123, 124 y 125; secuencias de CDR SEQ ID NO: 127, 128 y 129; secuencias de CDR SEQ ID NO: 131, 132 y 133; secuencias de CDR SEQ ID NO: 135, 136 y 137; secuencias de CDR SEQ ID NO: 139, 140 y 141; secuencias de CDR SEQ ID NO: 143, 144 y 145; secuencias de CDR SEQ ID NO: 147, 148 y 149; secuencias de CDR SEQ ID NO: 151, 152 y 153; secuencias de CDR SEQ ID NO: 155, 156 y 157; secuencias de CDR SEQ ID NO: 158, 159 y 160; secuencias de CDR SEQ ID NO: 161, 162 y 163; secuencias de CDR SEQ ID NO: 164, 165 y 166; secuencias de CDR SEQ ID NO: 167, 168 y 169; secuencias de CDR SEQ ID NO: 170, 171 y 172; secuencias de CDR SEQ ID NO: 173, 174 y 175; secuencias de CDR SEQ ID NO: 177, 178 y 179; secuencias de CDR SEQ ID NO: 181, 182 y 183; secuencias de CDR SEQ ID NO: 185, 186 y 187; secuencias de CDR SEQ ID NO: 189, 190 y 191; secuencias de CDR SEQ ID NO: 193, 194 y 195; secuencias de CDR SEQ ID NO: 197, 198 y 199; secuencias de CDR SEQ ID NO: 201, 202 y 203; secuencias de CDR SEQ ID NO: 205, 206 y 207; secuencias de CDR SEQ ID NO: 209, 210 y 211; secuencias de CDR SEQ ID NO: 213, 214 y 215; secuencias de CDR SEQ ID NO: 217, 218 y 219; secuencias de CDR SEQ ID NO: 221, 222 y 223; secuencias de CDR SEQ ID NO: 225, 226 y 227; secuencias de CDR SEQ ID NO: 229, 230 y 231; secuencias de CDR SEQ ID NO: 233, 234 y 235; secuencias de

CDR SEQ ID NO: 237, 238 y 239; secuencias de CDR SEQ ID NO: 241, 242 y 243; secuencias de CDR SEQ ID NO: 245, 246 y 247; secuencias de CDR SEQ ID NO: 249, 250 y 251; secuencias de CDR SEQ ID NO: 253, 254 y 255; secuencias de CDR SEQ ID NO: 257, 258 y 259; secuencias de CDR SEQ ID NO: 261, 262 y 263; secuencias de CDR SEQ ID NO: 273, 274 y 275; o secuencias de CDR SEQ ID NO: 277, 278 y 279.

[0034] En una forma de realización, la invención contempla un agente ligador que comprende seis secuencias de CDR seleccionadas de los grupos que consisten de: SEQ ID NO: 123, 124 y 125 y secuencias de CDR SEQ ID NO: 127, 128 y 129; secuencias de CDR SEQ ID NO: 131, 132 y 133 y secuencias de CDR SEQ ID NO: 135, 136 y 137; secuencias de CDR SEQ ID NO: 139, 140 y 141 y secuencias de CDR SEQ ID NO: 143, 144 y 145; secuencias de CDR SEQ ID NO: 147, 148 y 149 y secuencias de CDR SEQ ID NO: 151, 152 y 153; secuencias de CDR SEQ ID NO: 155, 156 y 157 y secuencias de CDR SEQ ID NO: 158, 159 y 160; secuencias de CDR SEQ ID NO: 161, 162 y 163 y secuencias de CDR SEQ ID NO: 164, 165 y 166; secuencias de CDR SEQ ID NO: 167, 168 y 169 y secuencias de CDR SEQ ID NO: 170, 171 y 172; secuencias de CDR SEQ ID NO: 135, 136 y 137 y secuencias de CDR SEQ ID NO: 173, 174 y 175; secuencias de CDR SEQ ID NO: 135, 136 y 137 y secuencias de CDR SEQ ID NO: 177, 178 y 179; secuencias de CDR SEQ ID NO: 135, 136 y 137 y secuencias de CDR SEQ ID NO: 181, 182 y 183; secuencias de CDR SEQ ID NO: 135, 136 y 137 y secuencias de CDR SEQ ID NO: 185, 186 y 187; secuencias de CDR SEQ ID NO: 135, 136 y 137 y secuencias de CDR SEQ ID NO: 189, 190 y 191; secuencias de CDR SEQ ID NO: 135, 136 y 137 y secuencias de CDR SEQ ID NO: 193, 194 y 195; secuencias de CDR SEQ ID NO: 135, 136 y 137 y secuencias de CDR SEQ ID NO: 197, 198 y 199;

secuencias de CDR SEQ ID NO: 135, 136 y 137 y secuencias de CDR SEQ ID NO: 201, 202 y 203; secuencias de CDR SEQ ID NO: 135, 136 y 137 y secuencias de CDR SEQ ID NO: 205, 206 y 207; secuencias de CDR SEQ ID NO: 135, 136 y 137 y secuencias de CDR SEQ ID NO: 209, 210 y 211; secuencias de CDR SEQ ID NO: 135, 136 y 137 y secuencias de CDR SEQ ID NO: 213, 214 y 215; secuencias de CDR SEQ ID NO: 135, 136 y 137 y secuencias de CDR SEQ ID NO: 217, 218 y 219; secuencias de CDR SEQ ID NO: 135, 136 y 137 y secuencias de CDR SEQ ID NO: 221, 222 y 223; secuencias de CDR SEQ ID NO: 135, 136 y 137 y secuencias de CDR SEQ ID NO: 225, 226 y 227; secuencias de CDR SEQ ID NO: 135, 136 y 137 y secuencias de CDR SEQ ID NO: 229, 230 y 231; secuencias de CDR SEQ ID NO: 135, 136 y 137 y secuencias de CDR SEQ ID NO: 233, 234 y 235; secuencias de CDR SEQ ID NO: 135, 136 y 137 y secuencias de CDR SEQ ID NO: 237, 238 y 239; secuencias de CDR SEQ ID NO: 135, 136 y 137 y secuencias de CDR SEQ ID NO: 241, 242 y 243; secuencias de CDR SEQ ID NO: 135, 136 y 137 y secuencias de CDR SEQ ID NO: 245, 246 y 247; secuencias de CDR SEQ ID NO: 135, 136 y 137 y secuencias de CDR SEQ ID NO: 249, 250 y 251; secuencias de CDR SEQ ID NO: 135, 136 y 137 y secuencias de CDR SEQ ID NO: 253, 254 y 255; secuencias de CDR SEQ ID NO: 135, 136 y 137 y secuencias de CDR SEQ ID NO: 257, 258 y 259; secuencias de CDR SEQ ID NO: 135, 136 y 137 y secuencias de CDR SEQ ID NO: 261, 262 y 263; o secuencias de CDR SEQ ID NO: 273, 274 y 275 y secuencias de CDR SEQ ID NO: 277, 278 y 279.

[0035] También se provee un agente ligador, tal como un anticuerpo, que se fija específicamente a WISE y que tiene al menos una secuencia de CDR derivada de SEQ ID NO: 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40,

42, 44, 46, 48, 50, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 266 y 268 y sus variantes correspondientes, en donde el anticuerpo o el fragmento fijador de antígeno correspondiente neutraliza WISE in vitro y/o in vivo.

[0036] También se provee un anticuerpo que se fija específicamente a WISE, en donde la cadena pesada es seleccionada de Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-E, Ab-F, Ab-G, Ab-H, Ab-I, Ab-J, Ab-K, Ab-L, Ab-M, Ab-N, Ab-O, Ab-P, Ab-Q, Ab-R, Ab-S, Ab-T, Ab-U, Ab-V Ab-W y Ab-X y la cadena liviana ha sido identificada mediante barrido, tal como el uso de disposición de fago. Los ejemplos de dichas secuencias de cadenas livianas se muestran en SEQ ID NO: 78, 80, 82, 84, 86, 88, 90, 92, 94, 96, 98, 100, 102, 104, 106, 108, 110, 112, 114, 116, 118 y 120.

[0037] Estos y otros aspectos de la presente invención serán obvias en referencia a la siguiente descripción detallada y los dibujos adjuntos. Todas las referencias descritas en la presente se incorporan así a la presente por referencia en su totalidad, como si cada una fuera incorporada individualmente.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0038] FIG. 1: Bioactividad de anticuerpos para neutralizar la actividad de WISE en células MC3T3-E1 SuperTopFlash (STF). Para cada grupo de columnas, la primera columna muestra sin tratamiento, la segunda es WISE humano sin anticuerpo y para cada uno de los cuatro anticuerpos se mezcla 0,3 ug/ml de WISE humano con el anticuerpo antes de ser agregado a la cavidad de prueba.

[0039] FIG. 2: WISE inhibió en forma dependiente de la dosis la expresión de luciferasa inducida por Wnt en células MC3T3-E1 STF.

[0040] FIG. 3: Fijación directa de Abs anti-WISE (Ab-C, Ab-E, Ab-A) a WISE humano.

[0041] FIG. 4: Fijación directa de Abs anti-WISE (Ab-A, Ab-B, Ab-G, Ab-I) a WISE humano.

[0042] FIG. 5: Fijación directa de Abs anti-WISE (Ab-C, Ab-D, Ab-J) a WISE humano.

[0043] FIG. 6: Fijación directa de Abs anti-WISE (Ab-C, Ab-J, Ab-N, Ab-O) a WISE humano.

[0044] FIG. 7: Ensayo de competencia que muestra que la fijación de Ab-C puede formar bloqueos cruzados en forma dependiente de la dosis mediante Ab-C, Ab-J, Ab-N y Ab-O.

[0045] FIG. 8: Bioactividad de diversos anticuerpos (Ab-C, Ab-J, Ab-N, Ab-D, Ab-P, Ab-R) en la neutralización de la actividad de WISE en células MC3T3-E1 SuperTopFlash (STF). Para cada grupo de columnas, la primera columna muestra sin tratamiento, la segunda es WISE humano sin anticuerpo y para cada uno de los seis anticuerpos se mezcla 0,5 ug/ml de WISE humano con el anticuerpo antes de añadir a la cavidad de prueba.

[0046] FIG. 9A: Ensayo de competencia que muestra la fijación de los péptidos digeridos de WISE humano a anticuerpos maduros Ab-A, Ab-C y Ab-E.

[0047] FIG. 9B: Ensayo de competencia que muestra la fijación de los péptidos digeridos de WISE humano a anticuerpo maduro Ab-P.

[0048] FIG. 10: Ensayo de fijación que muestra el impacto de la mutación específica de la proteína WISE humano sobre la fijación de cuatro Abs anti-WISE (Ab-A, Ab-C, Ab-E y Ab-P) a proteína WISE humana de tipo silvestre.

[0049] FIG. 11: Ensayo celular que muestra el impacto del cambio de aminoácidos individuales a Ala en cada una de las posiciones designadas sobre la capacidad de Ab-R para

neutralizar la actividad de la proteína WISE mutante en células MC3T3-E1 SuperTopFlash (STF). Para cada grupo de columnas, la primera columna muestra sin tratamiento, la segunda es 0,5 ug/ml de WISE humano o WISE mutante sin anticuerpo y la tercera es 0,5 ug/ml de WISE humano mezclado con el anticuerpo R (Ab-R) antes de ser agregado a la cavidad de prueba.

[0050] FIG. 12: Ensayo celular que muestra el impacto del cambio de aminoácidos individuales a Ala en cada una de las posiciones designadas sobre la capacidad de Ab-C para neutralizar la actividad de la proteína mutante WISE en células MC3T3-E1 SuperTopFlash (STF). Para cada grupo de columnas, la primera columna muestra sin tratamiento, la segunda es 0,5 ug/ml de WISE humano o WISE mutante sin anticuerpo y la tercera es 0,5 ug/ml de WISE humano mezclado con el anticuerpo C (Ab-C) antes de ser agregado a la cavidad de prueba.

[0051] FIG. 13: Ensayo celular que muestra el impacto del cambio de aminoácidos individuales a Ala en cada una de las posiciones designadas sobre la capacidad de Ab-A para neutralizar la actividad de la proteína mutante WISE en células MC3T3-E1 SuperTopFlash (STF). Para cada grupo de columnas, la primera columna muestra sin tratamiento, la segunda es 0,5 ug/ml de WISE humano o WISE mutante sin anticuerpo y la tercera es 0,5 ug/ml de WISE humano mezclado con el anticuerpo A (Ab-A) antes de ser agregado a la cavidad de prueba.

[0052] FIG. 14: Ensayo celular que muestra el impacto del cambio de aminoácidos individuales a Ala en cada una de las posiciones designadas sobre la capacidad de Ab-E para neutralizar la actividad de la proteína mutante WISE en células MC3T3-E1 SuperTopFlash (STF). Para cada grupo de

columnas, la primera columna muestra sin tratamiento, la segunda es 0,5 ug/ml de WISE humano o WISE mutante sin anticuerpo y la tercera es 0,5 ug/ml de WISE humano mezclado con el anticuerpo E (Ab-E) antes de ser agregado a la cavidad de prueba.

[0053] FIG. 15: Ensayo celular que muestra el impacto del cambio de aminoácidos individuales a Ala en cada una de las posiciones designadas sobre la capacidad de Ab-U para neutralizar la actividad de la proteína mutante WISE en células MC3T3-E1 SuperTopFlash (STF). Para cada grupo de columnas, la primera columna muestra sin tratamiento, la segunda es 0,5 ug/ml de WISE humano o WISE mutante sin anticuerpo y la tercera es 0,5 ug/ml de WISE humano mezclado con el anticuerpo U (Ab-U) antes de ser agregado a la cavidad de prueba.

[0054] FIG. 16: Ensayo celular que muestra el impacto del cambio de aminoácidos individuales a Ala en cada una de las posiciones designadas sobre la capacidad de Ab-V para neutralizar la actividad de la proteína mutante WISE en células MC3T3-E1 SuperTopFlash (STF). Para cada grupo de columnas, la primera columna muestra sin tratamiento, la segunda es 0,5 ug/ml de WISE humano o WISE mutante sin anticuerpo y la tercera es 0,5 ug/ml de WISE humano mezclado con el anticuerpo V (Ab-V) antes de ser agregado a la cavidad de prueba.

[0055] FIG. 17: Ensayo celular que muestra el impacto del cambio de aminoácidos individuales a Ala en cada una de las posiciones designadas sobre la capacidad de Ab-W para neutralizar la actividad de la proteína mutante WISE en células MC3T3-E1 SuperTopFlash (STF). Para cada grupo de columnas, la primera columna muestra sin tratamiento, la segunda es 0,5 ug/ml de WISE humano o WISE mutante sin

anticuerpo y la tercera es 0,5 ug/ml de WISE humano mezclado con el anticuerpo W (Ab-W) antes de ser agregado a la cavidad de prueba.

[0056] FIG. 18: Ensayo celular que muestra el impacto del cambio de aminoácidos individuales a Ala en cada una de las posiciones designadas sobre la capacidad de Ab-T para neutralizar la actividad de la proteína mutante WISE en células MC3T3-E1 SuperTopFlash (STF). Para cada grupo de columnas, la primera columna muestra sin tratamiento, la segunda es 0,5 ug/ml de WISE humano o WISE mutante sin anticuerpo y la tercera es 0,5 ug/ml de WISE humano mezclado con el anticuerpo T (Ab-T) antes de ser agregado a la cavidad de prueba.

[0057] FIG. 19: Diagrama que muestra la posición de cada mutación en bucle 1 o bucle 3 de la proteína WISE humana.

[0058] FIG. 20: Ensayo de competencia de fijación por ELISA que muestra que la fijación de Anticuerpo S a WISE humano puede formar bloqueos cruzados entre sí mismo y Ab-P.

[0059] FIG. 21: Ensayo de competencia de fijación por ELISA que muestra que la fijación de Anticuerpo C a WISE humano puede formar bloqueos cruzados entre sí mismo, Ab-A, Ab-E y parcialmente a Ab-P.

[0060] FIG. 22: Ensayo de competencia de fijación por ELISA que muestra que la fijación de Anticuerpo E a WISE humano puede formar bloqueos cruzados entre sí mismo, Ab-A, Ab-C y parcialmente a Ab-P.

[0061] FIG. 23: Ensayo de competencia de fijación por ELISA que muestra que la fijación de Anticuerpo A a WISE humano puede formar bloqueos cruzados entre sí mismo, Ab-C, Ab-E y parcialmente a Ab-P.

[0062] FIG. 24: Ensayo de competencia de fijación por ELISA que muestra que la fijación de Anticuerpo P a WISE humano

puede formar bloqueos cruzados completamente sólo entre sí mismo y parcialmente a Ab-S.

[0063] FIG. 25: Ensayo de competencia de fijación por ELISA que muestra que la fijación de Anticuerpo T a WISE humano puede formar bloqueos cruzados entre sí mismo, Ab-A, Ab-C, Ab-P y Ab-S.

[0064] FIG. 26: Ensayo de competencia de fijación por ELISA que muestra que la fijación de Anticuerpo P y C a WISE humano puede formar bloqueos cruzados completamente a Ab-T o parcialmente respectivamente.

[0065] FIG. 27: El diagrama muestra las potenciales áreas de epitopo cubiertas por diferentes anticuerpos sobre la base de un ensayo de competencia y un ensayo de neutralización celular. Las flechas indican los sitios de escisión luego de la digestión con tripsina.

[0066] FIG. 28: El tratamiento preventivo con Mab anti-WISE redujo la lesión pulmonar en el modelo de lesión pulmonar inducido por bleomicina.

[0067] FIG. 29 El tratamiento preventivo con Mab anti-WISE redujo el depósito de colágeno en el modelo de lesión pulmonar inducido por bleomicina.

[0068] FIG. 30: El tratamiento preventivo con Mab anti-WISE redujo la expresión de aSMA en el modelo de lesión pulmonar inducido por bleomicina.

[0069] FIG. 31: El tratamiento preventivo con Mab anti-WISE redujo el nivel sérico de OPN en el modelo de lesión pulmonar inducido por bleomicina.

[0070] FIG. 32: El tratamiento preventivo con Mab anti-WISE redujo la producción de colágeno en un modelo murino de fibrosis pulmonar inducido por bleomicina.

[0071] FIG. 33: El tratamiento preventivo con Mab anti-WISE redujo la expresión de BAL OPN en un modelo murino de fibrosis pulmonar inducido por bleomicina.

[0072] FIG. 34: Tendencias de análisis histológico hacia una reducción moderada de lesión pulmonar con Ab WISE.

[0073] FIG. 35: Tendencias de análisis histológico hacia una reducción moderada en calificación Sirius Red con Ab WISE.

[0074] FIG. 36: Tendencias de análisis histológico hacia una reducción moderada de la expresión de FSP1 en marcador fibrótico con Ab WISE.

[0075] FIG. 37: Tendencias de análisis histológico hacia una reducción moderada en de la expresión de aSMA en marcador fibrótico con Ab WISE.

[0076] FIG. 38: El tratamiento con Ab WISE redujo moderadamente los niveles séricos de OPN.

[0077] FIG. 39: El tratamiento con anticuerpo WISE redujo la proteína total urinaria de 24 h (UTP) en ratones Col4a3 KO.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0078] La presente invención se refiere en parte a regiones de la proteína WISE que contiene epitopos reconocidos por anticuerpos que también se unen a WISE de longitud total y métodos para preparar y usar dichos epitopos. La invención también provee agentes ligadores (tales como anticuerpos) que se fijan específicamente a WISE o porciones de WISE y métodos para usar dichos agentes ligadores. Los agentes ligadores son útiles para bloquear o deteriorar la unión de WISE humano a uno o más ligandos y su actividad biológica.

[0079] Tal como se usa en la presente, el término WISE humano pretende incluir la proteína de SEQ ID NO: 2 y sus

variantes alélicas correspondientes. También se describen los ortólogos de WISE e incluyen ratón, rata y cinomolgus (SEQ ID NO: 4, 6 y 8, respectivamente). SE puede purificar WISE de células huésped que se pueden transfectar por un gen que codifica WISE por elución del sobrenadante filtrado del líquido del cultivo de células huésped. La preparación y ulterior purificación se describen en los Ejemplos. El WISE humano se describe en la patente de los Estados Unidos N.º 5.780.263.

[0080] Un experto en la técnica comprenderá que hay un alto grado de identidad de secuencia entre los ortólogos de WISE. En consecuencia, es de esperar que los agentes ligadores de WISE humano se fijen a WISE de ratón, de rata o de cinomolgus en los casos en los cuales el sitio de reconocimiento del agente ligador, por ejemplo, un sitio de fijación del anticuerpo tal como un epitopo, está altamente conservado y en particular casi o completamente idéntico a la secuencia humana. En consecuencia, cuando se usa el término "fijación específica a WISE", se entiende que se incluye la fijación a múltiples especies de WISE en las cuales están conservadas las secuencias entre especies.

[0081] Los ejemplos de agentes ligadores de acuerdo con la invención incluyen los siguientes anticuerpos: Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-E, Ab-F, Ab-G, Ab-H, Ab-I, Ab-J, Ab-K, Ab-L, Ab-M, Ab-N, Ab-O, Ab-P, Ab-Q, Ab-R, Ab-S, Ab-T, Ab-U, Ab-V, Ab-W, Ab-X, Ab-1, Ab-13, Ab-16, Ab-18, Ab-23, Ab-24, Ab-28, Ab-29, Ab-48, Ab-60, Ab-63, Ab-65, Ab-66, Ab-67, Ab-69, Ab-7, Ab-70, Ab-72, Ab-74, Ab-75, Ab-76 y Ab-9.

[0082] Tal como se usa en la presente, Ab-A comprende los polipéptidos expresados por los nucleótidos mostrados en SEQ ID NO: 9 y 11. Ab-B comprende los polipéptidos expresados por los nucleótidos mostrados en SEQ ID NO: 13 y

15. Ab-C comprende los polipéptidos expresados por los nucleótidos mostrados en SEQ ID NO: 17 y 19. Ab-D comprende los polipéptidos expresados por los nucleótidos mostrados en SEQ ID NO: 21 y 23. Ab-E comprende los polipéptidos expresados por los nucleótidos mostrados en SEQ ID NO: 25 y 27. Ab-F comprende los polipéptidos expresados por los nucleótidos mostrados en SEQ ID NO: 29 y 31. Ab-G comprende los polipéptidos expresados por los nucleótidos mostrados en SEQ ID NO: 13 y 33. Ab-H comprende los polipéptidos expresados por los nucleótidos mostrados en SEQ ID NO: 21 y 35. Ab-I comprende los polipéptidos expresados por los nucleótidos mostrados en SEQ ID NO: 37 y 39. Ab-J comprende los polipéptidos expresados por los nucleótidos mostrados en SEQ ID NO: 41 y 43. Ab-K comprende los polipéptidos expresados por los nucleótidos mostrados en SEQ ID NO: 45 y 23. Ab-L comprende los polipéptidos expresados por los nucleótidos mostrados en SEQ ID NO: 45 y 35. Ab-M comprende los polipéptidos maduros de SEQ ID NO: 271 y 272. Ab-N comprende los polipéptidos expresados por los nucleótidos mostrados en SEQ ID NO: 121 y 23. Ab-O comprende los polipéptidos expresados por los nucleótidos mostrados en SEQ ID NO: 41 y 23. Ab-P comprende los polipéptidos expresados por los nucleótidos mostrados en SEQ ID NO: 49 y 47. Ab-Q comprende los polipéptidos expresados por los nucleótidos mostrados en SEQ ID NO: 55 y 57. Ab-R comprende los polipéptidos expresados por los nucleótidos mostrados en SEQ ID NO: 53 y 51. Ab-S comprende los polipéptidos expresados por los nucleótidos mostrados en SEQ ID NO: 61 y 59. Ab-T comprende los polipéptidos expresados por los nucleótidos mostrados en SEQ ID NO: 265 y 267. Ab-U comprende los polipéptidos expresados por los nucleótidos mostrados en SEQ ID NO: 65 y 63. Ab-V comprende los

polipéptidos expresados por los nucleótidos mostrados en SEQ ID NO: 69 y 67. Ab-W comprende los polipéptidos expresados por los nucleótidos mostrados en SEQ ID NO: 73 y 71. Ab-X comprende los polipéptidos maduros de SEQ ID NO: 269 y 270.

[0083] Ab-1 comprende los polipéptidos expresados por los nucleótidos mostrados en SEQ ID NO: 75 y 23. Ab-13 comprende los polipéptidos expresados por los nucleótidos mostrados en SEQ ID NO: 77 y 23. Ab-16 comprende los polipéptidos expresados por los nucleótidos mostrados en SEQ ID NO: 79 y 23. Ab-18 comprende los polipéptidos expresados por los nucleótidos mostrados en SEQ ID NO: 81 y 23. Ab-23 comprende los polipéptidos expresados por los nucleótidos mostrados en SEQ ID NO: 83 y 23. Ab-24 comprende los polipéptidos expresados por los nucleótidos mostrados en SEQ ID NO: 85 y 23. Ab-28 comprende los polipéptidos expresados por los nucleótidos mostrados en SEQ ID NO: 87 y 23. Ab-29 comprende los polipéptidos expresados por los nucleótidos mostrados en SEQ ID NO: 89 y 23. Ab-48 comprende los polipéptidos expresados por los nucleótidos mostrados en SEQ ID NO: 91 y 23. Ab-60 comprende los polipéptidos expresados por los nucleótidos mostrados en SEQ ID NO: 93 y 23. Ab-62 comprende los polipéptidos expresados por los nucleótidos mostrados en SEQ ID NO: 95 y 23. Ab-63 comprende los polipéptidos expresados por los nucleótidos mostrados en SEQ ID NO: 97 y 23. Ab-65 comprende los polipéptidos expresados por los nucleótidos mostrados en SEQ ID NO: 99 y 23. Ab-66 comprende los polipéptidos expresados por los nucleótidos mostrados en SEQ ID NO: 101 y 23. Ab-67 comprende los polipéptidos expresados por los nucleótidos mostrados en SEQ ID NO: 103 y 23. Ab-69 comprende los polipéptidos

expresados por los nucleótidos mostrados en SEQ ID NO: 105 y 23. Ab-7 comprende los polipéptidos expresados por los nucleótidos mostrados en SEQ ID NO: 107 y 23. Ab-70 comprende los polipéptidos expresados por los nucleótidos mostrados en SEQ ID NO: 109 y 23. Ab-72 comprende los polipéptidos expresados por los nucleótidos mostrados en SEQ ID NO: 111 y 23. Ab-74 comprende los polipéptidos expresados por los nucleótidos mostrados en SEQ ID NO: 113 y 23. Ab-75 comprende los polipéptidos expresados por los nucleótidos mostrados en SEQ ID NO: 115 y 23. Ab-76 comprende los polipéptidos expresados por los nucleótidos mostrados en SEQ ID NO: 117 y 23. Ab-9 comprende los polipéptidos expresados por los nucleótidos mostrados en SEQ ID NO: 119 y 23.

[0084] Los agentes ligadores de la invención son generalmente anticuerpos o sus fragmentos correspondientes, tal como se define en la presente. El término "anticuerpo" se refiere a un anticuerpo intacto, o uno de sus fragmentos de unión. Un anticuerpo puede comprender una molécula completa de anticuerpo (incluso versiones policlonales, monoclonales, quiméricos, humanizados, o humanos que tienen cadenas pesadas y/o livianas de longitud total), o comprende uno de sus fragmentos fijadores de antígeno. Los fragmentos de anticuerpo incluyen los fragmentos F(ab')₂, Fab, Fab', Fv, Fc y Fd y pueden ser incorporados en anticuerpos de dominio único, anticuerpos de cadena única, maxicuerpos, minicuerpos, intracuerpos, diacuerpos, triacuerpos, tetracuerpos, v-NAR y bis-scFv (ver por ejemplo, Hollinger y Hudson, 2005, Nature Biotechnology, 23, 9, 1126-1136). Los anticuerpos polipeptídicos también están descritos en la patente de los Estados Unidos N.º 6.703.199, incluso monocuerpos de polipéptido fibronectina.

Otros polipéptidos de anticuerpos están descritos en la publicación de patente de los Estados Unidos N.º 2005/0238646, que son polipéptidos de cadena única. Tal como se usa en la presente, el anticuerpo aislado o un fragmento fijador de antígeno correspondiente puede ser un anticuerpo policlonal, un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo humanizado, un anticuerpo humano, un anticuerpo quimérico o similares.

[0085] Los fragmentos fijadores de antígeno derivados de un anticuerpo se pueden obtener, por ejemplo, por hidrólisis proteolítica del anticuerpo, por ejemplo, digestión con pepsina o papaína de anticuerpos enteros de acuerdo con métodos convencionales. A modo de ejemplo, se pueden producir fragmentos de anticuerpo por escisión enzimática de anticuerpos con pepsina para proveer un fragmento 5S denominado F(ab')₂. Este fragmento luego se puede escindir mediante un agente reductor tiol para obtener fragmentos monovalentes 3.5S Fab'. Opcionalmente, la reacción de escisión se puede llevar a cabo mediante el uso de un grupo bloqueador de los grupos sulfhidrilo que son el resultado la escisión de enlaces disulfuro. Como alternativa, una escisión enzimática mediante el uso de papaína produce dos fragmentos Fab monovalentes y un fragmento Fc directamente. Estos métodos se describen, por ejemplo, en Goldenberg, patente de los Estados Unidos N.º 4.331.647, Nisonoff et al., Arch. Biochem. Biophys. 89:230, 1960; Porter, Biochem. J. 73:119, 1959; Edelman et al., en Methods in Enzymology 1:422 (Academic Press 1967); y by Andrews, S. M. y Titus, J. A. en Current Protocols in Immunology (Coligan J. E., et al., eds), John Wiley & Sons, Nueva York (2003), páginas 2.8.1-2.8.10 y 2.10A.1-2.10A.5. Otros métodos para escindir anticuerpos, tales como la separación de las cadenas

pesadas para formar fragmentos monovalentes de cadenas livianas (Fd), también escinden los fragmentos, o también se pueden otras técnicas enzimáticas, químicas, o genéticas, siempre que los fragmentos se fijen al antígeno que es reconocido por el anticuerpo intacto.

[0086] Un fragmento de anticuerpo también puede ser cualquier proteína obtenida por síntesis o por ingeniería genética. Por ejemplo, los fragmentos de anticuerpo incluyen fragmentos aislados que consisten de la región variable de la cadena liviana, en donde los fragmentos "Fv" consisten de las regiones variables de las cadenas pesadas y livianas, moléculas recombinantes de polipéptidos de cadenas livianas en las cuales las regiones variables livianas y pesadas están conectadas a través de un ligador peptídico (proteínas scFv).

[0087] Otra forma de un fragmento de anticuerpo es un péptido que comprende una o más regiones determinantes de complementariedad (CDR) de un anticuerpo. Las CDR (también denominadas "unidades mínimas de reconocimiento" o "región hipervariable") se pueden obtener al construir polinucleótidos que codifican la CDR de interés. Dichos polinucleótidos se preparan, por ejemplo, mediante el uso de la reacción en cadena de polimerasa para sintetizar la región variable mediante el uso de mRNA de células productoras de anticuerpo como plantilla (ver, por ejemplo, Larrick et al., *Methods: A Companion to Methods in Enzymology* 2:106, 1991; Courtenay-Luck, "Genetic Manipulation of Monoclonal Antibodies", en *Monoclonal Antibodies. Production, Engineering and Clinical Application*, Ritter et al. (eds.), página 166 (Cambridge University Press 1995); y Ward et al., "Genetic Manipulation and Expression of Antibodies", en *Monoclonal*

Antibodies: Principles and Applications, Birch et al., (eds.), página 137 (Wiley-Liss, Inc. 1995)).

[0088] En consecuencia, en una forma de realización, el agente ligador comprende al menos una CDR tal como se describe en la presente. El agente ligador puede comprender al menos dos, tres, cuatro, cinco o seis CDR tal como se describe en la presente. El agente ligador también puede comprender al menos un dominio de región variable de un anticuerpo descrito en la presente. El dominio de región variable puede tener cualquier tamaño o composición de aminoácidos y generalmente comprende al menos una secuencia de CDR responsable de fijarse al WISE humano, por ejemplo CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3 y/o las CDR de cadena liviana específicamente descritas en la presente y que están es adyacentes o en marco con una o más secuencias de marco. En términos generales, el dominio de región variable (V) puede estar en cualquier disposición adecuada de los dominios de las cadenas pesada (VH) y/o liviana (VL) de la inmunoglobulina. En consecuencia, por ejemplo, el dominio de la región V puede ser monomérico y puede ser un dominio VH o VL, el cual es capaz de fijar independientemente el WISE humano con una afinidad al menos igual a 1×10^{-7} M o menos, tal como se describe más adelante. Alternativamente, el dominio de la región V puede ser dimérico y contener dímeros VH-VH, VH-VL, o VL-VL. El dímero de la región V comprende al menos una cadena VH y al menos una cadena VL que pueden estar asociadas no covalentemente (en adelante referidos como FV). Si se desea, las cadenas se pueden acoplar covalentemente ya sea en forma directa, por ejemplo a través de un enlace disulfuro entre los dos dominios variables, o a través de un ligador, por ejemplo un péptido ligador, para formar una única cadena Fv (scFV).

[0089] El dominio de la región variable puede ser cualquier dominio variable que se encuentra en la naturaleza o una de sus versiones obtenidas por ingeniería. Por versión obtenida por ingeniería se entiende un dominio de región variable que ha sido creado al usar técnicas de ingeniería de ADN. Dichas versiones obtenidas por ingeniería incluyen las creadas, por ejemplo, a partir de una región variable de un anticuerpo específico mediante inserciones, deleciones, o cambios de las secuencias de aminoácidos del anticuerpo específico. Los ejemplos particulares incluyen dominios de región variable obtenidos por ingeniería que con tienen al menos una CDR y opcionalmente uno o más aminoácidos del marco provenientes de un primer anticuerpo y el resto del dominio de la región variable proviene de un segundo anticuerpo.

[0090] El dominio de la región variable puede estar fijado covalentemente a un aminoácido C-terminal y a al menos otro dominio de anticuerpo o uno de sus fragmentos. En consecuencia, por ejemplo, un dominio VH que está presente en el dominio de la región variable puede estar ligado a un dominio CH1 de una inmunoglobulina, o uno de sus fragmentos. De modo similar, un dominio VL puede estar ligado a un dominio CK o uno de sus fragmentos. De esta manera, por ejemplo, el anticuerpo puede ser un fragmento Fab en donde el dominio fijador de antígeno contiene dominios asociados VH y VL ligados covalentemente a sus C-terminales a un dominio y CK, respectivamente. El dominio CH1 se puede extender con otros aminoácidos, por ejemplo para proveer una región bisagra o una porción de un dominio de región bisagra tal como se encuentra en un fragmento Fab', o para proveer otros dominios, tales como los dominios de anticuerpo CH2 y CH3.

[0091] Tal como se describe en la presente, los agentes ligadores comprenden al menos una de estas CDR. Por ejemplo, una o más CDR se pueden incorporar en regiones marco de anticuerpo conocidas (IgG1, IgG2, etc.), o conjugar a un vehículo adecuado para mejorar su vida media. Los vehículos adecuados incluyen, sin limitaciones Fc, polietilenglicol (PEG), albúmina, transferrina y similares. Estos y otros vehículos adecuados son conocidos en la técnica. Dichos péptidos CDR conjugados pueden estar en forma monomérica, dimérica, tetramérica, u otra forma. En una forma de realización, uno o más polímeros hidrosolubles se fijan en una o más posiciones específicas, por ejemplo en la terminal amino, de un agente ligador.

[0092] En ciertas formas de realización, un agente ligador comprende una o más fijaciones de polímeros hidrosolubles, incluso, sin limitaciones, polietilenglicol, polioxietilenglicol, o polipropilenglicol. Ver, por ejemplo, las patentes de los Estados Unidos Nros. 4.640.835. 4.496.689. 4.301.144. 4.670.417. 4.791.192 y 4.179.337. En ciertas formas de realización, un derivado de agente ligador comprende uno o más de monometoxipolietilenglicol, dextrano, celulosa, u otros polímeros basados en hidratos de carbono, poli-(N-vinilpirrolidona)-polietilenglicol, homopolímeros de propilenglicol, un copolímero de óxido de polipropileno/óxido de etileno, polioles polioxietilados (por ejemplo, glicerol) y alcohol polivinílico, así como mezclas de dichos polímeros. En ciertas formas de realización, uno o más polímeros hidrosolubles se fija aleatoriamente a una o más cadenas laterales. En ciertas formas de realización, el PEG puede actuar para mejorar la capacidad terapéutica de un agente ligador, tal como un

anticuerpo. Ciertos de dichos métodos se analizan, por ejemplo, en la patente de los Estados Unidos N.º 6.133.426, la cual se incorpora así por referencia en su totalidad para cualquier fin.

[0093] Será apreciado por un experto en la técnica que un agente ligador de la presente invención puede tener al menos una sustitución de aminoácido, siempre que el agente ligador retenga su especificidad de unión. En consecuencia, las modificaciones de las estructuras del agente ligador están abarcadas dentro del alcance de la invención. Estas pueden incluir sustituciones de aminoácidos, las cuales pueden ser conservadoras o no conservadoras y que no destruyan la capacidad de unión a WISE de un agente ligador. Las sustituciones conservadoras de aminoácidos pueden abarcar residuos de aminoácidos que no se encuentran en la naturaleza, los cuales generalmente se incorporan por síntesis peptídica química en lugar de por síntesis en sistemas biológicos. Estos incluyen peptidomiméticos y otras formas de restos de aminoácidos revertidos o invertidos. Una sustitución conservadora de aminoácidos también puede incluir una sustitución de un residuo de aminoácido nativo con un residuo normativo de manera tal que haya escaso o nada de efecto sobre la polaridad o la carga del residuo de aminoácido en dicha posición.

[0094] Las sustituciones no conservadoras pueden incluir el intercambio de un miembro de una clase de aminoácidos o aminoácido-miméticos por un miembro de otra clase con diferentes propiedades físicas (por ejemplo tamaño, polaridad, hidrofobicidad, carga). Dichos residuos sustituidos se pueden introducir en regiones del anticuerpo humano que son homólogas con anticuerpos no humanos, o en las regiones no homólogas de la molécula.

[0095] Además, un experto en la técnica puede generar variantes de prueba que contengan una única sustitución de aminoácido en cada residuo deseado de aminoácido. Dichas pruebas se pueden llevar a cabo sobre el objetivo del agente ligador tal como se describe más adelante en los ejemplos o en el agente ligador terapéutico de la invención. Las variantes luego se pueden analizar mediante ensayos de actividad conocidos por los expertos en la técnica. Dichas variantes se pueden usar para reunir información sobre variantes adecuadas. Por ejemplo, si se descubriera que un cambio de un residuo particular de aminoácido diera por resultado una destrucción, reducción indeseada, o inadecuación de la actividad, se deben evitar las variantes con dicho cambio. En otras palabras, sobre la base de la información reunida de dichos experimentos de rutina, un experto en la técnica puede determinar fácilmente los aminoácidos en los cuales se deben evitar otras sustituciones ya sean solas o en combinación con otras mutaciones.

[0096] Un experto en la técnica podrá determinar variantes adecuadas de los polipéptido tal como se establece en la presente mediante el uso de técnicas bien conocidas. En ciertas formas de realización, un experto en la técnica puede identificar áreas adecuadas que se pueden cambiar sin destruir la actividad al dirigirse a regiones que se cree no son importantes para la actividad. En ciertas formas de realización, se pueden identificar residuos y porciones de las moléculas que están conservadas entre polipéptidos similares. En ciertas formas de realización, incluso áreas que pueden ser importantes para la actividad biológica o para la estructura pueden ser objeto de sustituciones conservadoras de aminoácidos sin destruir la actividad

biológica o sin afectar de modo adverso la estructura del polipéptido.

[0097] Además, un experto en la técnica puede revisar estudios de estructura-función que identifiquen los residuos en polipéptidos similares que son importantes para la actividad o la estructura. En vista de dicha comparación, se puede predecir la importancia de los residuos de aminoácidos en una proteína que corresponden a residuos de aminoácidos que son importantes para la actividad o la estructura en proteínas similares. Un experto en la técnica puede optar por sustituciones de aminoácidos químicamente similares para dichos residuos de aminoácido que se prevén importantes.

[0098] Numerosas publicaciones científicas se han dedicado a la predicción de la estructura secundaria. Ver Moult J., Curr. Op. en Biotech., 7(4):422-427 (1996), Chou et al., Biochemistry, 13(2):222-245 (1974); Chou et al., Biochemistry, 113(2):211-222 (1974); Chou et al., Adv. Enzymol. Relat. Areas Mol. Biol., 47: 45-148 (1978); Chou et al., Ann. Rev. Biochem., 47:251-276 y Chou et al., Biophys. J., 26:367-384 (1979). Además, en la actualidad hay programas de computadora disponibles para asistir en la predicción de la estructura secundaria. Un método para la predicción de la estructura secundaria se basa en el modelado por homología. Por ejemplo, dos polipéptidos o proteínas que tienen una identidad de secuencia superior al 30%, o una similitud superior al 40% a menudo tiene topologías estructurales similares. El reciente crecimiento de la base de datos estructural de las proteínas (PDB) ha proporcionado mayor predictabilidad de la estructura secundaria, incluso la cantidad potencial de plegamientos dentro de la estructura de un polipéptido o una proteína.

Ver Holm et al., Nucl. Acíd. Res., 27(1):244-247 (1999). Se ha sugerido (Brenner et al., Curr. Op. Struct. Biol., 7(3):369-376 (1997)) que hay una cantidad limitada de plegamientos en determinado polipéptido o proteína y que una vez resuelta la cantidad crítica de estructuras, la predicción estructural se hace notablemente más exacta.

[0099] Otros métodos de predicción de la estructura secundaria incluyen el "enroscado" (Jones, D., Curr. Opin. Struct. Biol., 7(3):377-87 (1997); Sippl et al., Structure, 4(1):15-19 (1996)), "el análisis del perfil" (Bowie et al., Science, 253:164-170 (1991); Gribskov et al., Met. Enzym., 183:146-159 (1990); Gribskov et al., Proc. Nat. Acad. Sci., 84(13):4355-4358 (1987)) y "la fijación evolutiva" (Ver Holm, supra (1999) y Brenner, supra (1997)).

[00100] En ciertas formas de realización, las variantes de agentes ligadores incluyen variantes de glucosilación en donde la cantidad y/o el tipo del sitio de glucosilación ha sido alterado en comparación con las secuencias de aminoácidos de un polipéptido original. En ciertas formas de realización, las variantes comprenden una mayor o menor cantidad de sitios de glucosilación ligados a N que la proteína nativa. Un sitio de glucosilación ligado a N se caracteriza por la secuencia: Asn-X-Ser o Asn-X-Thr, en donde el residuo de aminoácido designado como X puede ser cualquier residuo de aminoácido excepto prolina. La sustitución de residuos de aminoácidos para crear esta secuencia provee un potencial sitio nuevo para la adición de una cadena de hidrato de carbono ligada a N. Alternativamente, las sustituciones que eliminan esta secuencia extraen una cadena de hidrato de carbono ligada a N existente. También se provee un reordenamiento de cadenas de hidrato de carbono ligadas a N en donde uno o más sitios

de glucosilación ligados a N (generalmente los que se encuentran en la naturaleza) son eliminados y se crean uno o más sitios ligados a N nuevos. Otras variantes preferidas de anticuerpo adicionales incluyen variantes de cisteína en donde uno o más residuos de cisteína son eliminados o sustituidos de otros aminoácidos (por ejemplo, serina) comparado con la secuencia de aminoácidos original. Las variantes de cisteína pueden ser útiles cuando los anticuerpos deben ser replegados en una conformación biológicamente activa tal como después del aislamiento de cuerpos de inclusión insolubles. Las variantes de cisteína generalmente tienen menos residuos de cisteína que la proteína nativa y generalmente tienen una cantidad par para minimizar las interacciones que son el resultado de las cisteínas no apareadas.

[00101] Las sustituciones de aminoácidos deseadas (sean conservadoras o no conservadoras) pueden ser determinadas por los expertos en la técnica en el momento que se desean tales sustituciones. En ciertas formas de realización, las sustituciones de aminoácidos se pueden usar para identificar importantes residuos de anticuerpos en WISE, o para incrementar o reducir la afinidad de los anticuerpos para WISE descritos en la presente.

[00102] De acuerdo con ciertas formas de realización, las sustituciones de aminoácidos preferidas son aquellas que: (1) reducen la susceptibilidad a la proteólisis, (2) reducen la susceptibilidad a la oxidación, (3) alteran la afinidad de unión para formar complejos de proteínas, (4) alteran las afinidades de unión, y/o (4) confieren o modifican otras propiedades fisicoquímicas o funcionales de dichos polipéptidos. De acuerdo con ciertas formas de realización, las sustituciones de aminoácidos simples o

múltiples (en ciertas formas de realización, sustituciones conservadoras de aminoácidos) se pueden hacer en la secuencia que se encuentra en la naturaleza (en ciertas formas de realización, en la porción del polipéptido fuera de los dominios que forman contactos intermoleculares). En ciertas formas de realización, una sustitución conservadora de aminoácidos generalmente no cambia sustancialmente las características estructurales de la secuencia original (por ejemplo, un aminoácido de reemplazo no debería tender a romper una hélice que aparece en la secuencia original, o alterar otros tipos de estructura secundaria que caracteriza la secuencia original). Los ejemplos de estructuras secundarias y terciarias de polipéptidos reconocidas en la técnica se describen en *Proteins, Structures and Molecular Principles* (Creighton, Ed., W. H. Freeman y Company, Nueva York (1984)); *Introduction to Protein Structure* (C. Branden y J. Tooze, eds., Garland Publishing, Nueva York, N.Y. (1991)); y Thornton et al. *Nature* 354:105 (1991), que se incorporan cada una en la presente por referencia.

[00103] En ciertas formas de realización, los agentes ligadores de la invención pueden estar ligados químicamente con polímeros, lípidos u otros restos.

[00104] Los agentes ligadores pueden comprender al menos una de las CDR descritas en la presente incorporada en una estructura de marco biocompatible. En un ejemplo, la estructura de marco biocompatible comprende un polipéptido o una de sus porciones que es suficiente para formar un soporte estructural de conformación estable, o marco, o soporte, el cual es capaz de mostrar una o más secuencias de aminoácidos que se fijan al antígeno (por ejemplo, CDR, una región variable, etc.) en una región de superficie

localizada. Dichas estructuras pueden ser un polipéptido o polipéptido "plegado" que se encuentra en la naturaleza (un motivo estructural), o puede tener una o más modificaciones, tales como adiciones, deleciones o sustituciones de aminoácidos, respecto de un polipéptido o plegado que se encuentra en la naturaleza. Estos soportes pueden ser derivados de un polipéptido de cualquier especie (o de más de una especie), tales como un humano, otro mamífero, otros vertebrados, invertebrados, plantas, bacterias o virus.

[00105] Generalmente las estructuras de marcos biocompatibles se basan en soportes proteicos o esqueletos distintos de los dominios de inmunoglobulinas. Por ejemplo, se pueden usar los basados en dominios de fibronectina, ankirina, lipocalina, neocarzinostatina, citocromo b, dedo de zinc CP1, PST1, arrollamiento arrollado, LAC1-D1, dominio Z y tendramisato (Ver por ejemplo, Nygren y Uhlen, 1997, *Current Opinion in Structural Biology*, 7, 463-469).

[00106] En formas de realización preferidas, se apreciará que los agentes ligadores de la invención incluyen los anticuerpos humanizados descritos en la presente. Los anticuerpos humanizados tales como los descritos en la presente se pueden producir mediante el uso de técnicas conocidas por los expertos en la técnica (Zhang, W., et al., *Molecular Immunology*. 42(12): 1445-1451, 2005; Hwang W. et al., *Methods*. 36(1):35-42, 2005; Dall'Acqua W F, et al., *Methods* 36(1):43-60, 2005; y Clark, M., *Immunology Today*. 21(8):397-402, 2000).

[00107] Además, un experto en la técnica reconocerá que los agentes ligadores adecuados incluyen porciones de estos anticuerpos, tales como uno o más de CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 tal como está específicamente

descrito en la presente. Al menos una de las regiones de CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 puede tener al menos una sustitución de aminoácido, siempre que el agente ligador retenga la especificidad de unión de la CDR no sustituida. La porción no CDR del agente ligador puede ser una molécula no proteica, en donde el agente ligador forma bloqueos cruzados con la fijación de un anticuerpo descrito en la presente para WISE y/o neutraliza WISE. La porción no CDR del agente ligador puede ser una molécula no proteica en la cual el agente ligador exhibe un patrón de unión similar a los péptidos WISE humanos en un "ensayo de fijación por competencia de epitopo de péptido WISE humano" tal como el exhibido por al menos uno de los anticuerpos Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-E, Ab-F, Ab-G, Ab-H, Ab-I, Ab-J, Ab-K, Ab-L, Ab-M, Ab-N, Ab-O, Ab-P, Ab-Q, Ab-R, Ab-S, Ab-T, Ab-U, Ab-V, Ab-W, Ab-X, Ab-1, Ab-13, Ab-16, Ab-18, Ab-23, Ab-24, Ab-28, Ab-29, Ab-48, Ab-60, Ab-63, Ab-65, Ab-66, Ab-67, Ab-69, Ab-7, Ab-70, Ab-72, Ab-74, Ab-75, Ab-76 y Ab-9 y/o neutraliza WISE. La porción no CDR del agente ligador puede estar compuesta por aminoácidos, en donde el agente ligador es una proteína fijadora recombinante o un péptido sintético y la proteína fijadora recombinante forma bloqueos cruzados con la fijación de un anticuerpo descrito en la presente a WISE y/o neutraliza WISE. La porción no CDR del agente ligador puede estar compuesta por aminoácidos, en donde el agente ligador es una proteína fijadora recombinante y la proteína fijadora recombinante exhibe un patrón de unión similar a los péptidos WISE humanos en el ensayo de fijación por competencia de epitopo de péptido WISE humano (descrito más adelante en la presente) como el exhibido por al menos uno de los anticuerpos Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-E, Ab-F, Ab-G, Ab-H,

Ab-I, Ab-J, Ab-K, Ab-L, Ab-M, Ab-N, Ab-O, Ab-P, Ab-Q, Ab-R, Ab-S, Ab-T, Ab-U, Ab-V, Ab-W, Ab-X, Ab-1, Ab-13, Ab-16, Ab-18, Ab-23, Ab-24, Ab-28, Ab-29, Ab-48, Ab-60, Ab-63, Ab-65, Ab-66, Ab-67, Ab-69, Ab-7, Ab-70, Ab-72, Ab-74, Ab-75, Ab-76 y Ab-9, y/o neutraliza WISE.

[00108] En una forma de realización, se contempla que se puede usar la cadena pesada del anticuerpo como 'cebo' en una pantalla de biblioteca en la cual la biblioteca se compone de cadenas livianas de anticuerpo humano, a fin de identificar cadenas livianas complementarias humanas en donde el anticuerpo reconstituido se fija a WISE. En esta forma de realización, la cadena pesada proviene de un anticuerpo específico de WISE y es de ratón, quimérico o humanizado. Se usó la cadena pesada Ab-K para este tipo de pantalla y se identificaron varias contrapartidas de cadenas livianas que restablecieron la afinidad por WISE y de modo importante también la actividad inhibitoria que se halló en el anticuerpo murino original. Dichas cadenas livianas se encuentran en los ejemplos siguientes, en los cuales la cadena pesada mostrada en SEQ ID NO: 24 se usó como cebo y estas cadenas livianas se muestran en SEQ ID NO: 76, 78, 80, 82, 84, 86, 88, 90, 92, 94, 96, 98, 100, 102, 104, 106, 108, 110, 112, 114, 116, 118, 120 y 122.

[00109] Cuando un anticuerpo comprende uno o más de CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 tal como se describió con anterioridad, se puede obtener por la expresión de una célula huésped que contiene el ADN codificador de estas secuencias. Un ADN que codifica cada una de estas secuencia de CDR se puede determinar sobre la base de la secuencia de aminoácidos de la CDR y sintetizar junto con cualquier secuencia deseada de marco de región variable del anticuerpo y las secuencias del ADN de la

región constante usando técnicas de síntesis de oligonucleótidos, mutagénesis dirigida a sitio y reacción en cadena de polimerasa (PCR) según corresponda. El ADN que codifica los marcos de región variable y las regiones constantes está ampliamente disponible para los expertos en la técnica a partir de bases de datos de secuencias genéticas tales como GenBank.RTM. Cada una de las CDR antes mencionadas generalmente está ubicada en un marco de región variable en las posiciones 31-35 (CDR-H1), 50-65 (CDR-H2) y 95-102 (CDR-H3) de la cadena pesada y las posiciones 24-34 (CDR-L1), 50-56 (CDR-L2) y 89-97 (CDR-L3) de la cadena liviana de acuerdo con el sistema de numeración de Kabat (Kabat et al., 1987 en *Sequences of proteins of Immunological Interest*, U. S. Department de Health and Human Services, NIH, EE.UU.).

[00110] Una vez sintetizado, el ADN que codifica un anticuerpo de la invención o su fragmento correspondiente se puede propagar y expresar de acuerdo con cualquiera de una variedad de procedimientos bien conocidos para la extracción de ácidos nucleicos, ligación, transformación y transfección mediante el uso de cualquier cantidad de vectores de expresión conocidos. En consecuencia, en ciertas formas de realización se puede preferir la expresión de un fragmento de anticuerpo en un huésped procarionte, tal como *Escherichia coli* (ver, por ejemplo, Pluckthun et al., 1989 *Methods Enzymol.* 178:497-515). En ciertas otras formas de realización, la expresión del anticuerpo o uno de sus fragmentos puede ser preferida en una células huésped eucarionte, incluso levaduras (por ejemplo, *Saccharomyces cerevisiae*, *Schizosaccharomyces pombe* y *Pichia pastoris*), células animales (incluso células de mamíferos) o células vegetales. Los ejemplos de células

animales adecuadas incluyen, sin limitaciones, células de mieloma (tales como una línea NSO de ratón), COS, CHO, o hibridoma. Los ejemplos de células vegetales incluyen células de tabaco, maíz, poroto de soja y arroz.

[00111] Se pueden preparar uno o más vectores de expresión replicables que contienen ADN que codifica la región variable y/o constante de un anticuerpo y usarlo para transformar una línea celular apropiada, por ejemplo, una línea celular de mieloma no productora, tal como una línea NSO murina o una bacteria, tal como *E. coli*, en la cual ocurrirá la producción del anticuerpo. A fin de obtener una eficiente transcripción y traducción, la secuencia de ADN en cada vector debería incluir apropiadas secuencias regulatorias, particularmente un promotor y una secuencia guía ligada operativamente a la secuencia de dominio variable. Los métodos particulares para producir anticuerpos de esta manera son en general bien conocidos y usados de rutina. Por ejemplo, los procedimientos básicos de biología molecular se describen en Maniatis et al. (Molecular Cloning, A Laboratory Manual, 2° ed., Cold Spring Harbor Laboratory, Nueva York, 1989; ver también Maniatis et al, 3rd ed., Cold Spring Harbor Laboratory, Nueva York, (2001)). La determinación de la secuencia de ADN se puede llevar a cabo tal como se describe en Sanger et al. (PNAS 74:5463, (1977)) y el manual de determinación de secuencias de plc de Amersham International y se puede realizar la mutagénesis dirigida a sitio de acuerdo con métodos conocidos en la técnica (Kramer et al., Nucleic Acids Res. 12:9441, (1984); Kunkel Proc. Natl. Acad. Sci. USA 82:488-92 (1985); Kunkel et al., Methods in Enzymol. 154:367-82 (1987); el manual Anglian Biotechnology Ltd.). Además, numerosas publicaciones describen técnicas

adecuadas para la preparación de anticuerpos por manipulación de ADN, creación de vectores de expresión y transformación y cultivo de las células apropiadas (Mountain A y Adair, J R en *Biotechnology and Genetic Engineering Reviews* (ed. Tombs, M P, 10, Capítulo 1, 1992, Intercept, Andover, Reino Unido); "Current Protocols in Molecular Biology", 1999, F. M. Ausubel (ed.), Wiley Interscience, Nueva York).

[00112] Cuando se desea mejorar la afinidad de los anticuerpos de acuerdo con la invención que contienen una o más de las CDR antes mencionadas se pueden obtener las CDR antes mencionadas por numerosos protocolos de maduración por afinidad que incluyen mantener las CDR (Yang et al., *J. Mol. Biol.*, 254, 392-403, 1995), alternancia de cadena (Marks et al., *Bio/Technology*, 10, 779-783, 1992), uso de cepas mutadas de *E. coli*. (Low et al., *J. Mol. Biol.*, 250, 350-368, 1996), alternancia de ADN (Patten et al., *Curr. Opin. Biotechnol.*, 8, 724-733, 1997), presentación de fago (Thompson et al., *J. Mol. Biol.*, 256, 7-88, 1996) y PCR sexual (Crameri, et al., *Nature*, 391, 288-291, 1998). Todos estos métodos de maduración por afinidad se describen en Vaughan et al. (*Nature Biotechnology*, 16, 535-539, 1998).

[00113] Otros anticuerpos de acuerdo con la invención se pueden obtener por procedimientos convencionales de inmunización y fusión celular tal como se describe en la presente y se conoce en la técnica. Los anticuerpos monoclonales de la invención se pueden generar mediante el uso de diversas técnicas conocidas. En general, los anticuerpos monoclonales que se fijan a antígenos específicos se pueden obtener por métodos conocidos por los expertos en la técnica (ver, por ejemplo, Kohler et al., *Nature* 256:495, 1975; Coligan et al. (eds.), *Current*

Protocols in Immunology, 1:2.5.12.6.7 (John Wiley & Sons 1991); las patentes de los Estados Unidos Nros. RE 32.011, 4.902.614, 4.543.439 y 4.411.993; Monoclonal Antibodies, Hybridomas: A New Dimension in Biological Analyses, Plenum Press, Kennett, McKearn y Bechtol (eds.) (1980); y Antibodies: A Laboratory Manual, Harlow y Lane (eds.), Cold Spring Harbor Laboratory Press (1988); Picksley et al., "Production of monoclonal antibodies against proteins expressed in *E. coli*", en DNA Cloning 2: Expression systems, 2ª edición, Glover et al. (eds.), página 93 (Oxford University Press 1995)). Los fragmentos de anticuerpo se pueden derivar de allí mediante el uso de cualquier técnica estándar adecuada tal como digestión proteolítica, o opcionalmente, por digestión proteolítica (por ejemplo, mediante el uso de papaína o pepsina) seguido de reducción suave de los enlaces disulfuro y alquilación. Alternativamente, dichos fragmentos también se puede generar mediante técnicas de ingeniería genética recombinantes tal como se describe en la presente.

[00114] Los anticuerpos monoclonales se pueden obtener al inyectar un animal, por ejemplo, una rata, un hámster, un conejo, o con preferencia un ratón, incluso por ejemplo uno transgénico o knock-out, tal como es conocido en la técnica, con un inmunógeno que comprende WISE humano de SEQ ID NO: 2, o uno de sus fragmentos, de acuerdo con métodos conocidos en la técnica y descritos en la presente. La presencia de la producción de anticuerpos específicos se puede monitorear después de la inyección inicial y/o después de una inyección de refuerzo al obtener una muestra de suero y detectar la presencia de un anticuerpo que se fija a WISE humano o péptido mediante el uso de uno cualquiera de varios métodos de inmunodetección conocidos

en la técnica y descritos en la presente. De los animales productores de los anticuerpos deseados se extraen células linfoides, más comúnmente células provenientes del bazo o los ganglios linfáticos, para obtener linfocitos B. Los linfocitos B luego se fusionan con una contrapartida de fusión de células de mieloma sensibilizadas al fármaco, con preferencia uno que sea singénico con el animal inmunizado y que opcionalmente tiene otras propiedades deseables (por ejemplo, incapacidad para expresar productos endógenos de gen de Ig, por ejemplo, P3X63-Ag 8.653 (ATCC N.º CRL 1580); NSO, SP20) para producir hibridomas, los cuales son líneas celulares eucariontes inmortales. Las células linfoides (por ejemplo, de bazo) y las células de mieloma se pueden combinar durante unos pocos minutos con un agente promotor de fusión de membrana, tal como polietilenglicol o un detergente no iónico y luego se plaquean en baja densidad en un medio selectivo que sostiene el crecimiento de células de hibridoma pero no de las células de mieloma no fusionadas. Un medio de selección preferido es HAT (hipoxantina, aminopterina, timidina). Después de un tiempo suficiente, usualmente alrededor de una a dos semanas, se observan colonias de células. Las colonias separadas se aíslan y los anticuerpos producidos por las células se pueden analizar respecto de su actividad de fijación a WISE humano, mediante el uso de uno cualquiera de diversos inmunoensayos conocidos en la técnica y descritos en la presente. Los hibridomas se clonan (por ejemplo, por clonación de dilución limitada o aislamiento en placa de agar blando) y se seleccionan y cultivan los clones positivos que producen un anticuerpo específico para WISE. Los anticuerpos monoclonales provenientes de cultivos del hibridoma se pueden aislar de los sobrenadantes de los

cultivos de hibridoma. Un método alternativo para la producción de un anticuerpo monoclonal murino consiste en inyectar las células del hibridoma en la cavidad peritoneal de un ratón singénico, por ejemplo, un ratón que ha sido tratado (por ejemplo, cebado con pristano) para promover la formación de líquido ascítico que contiene el anticuerpo monoclonal. Los anticuerpos monoclonales se pueden aislar y purificar mediante diversas técnicas bien establecidas. Dichas técnicas de aislamiento incluyen cromatografía por afinidad con sefarosa de proteína-A, cromatografía por exclusión de tamaño y cromatografía por intercambio iónico (ver, por ejemplo, Coligan en las páginas 2.7.1-2.7.12 y las páginas 2.9.1-2.9.3; Baines et al., "Purification of Immunoglobulin G (IgG)", en *Methods in Molecular Biology*, Vol. 10, páginas 79-104 (The Humana Press, Inc. 1992)). Los anticuerpos monoclonales se pueden purificar por cromatografía por afinidad usando un ligando apropiado basado en propiedades particulares del anticuerpo (por ejemplo, isotipo de la cadena pesada o liviana, especificidad de unión, etc.). Los ejemplos de ligando adecuado, inmovilizado en un soporte sólido, incluyen proteína A, proteína G, un anticuerpo de región anticonstante (cadena liviana o cadena pesada), un anticuerpo antiidiotipo y una proteína fijadora de TGF-beta, o uno de sus fragmentos o variantes.

[00115] Un anticuerpo de la presente invención también puede ser un anticuerpo monoclonal humano. Los anticuerpos monoclonales humanos se pueden generar por cualquier cantidad de técnicas conocidas por los expertos en la técnica. Dichos métodos incluyen, sin limitaciones, la transformación por virus Epstein Barr (EBV) de células de sangre periférica humana (por ejemplo, que contiene

linfocitos B), inmunización in vitro de células B humanas, fusión de células esplénicas provenientes de ratones transgénicos portadores de genes insertados de inmunoglobulina humana, aislamiento de bibliotecas de fago de región V de inmunoglobulina humana, u otros procedimientos conocidos en la técnica y basados en la descripción en la presente. Por ejemplo, los anticuerpos monoclonales humanos se pueden obtener de ratones transgénicos que han sido sometidos a ingeniería genética para producir anticuerpos humanos específicos en respuesta a una exposición antigénica. Los métodos para obtener anticuerpos humanos de ratones transgénicos se describen, por ejemplo, en Green et al., *Nature Genet.* 7:13, 1994; Lonberg et al., *Nature* 368:856, 1994; Taylor et al., *Int. Immun.* 6:579, 1994; la patente de los Estados Unidos N.º 5.877.397; Bruggemann et al., 1997 *Curr. Opin. Biotechnol.* 8:455-58; Jakobovits et al., 1995 *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 764:525-35. En esta técnica, los elementos del sitio de la cadena pesada y liviana humana son introducidos en cepas de ratones derivados de líneas celulares de células madre embrionarias que contienen disrupciones dirigidas de los sitios de las cadenas pesadas y las cadenas livianas endógenas (ver también Bruggemann et al., *Curr. Opin. Biotechnol.* 8:455-58 (1997)). Por ejemplo, los transgenes de inmunoglobulina humana pueden ser construcciones de minigenes, o sitios transgénicos en cromosomas de levadura artificiales, los cuales son sometidos a reordenamiento de ADN específico de células B e hipermutación en el tejido linfóide de ratón. Los anticuerpos monoclonales humanos se pueden obtener por inmunización de los ratones transgénicos, los cuales luego pueden producir anticuerpos humanos específicos para WISE. Las células linfoides de los

ratones transgénicos inmunizados se pueden usar para producir hibridomas secretores de anticuerpos humanos de acuerdo con los métodos descritos en la presente. Los sueros policlonales que contienen anticuerpos humanos también se pueden obtener de la sangre de los animales inmunizados.

[00116] Otro método para generar anticuerpos humanos de la invención incluye immortalizar células de la sangre periférica humana por transformación por EBV. Ver, por ejemplo, la patente de los Estados Unidos N.º 4.464.456. Dicha línea de células B immortalizadas (o línea celular linfoblastoide) productora de un anticuerpo monoclonal que se fija específicamente a WISE se puede identificar por métodos de inmunodetección provistos en la presente, por ejemplo, un ELISA y luego aislarlos por técnicas estándar de clonación. La estabilidad de la línea de células linfoblastoides productoras de un anticuerpo anti-WISE se pueden mejorar al fusionar la línea de células transformadas con un mieloma murino para producir una línea celular híbrida ratón-humano de acuerdo con métodos conocidos en la técnica (ver, por ejemplo, Glasky et al., *Hybridoma* 8:377-89 (1989)). Aún otro método para generar anticuerpos monoclonales humanos es una inmunización in vitro, la cual incluye imprimir células B esplénicas humanas con WISE humano, seguido de la fusión de células B imprimadas con una con tripartida de fusión heterohíbrida. Ver, por ejemplo, Boerner et al., 1991 *J. Immunol.* 147:86-95.

[00117] En ciertas formas de realización, una célula B que produce un anticuerpo anti-WISE humano se selecciona y se clonan las regiones variables de las cadenas pesadas y las cadenas livianas a partir de la célula B de acuerdo con

técnicas de biología molecular conocidas en la técnica (documento WO 92/02551; patente de los Estados Unidos N.º 5.627.052; Babcook et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93:7843-48 (1996)) y descritos en la presente. Las células B provenientes de un animal inmunizado se pueden aislar del bazo, los ganglios linfáticos, o una muestra de sangre periférica al seleccionar una célula productora de un anticuerpo que se une específicamente a WISE. Las células B también se pueden aislar de humanos, por ejemplo, de una muestra de sangre periférica. Los métodos para detectar células B aisladas que producen un anticuerpo con la especificidad deseada son bien conocidos en la técnica, por ejemplo, por formación de placa, clasificación celular activada por fluorescencia, estimulación in vitro seguida de detección de anticuerpo específico, y similares. Los métodos para la selección de células B específicas productoras de anticuerpo incluyen, por ejemplo, la preparación de una suspensión de célula única de células B en agar blando que contiene WISE humano. La unión del anticuerpo específico producido por la célula B al antígeno da por resultado la formación de un complejo, el cual puede ser visible como inmunoprecipitado. Después de seleccionar las células B productoras del anticuerpo deseado, los genes de anticuerpo específico se pueden clonar para aislar y amplificar ADN o mRNA de acuerdo con métodos conocidos en la técnica y descritos en la presente.

[00118] Un método adicional para obtener anticuerpos de la invención es por presentación de fago. Ver, por ejemplo, Winter et al., 1994 Annu. Rev. Immunol. 12:433-55; Burton et al., 1994 Adv. Immunol. 57:191-280. Se pueden crear bibliotecas combinatorias de genes de región variable de inmunoglobulina humana o murina en vectores fagos que se

pueden analizar para seleccionar fragmentos de Ig (Fab, Fv, sFv, o sus multímeros correspondientes) que se unen específicamente a la proteína fijadora TGF-beta o su variante o fragmento correspondiente. Ver, por ejemplo, la patente de los Estados Unidos N.º 5.223.409; Huse et al., 1989 Science 246:1275-81; Sastry et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:5728-32 (1989); Alting-Mees et al., Strategies in Molecular Biology 3:1-9 (1990); Kang et al., 1991 Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:4363-66; Hoogenboom et al., 1992 J. Molec. Biol. 227:381-388; Schlebusch et al., 1997 Hybridoma 16:47-52 y las referencias citadas allí. Por ejemplo, se puede insertar una biblioteca que contiene una pluralidad de secuencias de polinucleótido que codifican fragmentos de región variable de Ig en el genoma de un bacteriófago filamentoso, tales como M13 o una de sus variantes correspondientes, en marco con la secuencia que codifica una proteína de cubierta de fago. Una proteína de fusión puede ser una fusión de la proteína de cubierta con el dominio de cadena liviana de la región variable y/o con el dominio de la cadena pesada de la región variable. De acuerdo con ciertas formas de realización, los fragmentos Fab de inmunoglobulina también se pueden presentar en una partícula de fago (ver, por ejemplo, la patente de los Estados Unidos N.º 5.698.426).

[00119] Las bibliotecas de expresión de cADN de cadenas pesadas y livianas de inmunoglobulina también se pueden preparar en fago lambda, por ejemplo, mediante el uso de vectores lambda ImmunoZap TM (H) y lambda ImmunoZap TM (L) (Stratagene, La Jolla, Calif.). Brevemente, se aísla mRNA de una población de células B y se usa para crear bibliotecas de expresión de cADN de cadenas pesadas y livianas de inmunoglobulina en los vectores lambda

ImmunoZap(H) y lambda ImmunoZap(L). Estos vectores se pueden analizar individualmente o coexpresar para formar fragmentos Fab o anticuerpos (ver Huse et al., supra; ver también Sastry et al., supra). Las placas positivas luego se pueden convertir en un plásmido no lítico que permite un elevado nivel de expresión de fragmentos de anticuerpo monoclonal provenientes de *E. coli*.

[00120] En una forma de realización, se amplifican en un hibridoma las regiones variables de un gen que expresa un anticuerpo monoclonal de interés mediante el uso de cebadores de nucleótidos. Restos cebadores pueden ser sintetizados por un experto en la técnica, o pueden ser adquiridos de fuentes comercialmente disponibles. (Ver, por ejemplo, Stratagene (La Jolla, Calif.), que vende cebadores para regiones variables humanas y murinas incluso, entre otros, cebadores para VHa, VHb, VHc, VHd, CHI, VL y CL regiones.) Estos cebadores se pueden usar para amplificar regiones variables de cadenas pesadas y cadenas livianas, las cuales luego se pueden insertar en vectores tales como ImmunoZAPTM H o ImmunoZAPTM (Stratagene), respectivamente. Estos vectores luego se pueden introducir en sistemas de *E. coli*, levaduras, o de base mamífero para su expresión. Se pueden producir grandes cantidades de una proteína monocatenaria que contienen una fusión de los dominios VH y VL mediante el uso de estos métodos (ver Bird et al., Science 242:423-426, 1988).

[00121] Una vez obtenidas las células productoras de anticuerpos de acuerdo con la invención mediante el uso de cualquiera de las técnicas antes descritas de inmunización y otras, se pueden clonar los genes de anticuerpo, específicos por aislamiento y amplificación del ADN o mRNA obtenido de acuerdo con procedimientos estándar descritos

en la presente. De los anticuerpos así producidos se pueden obtener las secuencias y las CDR identificadas y el ADN codificador de las CDR se pueden manipular tal como se describió previamente para generar otros anticuerpos de acuerdo con la invención.

[00122] Con preferencia los agentes ligadores se fijan específicamente a WISE. Al igual que en todos los agentes ligadores y los ensayos de fijación, un experto en esta técnica reconocerá que los diversos restos a los cuales un agente ligador no debería unirse en forma detectable a fin de ser terapéuticamente efectivo y adecuado representarían una lista exhaustiva e impráctica. En consecuencia, para un agente ligador descrito en la presente, el término "unido específicamente" se refiere a la capacidad de un agente ligador para unirse a WISE, con preferencia WISE humano, con mayor afinidad que se fija a una proteína de control no relacionada. Con preferencia la proteína control es lisozima de clara de huevo. Con preferencia los agentes ligadores se unen a WISE con una afinidad que es al menos, 50, 100, 250, 500, 1000, o 10.000 veces superior a la afinidad por una proteína control. Un agente ligador puede tener una afinidad de unión por WISE humano inferior o igual a 1×10^{-7} M, inferior o igual a 1×10^{-8} M, inferior o igual a 1×10^{-9} M, inferior o igual a 1×10^{-10} M, inferior o igual a 1×10^{-11} M, o inferior o igual a 1×10^{-12} M.

[00123] La afinidad se puede determinar mediante un ensayo de afinidad por ELISA. En ciertas formas de realización, se puede determinar la afinidad mediante un ensayo BIAcore. En ciertas formas de realización, la afinidad se puede determinar por un método cinético. En ciertas formas de realización, la afinidad se puede determinar por un método

de equilibrio/solución. Dichos métodos están descritos con mayor detalle en la presente o son conocidos en la técnica.

[00124] Los agentes ligadores de WISE de la presente invención con preferencia modulan la función de WISE en el ensayo celular descrito en la presente y/o el ensayo in vivo descrito en la presente y/o se fijan a uno o más de los epitopos descritos en la presente y/o forman bloqueos cruzados de la fijación de uno de los anticuerpos descritos en la presente solicitud y/o forman bloqueos cruzados con la fijación de WISE por uno de los anticuerpos descritos en la presente solicitud. En consecuencia, dichos agentes ligadores se pueden identificar mediante el uso de los ensayos descritos en la presente.

[00125] En ciertas formas de realización, los agentes ligadores son generados al identificar primero los anticuerpos que se unen a uno más de los epitopos provistos en la presente y/o se neutralizan en los ensayos celulares y/o in vivo descritos en la presente y/o forman bloqueos cruzados con los anticuerpos descritos en la presente solicitud y/o forman bloqueos cruzados con la unión de WISE por uno de los anticuerpos descritos en la presente solicitud. Las regiones CDR de estos anticuerpos luego se usan para insertarlos dentro de marcos biocompatibles apropiados para generar agentes ligadores de WISE. La porción no CDR del agente ligador puede estar compuesta por aminoácidos, o puede ser una molécula no proteica. Los ensayos descritos en la presente permiten la caracterización de los agentes ligadores. Con preferencia los agentes ligadores de la presente invención son anticuerpos tal como se definen en la presente.

[00126] Un experto en la técnica comprenderá que algunas proteínas tales como los anticuerpos, pueden ser sometidas

a diversas modificaciones posteriores a la traducción durante la expresión y la secreción de células huésped. El tipo y el grado de estas modificaciones a menudo dependen de la línea de células huésped usada para expresar la proteína, así como las condiciones de cultivo. Dichas modificaciones pueden incluir variaciones en la glucosilación, oxidación de metionina o triptófano, formación de dicetopiperizina, isomerización de aspartato y desamidación de asparagina. Una modificación frecuente consiste en la pérdida de un residuo básico carboxiterminal (tal como lisina o arginina) debido a la acción de carboxipeptidasas (tal como las descritas en Harris, RJ. Journal of Chromatography 705:129-134, 1995). Una vez que las proteínas se han expresado y procesado están en forma 'madura'. Por lo tanto se entiende que la invención incluye los anticuerpos maduros que se obtienen de la expresión de los ADN de la invención.

[00127] Los anticuerpos descritos en la presente se unen a regiones de WISE humano que son importantes para la actividad in vivo de la proteína para inhibir la actividad de WISE. La unión de un anticuerpo a WISE se puede correlacionar con cambios de los biomarcadores asociados con la función renal, por ejemplo los niveles urinarios de albúmina o 24 horas de excreción total de proteína urinaria. Los métodos para construir y expresar anticuerpos y sus fragmentos correspondientes que comprenden CDR de la presente invención son conocidos por los expertos en la técnica..

[00128] Un oligopéptido o polipéptido está dentro del alcance de la invención si tiene una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%,

92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% de identidad con al menos una de las CDR representadas en la Tabla 1; y/o a una CDR de un agente ligador de WISE que forma bloqueos cruzados con la fijación de al menos uno de los anticuerpos Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-E, Ab-F, Ab-G, Ab-H, Ab-I, Ab-J, Ab-K, Ab-L, Ab-M, Ab-N, Ab-O, Ab-P, Ab-Q, Ab-R, Ab-S, Ab-T, Ab-U, Ab-V Ab-W, Ab-X, Ab-1, Ab-13, Ab-16, Ab-18, Ab-23, Ab-24, Ab-28, Ab-29, Ab-48, Ab-60, Ab-63, Ab-65, Ab-66, Ab-67, Ab-69, Ab-7, Ab-70, Ab-72, Ab-74, Ab-75, Ab-76 y Ab-9 con WISE, y/o forma bloqueos cruzados con la fijación de WISE por al menos uno de los anticuerpos Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-E, Ab-F, Ab-G, Ab-H, Ab-I, Ab-J, Ab-K, Ab-L, Ab-M, Ab-N, Ab-O, Ab-P, Ab-Q, Ab-R, Ab-S, Ab-T, Ab-U, Ab-V Ab-W, Ab-X, Ab-1, Ab-13, Ab-16, Ab-18, Ab-23, Ab-24, Ab-28, Ab-29, Ab-48, Ab-60, Ab-63, Ab-65, Ab-66, Ab-67, Ab-69, Ab-7, Ab-70, Ab-72, Ab-74, Ab-75, Ab-76 y Ab-9; y/o a una CDR de un agente ligador de WISE en donde el agente ligador puede bloquear el efecto inhibidor de WISE en un ensayo celular (es decir un agente ligador que neutraliza WISE); y/o a una CDR de un agente ligador de WISE que se fija a un epitomo de dominio de nudo de cisteína.

[00129] Los polipéptidos y anticuerpos de agente ligador de WISE están dentro del alcance de la invención si tienen secuencias de aminoácidos que tienen al menos 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% de identidad con una región variable de al menos uno de los anticuerpos Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-E, Ab-F, Ab-G, Ab-H, Ab-I, Ab-J, Ab-K, Ab-L, Ab-M, Ab-N, Ab-O, Ab-P, Ab-Q, Ab-R, Ab-S, Ab-T, Ab-U, Ab-V Ab-W, Ab-X, Ab-1, Ab-13, Ab-16, Ab-18, Ab-23, Ab-24, Ab-28, Ab-29, Ab-48, Ab-60, Ab-63, Ab-65, Ab-66, Ab-67, Ab-69, Ab-7, Ab-70, Ab-72, Ab-74, Ab-75, Ab-76 y Ab-9 y forma bloqueos cruzados con la unión

de al menos uno de los anticuerpos Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-E, Ab-F, Ab-G, Ab-H, Ab-I, Ab-J, Ab-K, Ab-L, Ab-M, Ab-N, Ab-O, Ab-P, Ab-Q, Ab-R, Ab-S, Ab-T, Ab-U, Ab-V Ab-W, Ab-X, Ab-1, Ab-13, Ab-16, Ab-18, Ab-23, Ab-24, Ab-28, Ab-29, Ab-48, Ab-60, Ab-63, Ab-65, Ab-66, Ab-67, Ab-69, Ab-7, Ab-70, Ab-72, Ab-74, Ab-75, Ab-76 y Ab-9 a WISE, y/o forman bloqueos cruzados con la fijación de WISE por al menos uno de los anticuerpos Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-E, Ab-F, Ab-G, Ab-H, Ab-I, Ab-J, Ab-K, Ab-L, Ab-M, Ab-N, Ab-O, Ab-P, Ab-Q, Ab-R, Ab-S, Ab-T, Ab-U, Ab-V Ab-W, Ab-X, Ab-1, Ab-13, Ab-16, Ab-18, Ab-23, Ab-24, Ab-28, Ab-29, Ab-48, Ab-60, Ab-63, Ab-65, Ab-66, Ab-67, Ab-69, Ab-7, Ab-70, Ab-72, Ab-74, Ab-75, Ab-76 y Ab-9; y/o puede bloquear el efecto inhibidos de WISE en un ensayo celular (es decir un neutralizador de agente ligador de WISE); y/o fijarse a un epítopo de dominio de nudo de cisteína.

[00130] Los polinucleótidos que codifican agentes ligadores de WISE están dentro del alcance de la invención si tienen secuencias de polinucleótidos que tienen al menos 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% de identidad con un polinucleótido que codifica una región variable de al menos uno de los anticuerpos Ab-A, Ab-B y Ab-C y en donde los agentes ligadores de WISE codificados forman bloqueos cruzados con la fijación de al menos uno de los anticuerpos Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-E, Ab-F, Ab-G, Ab-H, Ab-I, Ab-J, Ab-K, Ab-L, Ab-M, Ab-N, Ab-O, Ab-P, Ab-Q, Ab-R, Ab-S, Ab-T, Ab-U, Ab-V Ab-W, Ab-X, Ab-1, Ab-13, Ab-16, Ab-18, Ab-23, Ab-24, Ab-28, Ab-29, Ab-48, Ab-60, Ab-63, Ab-65, Ab-66, Ab-67, Ab-69, Ab-7, Ab-70, Ab-72, Ab-74, Ab-75, Ab-76 y Ab-9 a WISE, y/o forman bloqueos cruzados con la fijación de WISE por al menos uno de los anticuerpos Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-E, Ab-F, Ab-G, Ab-H,

Ab-I, Ab-J, Ab-K, Ab-L, Ab-M, Ab-N, Ab-O, Ab-P, Ab-Q, Ab-R, Ab-S, Ab-T, Ab-U, Ab-V, Ab-W, Ab-X, Ab-1, Ab-13, Ab-16, Ab-18, Ab-23, Ab-24, Ab-28, Ab-29, Ab-48, Ab-60, Ab-63, Ab-65, Ab-66, Ab-67, Ab-69, Ab-7, Ab-70, Ab-72, Ab-74, Ab-75, Ab-76 y Ab-9; y/o puede bloquear el efecto inhibidor de WISE en un ensayo celular (es decir un neutralizador de agente ligador de WISE); y/o fijarse a un epitopo de dominio de nudo de cisteína.

[00131] La afinidad de un agente ligador tal como un anticuerpo o contrapartida de unión, así como el grado al cual un agente ligador (tal como un anticuerpo) inhibe la unión, pueden ser determinados por un experto en la técnica mediante técnicas convencionales, por ejemplo las descritas por Scatchard et al. (Ann. N. Y. Acad. Sci. 51:660-672 (1949)) o por resonancia de plasmón de superficie (SPR; BIAcore, Biosensor, Piscataway, N. J.). Para la resonancia de plasmón de superficie, las moléculas objetivo se inmovilizan en una fase sólida y se exponen a ligandos en una fase móvil que transcurre a lo largo de una célula de flujo. Si se produce la fijación del ligando al objetivo inmovilizado, se modifica el índice de refracción local, lo cual conduce a un cambio del ángulo SPR, lo cual puede ser monitoreado en tiempo real por la detección de cambios en la intensidad de la luz reflejada. Las tasas de cambio de la señal SPR se pueden analizar para obtener las constantes aparentes de velocidad para las fases de asociación y la disociación de la reacción de unión. La relación entre estos valores provee la constante de equilibrio aparente (afinidad) (ver, por ejemplo, Wolff et al., Cancer Res. 53:2560-65 (1993)).

[00132] Un anticuerpo de acuerdo con la presente invención puede pertenecer a cualquier clase de inmunoglobina, por

ejemplo IgG, IgE, IgM, IgD o IgA. Se puede obtener o derivar de un animal, por ejemplo, aves (por ejemplo, pollos) y mamíferos, los cuales incluyen sin limitaciones un ratón, una rata, un hámster, un conejo, u otro roedor, una vaca, un caballo, una oveja, una cabra, un camello, un humano, u otro primate. El puede ser un anticuerpo internalizado. La producción de anticuerpos se describe en general en la publicación de patente de los Estados Unidos N.º 2004/0146888 A1.

Ensayos de caracterización

[00133] En los métodos descritos en la presente para generar anticuerpos de acuerdo con la invención, incluso la manipulación de las CDR específicas de Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-E, Ab-F, Ab-G, Ab-H, Ab-I, Ab-J, Ab-K, Ab-L, Ab-M, Ab-N, Ab-O, Ab-P, Ab-Q, Ab-R, Ab-S, Ab-T, Ab-U, Ab-V Ab-W, Ab-X, Ab-1, Ab-13, Ab-16, Ab-18, Ab-23, Ab-24, Ab-28, Ab-29, Ab-48, Ab-60, Ab-63, Ab-65, Ab-66, Ab-67, Ab-69, Ab-7, Ab-70, Ab-72, Ab-74, Ab-75, Ab-76 y Ab-9 en nuevos marcos y/o regiones constantes, se dispone de ensayos apropiados para seleccionar los anticuerpos o agentes ligadores deseados (por ejemplo los ensayos para determinar la afinidad de unión a WISE; ensayos para formar bloqueos cruzados; "ensayo de fijación por competencia de epitopo de péptido WISE humano" basado en Biacore; ensayo celular MC3T3-E1; ensayos in vivo).

Ensayos de fijación de epitopo

[00134] El WISE humano no procesado tiene 206 aminoácidos con el péptido señal y la forma madura del WISE humano es una glucoproteína de 183 aminoácidos que contiene un motivo de nudo de cistina. Debido a la conservación de residuos de

aminoácidos claves, particularmente las cisteínas, se cree que WISE tiene una estructura similar a las proteínas de nudo de cisteína previamente descritas. Esta estructura incluye, además del motivo de nudo de cistina, tres bucles designados Bucle 1, Bucle 2 y Bucle 3. Tal como se usa en la presente, las posiciones de los bucles se definen como aproximadamente en los aminoácidos 75 a 104 de SEQ ID NO: 2 para el Bucle 1; Bucle 2 está aproximadamente en los aminoácidos 105 a 132; y el Bucle 3 está aproximadamente en los aminoácidos 134 a 170 de SEQ ID NO:2. Se entiende que las posiciones aproximadas significan que las posiciones relativas pueden ser de más o menos 2 aminoácidos carboxiterminales o aminoterminalas de las posiciones establecidas.

[00135] El WISE humano fue sometido a digestión proteolítica para producir los fragmentos. Brevemente, mediante el uso de diferentes proteasas, incluso tripsina, aspN y lysC, se generaron fragmentos con diversos sitios de escisión y tamaños. Se determinaron las secuencias y la masa para diversos péptidos de WISE humano. Se evaluó la protección de anticuerpo para determinar el efecto sobre la accesibilidad para la proteólisis, incluso el enmascaramiento de sitio recortado y la variación peptídica. Finalmente, se realizó un "ensayo de competencia de epítipo de péptido WISE humano" basado en BIAcore.

[00136] Uno de dichos fragmentos, denominado T49, consiste esencialmente de una proteína WISE humana con múltiples truncaciones de SEQ ID NO:2, en donde los aminoácidos 1 a 70, 113 a 126 y 171 a 206 de SEQ ID NO:2 están ausentes del polipéptido; este polipéptido se puede obtener por digestión con tripsina de WISE humano y la proteína se puede aislar por fraccionamiento por HPLC. Este fragmento

es una porción inmunogénica del nudo de cisteína de WISE humano que comprende los aminoácidos 71 a 112 y 127 a 170 de SEQ ID NO:2, en donde la porción inmunogénica comprende al menos uno de: (a) un enlace disulfuro entre los aminoácidos C1 y C5; (b) un enlace disulfuro entre los aminoácidos C2 y C6; y (c) un enlace disulfuro entre los aminoácidos C3 y C7; la porción inmunogénica puede tener al menos dos de estos enlaces disulfuro; y la porción inmunogénica puede tener los tres enlaces disulfuro.

[00137] Otro fragmento, denominado T56.1, consiste esencialmente de consiste esencialmente de una proteína con truncaciones múltiples WISE humana de SEQ ID NO: 2, en donde los aminoácidos 1 a 70, 122 a 126 y 171 a 206 de SEQ ID NO: 2 están ausentes del polipéptido; este polipéptido se puede obtener por digestión con tripsina de WISE humano y la proteína se puede aislar por fraccionamiento por HPLC. Este fragmento es una porción inmunogénica del nudo de cisteína de WISE humano que comprende los aminoácidos 71 a 121 y 127 a 170 de SEQ ID NO: 2, en donde la porción inmunogénica comprende al menos uno de: (a) un enlace disulfuro entre los aminoácidos C1 y C5; (b) un enlace disulfuro entre los aminoácidos C2 y C6; y (c) un enlace disulfuro entre los aminoácidos C3 y C7; la porción inmunogénica puede tener al menos dos de estos enlaces disulfuro; y la porción inmunogénica puede tener los tres enlaces disulfuro.

[00138] Un grupo de anticuerpos exhibe un patrón específico de fijación a ciertos epitopos tal como se evidencia mediante el "ensayo de competencia de epitopo de péptido WISE humano" basado en BIAcore". Brevemente, el anticuerpo es preincubado con el epitopo que se desea estudiar, en concentraciones que saturarán los sitios de fijación del

epitomo en el anticuerpo. El anticuerpo luego se expone a WISE ligado a una superficie de chip. Después de la adecuada incubación y los procedimientos de lavado, se establece un patrón de fijación competitiva.

[00139] Ensayos de formación de bloqueos cruzados

[00140] Los términos "formar bloqueos cruzados", "bloqueos cruzados formados" y "formación de bloqueos cruzados" se usan indistintamente en la presente para significar la capacidad de un anticuerpo u otro agente ligador para interferir con la fijación de otros anticuerpos o agentes ligadores a WISE.

[00141] El grado hasta el cual un anticuerpo u otro agente ligador es capaz de interferir con la fijación de otro a WISE y, en consecuencia, si se puede decir que forma bloqueos cruzados de acuerdo con la invención, se puede determinar mediante ensayos de fijación competitiva. Un ensayo cuantitativo particularmente adecuado usa una máquina Biacore que puede medir el grado de las interacciones mediante el uso de tecnología de resonancia de plasmón de superficie. Otro ensayo cuantitativo adecuado para la formación de bloqueos cruzados usa un enfoque basado en ELISA para medir la competencia entre anticuerpos u otros agentes ligadores en términos de su fijación a WISE.

Ensayo Biacore para la formación de bloqueos cruzados

[00142] Lo siguiente describe en general un ensayo adecuado por Biacore para determinar si un anticuerpo u otro agente ligador forma bloqueos cruzados o es capaz de formar bloqueos cruzados de acuerdo con la invención. Por conveniencia se hace referencia a dos anticuerpos, pero se apreciará que el ensayo se puede usar con cualquiera de los

agentes ligadores de WISE descritos en la presente. La máquina Biacore (por ejemplo Biacore 3000) se opera en línea con las recomendaciones del fabricante.

[00143] Así, en un ensayo de formación de bloqueos cruzados, se acopla WISE a un chip CM5 Biacore usando química estándar de acople de amina para generar una superficie recubierta de WISE. Generalmente se acoplan 200-800 unidades de resonancia de WISE al chip (una cantidad que provee niveles fácilmente medibles de fijación, pero que se satura fácilmente mediante las concentraciones de reactivo de prueba usados).

[00144] Los dos anticuerpos (denominados A* y B*) que se desean evaluar en su capacidad para formar bloqueos cruzados se mezclan en una relación uno a uno molar de sitios de fijación en un buffer adecuado para crear la mezcla de prueba. Cuando se calculan las concentraciones sobre una base de sitios de fijación, se supone que el peso molecular de un anticuerpo es el peso molecular total del anticuerpo dividido por la cantidad de sitios de unión de WISE en dicho anticuerpo.

[00145] La concentración de cada anticuerpo en la mezcla de prueba debería ser suficientemente elevada para saturar fácilmente los sitios de unión para dicho anticuerpo en las moléculas de WISE capturadas en el chip Biacore. Los anticuerpos de la mezcla están en la misma concentración molar (en base de fijación) y dicha concentración generalmente es de entre 1,00 y 1,5 micromolar (en base de sitios de fijación).

[00146] También se preparan soluciones separadas que contienen anticuerpo A* solo y anticuerpo B* solo. El anticuerpo A* y el anticuerpo B* en estas soluciones deben

tener el mismo buffer y la misma concentración que en la mezcla de prueba.

[00147] La mezcla de prueba se pasa sobre el chip de Biacore recubierto por WISE y se registra la cantidad total de fijación. Luego se trata el chip de manera tal que se extraen los anticuerpos fijados sin dañar el WISE ligado al chip. Generalmente esto se hace por tratamiento del chip con 30 mM de HCl durante 60 segundos.

[00148] La solución de anticuerpo A* sola luego se pasa sobre la superficie recubierta de WISE y se registra la cantidad de fijación. Nuevamente se trata el chip de manera tal que se extraen los anticuerpos fijados sin dañar el WISE ligado al chip.

[00149] La solución de anticuerpo B* sola luego se pasa sobre la superficie recubierta de WISE y se registra la cantidad de fijación.

[00150] A continuación se calcula la máxima fijación teórica de la mezcla de anticuerpo A* y anticuerpo B* y es la suma de la fijación de cada anticuerpo cuando se pasa solo sobre la superficie de WISE. Si la fijación real de la mezcla es inferior a este máximo teórico, entonces los dos anticuerpos forman bloqueos cruzados entre sí.

[00151] Por lo tanto, en general, un anticuerpo u otro agente ligador de acuerdo con la invención que forma bloqueos cruzados es uno que se fija a WISE en el ensayo anterior de Biacore sobre formación de bloqueos cruzados de manera tal que durante el ensayo y en presencia de un segundo anticuerpo u otro agente ligador de la invención la fijación registrada es entre 80% y 0,1% (por ejemplo 80% a 4%) de la máxima fijación teórica, específicamente entre 75% y 0,1% (por ejemplo 75% a 4%) de la máxima fijación teórica y más específicamente entre 70% y 0,1% (por ejemplo

70% a 4%) de la máxima fijación teórica (tal como se definió con anterioridad) de los dos anticuerpos o agentes ligadores en combinación.

[00152] El ensayo Biacore descrito con anterioridad es un ensayo utilizado para determinar si los anticuerpos u otros agentes forman bloqueos cruzados entre sí de acuerdo con la invención. En raras ocasiones los anticuerpos u otros agentes ligadores particulares pueden no unirse a WISE acoplado por química de amina a un chip de CM5 Biacore (esto suele ocurrir cuando el sitio de unión relevante de WISE está enmascarado o destruido por el acoplamiento al chip). En tales casos se puede determinar la formación de bloqueos cruzados mediante una versión rotulada de WISE, por ejemplo WISE con rótulo His N-terminal. En este formato particular, un anticuerpo anti-His se acopla al chip de Biacore y luego se pasa el WISE con rótulo His sobre la superficie del chip y es capturado por el anticuerpo anti-His. El análisis de bloqueo cruzado se realiza esencialmente tal como se describió con anterioridad, excepto que después de cada ciclo de regeneración del chip, se debe volver a cargar nuevo WISE con rótulo His sobre la superficie recubierta con anticuerpo anti-His. Además del ejemplo dado usando WISE con rótulo His N-terminal, se puede usar como alternativa WISE con rótulo His C-terminal. Además, se pueden usar diversos otros rótulos y combinaciones de proteínas fijadas a rótulos que son conocidos en la técnica para un análisis de formación de bloqueos cruzados (por ejemplo rótulo HA con anticuerpos anti-HA; rótulo FLAG con anticuerpos anti-FLAG; rótulo de biotina con estreptavidina).

[00153] Lo siguiente describe en general un ensayo por ELISA para determinar si un anticuerpo anti-WISE u otro agente ligador de WISE forma bloqueos cruzados o es capaz de e formar bloqueos cruzados de acuerdo con la invención. Por conveniencia, se hace referencia a dos anticuerpos, pero se apreciará que el ensayo se pueden usar con cualquiera de los agentes ligadores de WISE descritos en la presente.

[00154] El principio general del ensayo consiste en tener un anticuerpo anti-WISE recubierto sobre las cavidades de una placa de ELISA. Se añade una cantidad en exceso de un segundo anticuerpo anti-WISE potencialmente capaz de formar bloqueos cruzados en solución (es decir no ligado a las placas de ELISA). Luego se añade una cantidad limitada de WISE a las cavidades. El anticuerpo de cubierta y el anticuerpo en solución compiten por la unión a la cantidad limitada de moléculas de WISE. La placa se lava para extraer el WISE que no ha sido ligado por el anticuerpo de cubierta y también para extraer la segunda fase en solución de anticuerpo, así como cualquier complejo formado entre la segunda fase en solución de anticuerpo y WISE. Luego se mide la cantidad de WISE ligado mediante un adecuado reactivo de detección de WISE. Un anticuerpo en solución capaz de formar bloqueos cruzados con el anticuerpo de cubierta podrá causar una disminución de la cantidad de moléculas de de WISE que el anticuerpo de cubierta puede fijar respecto de la cantidad de moléculas de WISE que el anticuerpo de cubierta puede fijar en ausencia de la segunda fase en solución de anticuerpo.

[00155] Este ensayo se describe con más detalle más adelante para Ab-A, Ab-C y Ab-E. En el caso de que se elija Ab-A como anticuerpo inmovilizado, se recubre sobre las

cavidades de una placa de ELISA, tras lo cual se bloquean las placas con una solución de bloqueo adecuada, a fin de minimizar la fijación no específica de los reactivos que se añaden a continuación. Luego se agrega una cantidad en exceso de Ab-C a la placa de ELISA de manera tal que los moles de sitios de unión de WISE en Ab-C por cavidad sean al menos 10 veces superiores a los moles de sitios de fijación de WISE a Ab-A que se usaron por cavidad durante la cubierta de la placa de ELISA.

[00156] Luego se añade WISE de manera tal que los moles de WISE añadidos por cavidad sean al menos 25 veces inferiores a los moles de sitios de unión de WISE en Ab-A usados para recubrir cada cavidad. Después de un periodo de incubación adecuado se lava la placa de ELISA y se añade un reactivo de detección de WISE para medir la cantidad de WISE ligado específicamente al anticuerpo anti-WISE de cubierta (en este caso Ab-A). La señal de fondo para el ensayo se define como la señal obtenida en las cavidades con el anticuerpo de cubierta (en este caso Ab-A), el segundo anticuerpo de fase de solución (en este caso Ab-B), sólo buffer de WISE (es decir sin WISE) y reactivos de detección de WISE. La señal de control positivo para el ensayo se define como la señal obtenida en las cavidades con el anticuerpo de cubierta (en este caso Ab-A), el buffer solo de la segunda solución de fase de anticuerpo (es decir sin segunda solución de fase de anticuerpo), WISE y reactivos de detección de WISE. El ensayo de ELISA debe ser corrido de manera tal que la señal de control positivo debe ser al menos 3 veces la señal de fondo.

[00157] Para evitar cualquier artefacto (por ejemplo afinidades significativamente diferentes entre Ab-A y Ab-B para WISE) que resulten de la elección del anticuerpo usado

como anticuerpo de cubierta y del segunda anticuerpo (competidor), el anterior ensayo de formación de bloqueos cruzados debe ser corrido en dos formatos: 1) el formato 1 es aquel donde el primer anticuerpo es el anticuerpo que recubre la placa de ELISA y el segundo anticuerpo es el anticuerpo competidor que está en solución y 2) el formato 2 es donde el primer y el segundo anticuerpo están revertidos en la cubierta y la solución.

Ensayo de neutralización celular

[00158] Se usan células MC3T3-E1 SuperTopFlash (STF) informadoras para determinar si la proteína WISE puede modular las señales Wnt. La activación de las señales dependientes de TCF en células MC3T3-E1 STF se puede disparar mediante el uso de señales endógenas Wnt inducidas al cambiar el medio de cultivo por medio de diferenciación o por el agregado de Wnt exógeno tal como Wnt3a. La proteína WISE recombinante derivada de *E. coli* o célula de mamífero puede inhibir Wnt en forma dependiente de la dosis en células MC3T3-E1 STF.

[00159] Ensayo de luciferasa: un vial de células MC3T3-E1/STF se plaquea en un frasco de cultivo en medio de expansión. Cuando las células confluyen se someten a tripsinización y las células en medio de expansión se plaquean en cada cavidad de una placa de 96 cavidades. Al día siguiente se extrae el medio de expansión y se reemplaza con 100 ul de medio de diferenciación recién preparado.

[00160] La mitad del medio de diferenciación (50 ul) se reemplaza con medio de diferenciación recién preparado durante los cuatro días siguientes. Después de cinco días de diferenciación, se reemplaza todo el medio por muestras

de prueba en el medio de diferenciación fresco en un volumen de 100 ul. Las placas luego se dejan incubar durante 24 horas antes de medir la señal de luciferasa. La señal de luciferasa se mide luego de extraer el medio de las placas de prueba y de la adición de 20 ul de 1x de buffer de lisis que ha sido equilibrado a temperatura ambiente. Las placas se sellan y se giran durante 30 minutos a temperatura ambiente y se añaden 100 ul de reactivo de ensayo de luciferasa a cada cavidad y la señal, se captura mediante el uso de un luminómetro (LMAX, Molecular Device) de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

Ensayo de neutralización in vivo

[00161] Los incrementos de diversos parámetros asociados o resultantes de la protección renal o protección pulmonar se pueden medir como un resultado del análisis in vivo de los agentes de unión WISE a fin de identificar los agentes de unión que son capaces de neutralizar WISE y proporcionar un beneficio terapéutico. Dichos parámetros incluyen varios marcadores renales/pulmonares y marcadores histomorfométricos de salud renal/pulmonar. Un agente de unión neutralizante de WISE se define como uno capaz de causar un aumento estadísticamente significativo, en comparación con los animales tratados con vehículo, en cualquier parámetro asociado o resultante de la estimulación de la protección renal / pulmonar. Dicho análisis in vivo se puede realizar en cualquier mamífero adecuado (por ejemplo, ratón, rata, mono).

Formulación y administración de agentes terapéuticos

[00162] Se proporcionan composiciones farmacéuticas, que comprenden uno de los agentes de unión descriptos anteriormente tales como al menos un anticuerpo Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-E, Ab-F, Ab-G, Ab-H, Ab-I, Ab-J, Ab-K, Ab-L, Ab-M, Ab-N, Ab-O, Ab-P, Ab-Q, Ab-R, Ab-S, Ab-T, Ab-U, Ab-V, Ab-W, Ab-X, Ab-1, Ab-13, Ab-16, Ab-18, Ab-23, Ab-24, Ab-28, Ab-29, Ab-48, Ab-60, Ab-63, Ab-65, Ab-66, Ab-67, Ab-69, Ab-7, Ab-70, Ab-72, Ab-74, Ab-75, Ab-76 y Ab-9 para WISE humano, junto con un portador, excipiente o diluyente farmacéutica o fisiológicamente aceptable.

[00163] El desarrollo de la dosificación y regimenes de tratamientos adecuados para el uso de las composiciones particulares descriptas en la presente en una variedad de regimenes de tratamiento, que incluyen por ejemplo, administración y formulación subcutánea, oral, parenteral, intravenosa, intranasal e intramuscular, es bien conocido en la técnica, algunos de los cuales se describen brevemente a continuación para fines generales de ilustración.

[00164] En ciertas aplicaciones, las composiciones farmacéuticas descriptas en la presente se pueden administrar por medio de administración oral a un animal. Como tales, estas composiciones se pueden formular con un diluyente inerte o con un portador comestible asimilable o se pueden introducir cápsulas de gelatina duras o blandas o se pueden comprimir en comprimidos o se pueden incorporar directamente con la comida de la dieta.

[00165] En ciertas circunstancias será conveniente administrar las composiciones farmacéuticas descriptas en la presente por vía subcutánea, parenteral, intravenosa, intramuscular o incluso intraperitoneal. Dichos métodos son bien conocidos por los profesionales expertos, algunos e

los cuales se describen adicionalmente, por ejemplo, en las Patente U. S. N.º 5.543.158; Patente U. S. N.º 5.641.515 y Patente U. S. N.º 5.399.363. En ciertas formas de realización, las soluciones de los compuestos activos como base libre o sales farmacológicamente aceptables se pueden preparar en agua mezcladas adecuadamente con un tensioactivo, tal como hidroxipropilcelulosa. También se pueden preparar dispersiones en glicerol, polietilenglicoles líquidos y sus mezclas y en aceites. En condiciones ordinarias de almacenamiento y uso, estas preparaciones generalmente contendrán un conservante para evitar el crecimiento de microorganismos.

[00166] Las formas farmacéuticas ilustrativas adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles (por ejemplo, ver Patente U. S. N.º 5.466.468). En todos los casos la forma debe ser estéril y debe ser fluida en la medida que exista una inyectabilidad sencilla. Debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y se debe preservar contra la acción contaminante de microorganismos, tales como bacterias y hongos. El portador puede ser un solvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido y similares), mezclas adecuadas de estos, y/o aceites vegetales. Se puede mantener una fluidez apropiada, por ejemplo, por el uso de una cubierta, tal como lecitina, por el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersión y/o por el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de microorganismos se puede facilitar con varios agentes antibacterianos y

antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal y similares. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares o cloruro de sodio. La absorción prolongada de las composiciones inyectables se puede producir por el uso en las composiciones de agentes retardadores de la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina

[00167] En una forma de realización, para la administración parenteral en una solución acuosa, la solución se debe tamponar adecuadamente si es necesario y el diluyente líquido primero se volvió isotónico con suficiente solución salina o glucosa. Estas soluciones acuosas particulares son especialmente adecuadas para la administración intravenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneal. En este aspecto, se puede emplear un medio acuoso estéril que será conocido por los expertos a la luz de la presente descripción. Por ejemplo, una dosis se puede disolver en 1 ml de solución de NaCl isotónica y agregarse a 1000 ml de fluido de hipodermocclisis o inyectarse en el sitio de infusión propuesto (ver, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 15va ed., pp. 1035-1038 y 1570-1580). Alguna variación de la dosis se producirá necesariamente según la condición del sujeto tratado. Más aún, para la administración humana, obviamente las preparaciones con preferencia cumplirán los estándares de esterilidad, pirogenicidad y seguridad y pureza requeridos por la Oficina de FDA de estándares biológicos.

[00168] En otra forma de realización de la invención, las composiciones descriptas en la presente se pueden formular en forma neutra o sal. Las sales farmacéuticamente aceptables ilustrativas incluyen las sales de formación de ácidos (formadas con los grupos amino libres de la

proteína) y que se forman con ácidos inorgánicos tales como, por ejemplo, ácidos clorhídrico o fosfórico, o ácidos orgánicos tales como acético, oxálico, tartárico, mandélico y similares. Las sales formadas con los grupos carboxilo libres también se pueden derivar de bases inorgánicas tales como, por ejemplo, hidróxidos de sodio, potasio, amonio, calcio, o férrico y bases orgánicas tales como isopropilamina, trimetilamina, histidina, procaína y similares. Después de la formulación, las soluciones se administrarán de una manera compatible con la formulación de la dosis y en una cantidad tal que sea terapéuticamente efectiva.

[00169] Los portadores además pueden comprender alguno y todos los solventes, medios de dispersión, vehículos, cubiertas, diluyentes, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardadores de absorción, buffer, soluciones portadores, suspensiones, coloides y similares. El uso de tales medios y agentes para las sustancias activas farmacéuticas es bien conocido en la técnica. Excepto en la medida en que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas. Los ingredientes activos suplementarios también se pueden incorporar en las composiciones. La frase "farmacéuticamente aceptable" se refiere a entidades moleculares y composiciones que no producen una reacción alérgica o no deseada similar cuando se administra a un ser humano.

[00170] En ciertas formas de realización, se usan liposomas, nanocápsulas, micropartículas, partículas lipídicas, vesículas y similares, para la introducción de las composiciones de la presente invención en células

huésped/organismos adecuadas. En particular, las composiciones de la presente invención se pueden formular para la administración, ya sea encapsuladas en una partícula lipídica, un liposoma, una vesícula, una nanoesfera o una nanopartícula o similares. En forma alternativa, las composiciones de la presente invención se pueden unir, en forma covalente o no covalente, a la superficie de tales vehículos portadores.

[00171] La formación y el uso de liposomas y preparaciones tipo liposoma como portadores potenciales del fármaco son generalmente conocidos por los expertos en la técnica (ver por ejemplo, Lasic, Trends Biotechnol. 16(7):307-21, 1998; Takakura, Nippon Rinsho 56(3):691-95, 1998; Chandran et al., Indian J. Exp. Biol. 35(8):801-09, 1997; Margalit, Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst. 12(2-3):233-61, 1995; Patente U. S. N.º 5.567.434; Patente U. S. N.º 5.552.157; Patente U. S. N.º 5.565.213; Patente U. S. N.º 5.738.868 y Patente U. S. N.º 5.795.587, cada una incorporada específicamente en la presente como referencia en su totalidad). El uso de los liposomas no parece estar asociado con las respuestas autoinmunes o toxicidad inaceptable después de la administración sistémica. En ciertas formas de realización, los liposomas se forman a partir de fosfolípidos que están dispersos en un medio acuoso y forman espontáneamente vesículas bicapa concéntricas multilaminares (también denominadas vesículas multilaminares (MLV)).

[00172] En forma alternativa en otras formas de realización, la invención proporciona formulaciones en nanocápsulas farmacéuticamente aceptables de las composiciones de la presente invención. Las nanocápsulas generalmente pueden capturar compuestos de una manera

estable y reproducible (ver, por ejemplo, Quintanar-Guerrero et al., Drug Dev. Ind. Pharm. 24(12):1113-28, 1998). Para evitar los efectos secundarios debido a la sobrecarga polimérica intracelular, dichas partículas ultrafinas (tamaño alrededor de 0,1 μm) se pueden diseñar usando polímeros capaces de degradarse in vivo. Dichas partículas se pueden obtener como se describe, por ejemplo, en Couvreur et al., Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst. 5(1):1-20, 1988; zur Muhlen et al., Eur. J. Pharm. Biopharm. 45(2):149-55, 1998; Zambaux et al., J Controlled Release 50(1-3):31-40, 1998; y Patente U. S. N.º 5.145.684.

[00173] Además, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se puede colocar dentro de los recipientes, junto con el material de envase que proporciona las instrucciones respecto del uso de tales composiciones farmacéuticas. Generalmente, dichas instrucciones incluirán una expresión tangible que describe la concentración de reactivo, así también como en ciertas formas de realización, las cantidades relativas de ingredientes o diluyentes excipientes (por ejemplo, agua, solución salina o PBS) que pueden ser necesarias para reconstituir la composición farmacéutica.

[00174] La dosis administrada puede variar de 0,01 mg/kg a 200 mg/kg de peso corporal. Las dosis típicas están entre 30 mg/kg y 75 mg/kg. Sin embargo, como será evidente para los expertos en la técnica, la cantidad y la frecuencia de la administración dependerá, obviamente, de factores tales como la naturaleza y la gravedad de la indicación tratada, la respuesta deseada, la afección del paciente y demás. Normalmente, las composiciones se pueden administrar por una variedad de técnicas, como se indicó anteriormente.

Método de tratamiento usando agentes de unión a WISE

[00175] "Tratamiento" es una intervención realizada con la intención de prevenir el desarrollo o alterar la patología de un trastorno. Por consiguiente, "tratamiento" se refiere tanto al tratamiento terapéutico como las medidas profilácticas o preventivas. Los que necesitan tratamiento incluyen los que ya padecen el trastorno así como aquellos en los que previene el trastorno.

[00176] "Mamífero" a los fines del tratamiento se refiere a cualquier animal clasificado como mamífero, que incluye seres humanos, animales domésticos y de granja y zoológico, animales de deporte o mascotas, tales como perros, caballos, gatos, vacas, etc. Con preferencia, el mamífero es un ser humano.

[00177] Como se usa en el contexto del tratamiento de trastornos o enfermedades renales, la frase "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a una cantidad de anticuerpo WISE terapéutica o profiláctica que proporciona una reducción en daño o deterioro renal o que proporciona una reducción de la gravedad o progresión de los síntomas asociados con la enfermedad renal, tales como fibrosis y proteinuria (es decir, que proporciona "eficacia terapéutica"). Como se usa en el contexto del tratamiento de fibrosis la frase "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a una cantidad de anticuerpo WISE terapéutica o profiláctica que proporciona una reducción en elementos fibroides o sus precursores, y/o que proporciona una reducción de la gravedad o progresión de síntomas asociados con enfermedad fibrótica (es decir, que proporciona "eficacia terapéutica"), por ejemplo, enfermedad glomerular proteinúrica.

[00178] En una forma de realización, se contemplan composiciones de la invención que son útiles para tratar, reducir y/o prevenir la disfunción renal que incluye las seleccionadas del grupo que consiste en enfermedad glomerular proteinúrica, enfermedad renal en etapa terminal, enfermedad renal crónica, nefropatía IgA, síndrome de Bartter, síndrome de Gitelman, nefrolitiasis, amiloidosis renal, hipertensión, aldosteronismo primario, enfermedad de Addison; insuficiencia renal; glomerulonefritis y glomerulonefritis crónica: nefritis tubulointersticial; trastornos quísticos del riñón y malformaciones displásicas tales como enfermedad poliquística, displasias renales y quistes corticales o medulares; enfermedades renales poliquísticas hereditarias (PRD), tales como PRD recesiva y dominante autosómica; enfermedad quística medular; riñón en esponja medular y displasia tubular; síndrome de Alport; cánceres no renales que afectan la fisiología renal, tales como tumores broncogénicos de los pulmones o tumores de la región basal del cerebro; mieloma múltiple; adenocarcinomas del riñón; carcinoma renal metastásico; además, los trastornos nefrotóxicos incluyen cualquier daño funcional o morfológico en el riñón producido por cualquier agente farmacéutico, químico, o biológico que se ingiere, inyecta, inhala o absorbe. Algunas categorías amplias de agentes nefrotóxicos comunes incluyen pero sin limitación supresores inmunes, tales como inhibidores de calcineurina, metales pesados, todas las clases de antibióticos, analgésicos, solventes, agentes inductores de oxalosis, fármacos anticáncer, herbicidas y pesticidas, agentes botánicos y biológicos y antiepilépticos.

[00179] La frase "actividad reductora fibrótica" se refiere a la capacidad de inhibir, en forma completa o parcial, la formación de fibroide o eliminar o reducir la fibrosis existente. En consecuencia, en una forma de realización se contemplan las composiciones de la presente invención útiles para tratar enfermedades fibróticas, que incluyen fibrosis o cicatrización patológica (que incluye esclerosis endocárdica), fibrosis intersticial idiopática, fibrosis pulmonar intersticial, fibrosis perimuscular, fibrosis de Symmers, fibrosis pericentral, hepatitis, dermatofibroma, cirrosis biliar, cirrosis alcohólica, fibrosis pulmonar aguda, fibrosis pulmonar idiopática, síndrome de distrés respiratorio agudo, fibrosis renal/glomerulonefritis, fibrosis renal/nefropatía diabética, esclerodermia/sistémica, esclerodermia/local, queloides, cicatrices hipertróficas, adhesiones articulares severas/artritis, mielofibrosis, cicatrices corneanas, fibrosis quística, distrofia muscular (Duchenne), fibrosis cardíaca, fibrosis muscular/separación retiniana, constricción esofágica y enfermedad de Peyronie. Otros trastornos fibróticos pueden ser inducidos o iniciados por la cirugía, que incluye la revisión de cicatrices/cirugías plásticas, glaucoma, fibrosis por catarata, cicatrización corneana, adhesiones articulares, enfermedad injerto versus huésped (por ejemplo, en pacientes trasplantados), cirugía de tendones, atrapamiento nervioso, contractura de Dupuytren, adhesiones/fibrosis OB/GYN, adhesiones pélvicas, fibrosis peridural, restenosis. También se contempla que las afecciones fibróticas en las que el depósito de fibronectina es el factor causante se pueden tratar de acuerdo con la invención. La fibrosis pulmonar idiopática, inducida por bleomicina en pulmón, fibrosis quística y

nefropatía glomerular, que incluye la enfermedad caracterizada por los depósitos de fibronectina en los riñones finalmente llevan a la insuficiencia renal son ejemplos de afecciones que también se pueden tratar de acuerdo con la presente invención.

[00180] La invención también contempla un anticuerpo que tiene una afinidad de al menos de 1×10^{-7} M para WISE e inhibe la actividad de WISE adecuado para usar en un método para tratar una afección médica asociada con la fibrosis, donde la fibrosis puede estar asociada con una enfermedad descrita anteriormente que incluye enfermedad pulmonar o enfermedad renal. Por otra parte, también se contempla un anticuerpo que tiene una afinidad de al menos 1×10^{-7} M para WISE e inhibe la actividad de WISE adecuado para usar en un método para tratar una afección médica asociada con proteinuria.

[00181] La invención también proporciona terapias de combinación donde las composiciones de la invención se administran a un paciente que los necesita con agentes terapéuticos adicionales que tratan la enfermedad subyacente o reducen los síntomas asociados con la enfermedad tratada. Estas terapias adicionales se pueden administrar en forma simultánea, antes o después de la administración de la composición de la presente invención. Las terapias adicionales para uso en combinación con las composiciones de la presente invención incluyen inhibidores de ACE, bloqueo del receptor de angiotensina (ARB), eritropoyetina (por ejemplo, Aranesp® (darbepoetina), Epogen® (eritropoyetina alfa), inhibidores de calcineurina, esteroides, bloqueantes beta y similares.

[00182] La invención también proporciona un kit diagnóstico que comprende al menos un agente de unión anti-WISE de

acuerdo con la presente invención. El agente de unión puede ser un anticuerpo. Además, dicho kit opcionalmente puede comprender uno o más de los siguientes: (1) instrucciones para usar uno o más agentes de unión para análisis, diagnóstico, prognosis, control terapéutico o cualquier combinación de estas aplicaciones; (2) un compañero de unión marcado para los agentes de unión anti-WISE; (3) una fase sólida (tales como una tira reactiva) sobre la cual se inmovilizan el/los agentes de unión anti-WISE; y (4) una etiqueta o prospecto que indica la aprobación reguladora para detección, uso diagnóstico, pronóstico o terapéutico o cualquiera de sus combinaciones. Si no se proporciona compañero de unión marcado para el agente de unión, el agente de unión mismo se puede marcar con uno o más marcadores detectables, por ejemplo, un residuo quimioluminiscente, enzimático, fluorescente, o radioactivo.

[00183] Los siguientes ejemplos se ofrecen a modo de ilustración y no a modo de limitación.

EJEMPLOS

[00184] Se usó un clon de WISE humano como molde para PCR para generar el casete de expresión de huWise-MYC por PCR. El producto resultante se ensambló en un vector después de confirmar la secuencia, el fragmento del clon se clonó posteriormente en un vector pCDNA3.1. Se usó huWise-MYC/pCDNA3.1 como molde para generar el casete de expresión de huWise usando PCR. La secuencia producto del PCR se confirmó y posteriormente se cortó y luego se subclonó en un vector de expresión. La secuencia de ADN de huWise se

representa en la SEQ ID NO:1. La secuencia de polipéptidos de WISE humano se representa en la SEQ ID NO:2

Clonación de WISE de ratón, rata y cynomolgus

[00185] Se usó WISE de ratón como molde para PCR usando cebadores para generar un constructo de expresión de NSP-mWise (NSP - péptido señal nativo). El producto de PCR se clonó en el vector para la confirmación de la secuencia, el fragmento de ADN con la secuencia correcta luego se clonó en un vector de expresión del gen. La secuencia de ADN de mWISE se representa en la SEQ ID NO:3. La secuencia de polipéptidos de WISE de ratón/PTT5 se representa en la SEQ ID NO:4. Se clonó WISE de rata usando PCR y se clonó directamente en un vector. La secuencia de ADN de Wise de rata se representa en la SEQ ID NO:5. La secuencia de polipéptidos de WISE de rata se representa en la SEQ ID NO:6. También se clonó WISE de cynomolgous y se insertó en un vector de expresión. La secuencia de ADN del Wise de cyno se representa en la SEQ ID NO:7. La secuencia de polipéptidos del WISE de cyno se representa en la SEQ ID NO:8.

Expresión y purificación de proteínas de WISE de ratón y humana en *E. coli*

[00186] Las células que se transformado con un vector de expresión de WISE se cultivaron hasta una densidad óptica de 8 a 11 a 600 nm y luego se indujeron y recolectaron por centrifugación seis horas más tarde. La pasta de células congeladas se descongeló y se resuspendió en buffer con un homogenizador hasta que la suspensión fue homogénea. La suspensión celular luego se homogenizó para abrir las células y liberar los cuerpos de inclusión. El homogenizado resultante luego se centrifuga a 5.000 x g durante una hora

a 5 °C para recolectar los cuerpos de inclusión como un pellet, dejando los contaminantes citoplásmicos en el sobrenadante descartado. El citoplasma residual se lava de los cuerpos de inclusión por resuspensión homogénea del pellet al volumen de homogenizado original usando agua enfriada y un homogenizador de alta velocidad seguido por la centrifugación como antes. El pellet resultante, cuerpos de inclusión lavados (WIBS), luego se congela a -80 °C.

[00187] Una cantidad suficiente de WIBS y clorhidrato de guanidina (GnHCl) se usan en medio de solubilización reductor para producir aproximadamente 1 mg/ml de producto reducido y 0,18 M de concentraciones finales. La solubilización luego se añadió con agitación a la solución de replegamiento. El replegamiento se dejó agitar suavemente y oxidar al aire durante 72 horas a 6 °C. La precipitación se extrajo por filtración 0,45 um dejando el filtrado (AP). El AP luego se ajustó con 20 mM de Tris a pH 8,5 usando 1 M de Tris HCl para generar un segundo precipitado ligero que se extrae por centrifugación a 5 K x g durante 1 hora a 5 °C.

[00188] Para la purificación de WISE de ratón, se equilibró una columna de HPLC de fase inversa y se cargó con el sobrenadante de la etapa de precipitación ácido-base seguido por una etapa de lavado con buffer de equilibrio hasta que se obtuvo una traza de ultravioleta basal (UV). El producto se eluyó y se recolectaron las fracciones y la mezcla posterior se determinó por SDS-PAGE (electroforesis en dodecilsulfato de sodio-poliacrilamida) de las fracciones.

[00189] Después del replegamiento de la proteína de WISE humano se purificó usando cromatografía en columna. Los procesos de purificación se llevaron a cabo a temperatura

ambiente. El esquema de purificación usó cromatografía de intercambio catiónico seguido por cromatografía en fase inversa. Las fracciones luego se analizaron por SDS-PAGE teñido con Coomassie para identificar fracciones que contienen un polipéptido que migra en el tamaño predicho de WISE. Las fracciones apropiadas de la columna se combinaron para formar la mezcla de SPHP. Después de la purificación, el WISE se formuló en PBS por diálisis. Después de la formulación, la preparación se filtró a través de un filtro estéril de 0,2 μm y se almacenó a 4 °C o se congeló.

Expresión y purificación de WISE de ratón y humano en células de mamífero

[00190] Un vial de cultivo patrón se inoculó en 10 ml de medio de cultivo en matraz de agitación (125 ml, Plastic), el cultivo continuó durante 2-3 días; luego el cultivo se expandió a partir de 10 mL a un matraz de agitación de 100 mL y nuevamente desde 100 ml en un volumen de cultivo de 500 ml. Para la transfección, se sembraron en un litro de medio de cultivo y se cultivaron hasta una densidad celular apropiada.

[00191] Se preparó la mezcla de transfección, las células se transfectaron usando técnicas estándares y 24 horas post-transfección se añadió una alimentación a las células. El cultivo luego continuó durante otras 48 horas y se recolectó medio acondicionado por centrifugación a 4000 rpm durante 30 minutos y luego se filtró a través de un filtro de 0,2 μm . Luego se tomó una pequeña muestra (1 ml) para la transferencia Western y el resto se congeló para la purificación. El líquido de cultivo celular huésped (CCF) se centrifugó para eliminar los desechos celulares. El sobrenadante del CCF luego se filtró.

[00192] Se cargó una columna de heparina con proteína, luego se lavó con PBS hasta que la absorbancia a 280 nm del flujo volvió al valor basal. La proteína de WISE luego se eluyó de la columna usando un gradiente lineal de 150 mM a 2 M de cloruro de sodio en PBS y se recolectaron las fracciones. Las fracciones luego se analizaron por SDS-PAGE teñidos con Coomassie para identificar fracciones que contienen un polipéptido que migra al tamaño predicho de WISE. Las fracciones apropiadas de la columna se combinaron para formar la mezcla de heparina.

[00193] La proteína de WISE eluida de la columna de heparina se purificó adicionalmente por cromatografía en fase inversa. La mezcla de heparina estaba compuesta de 22% de etanol y se ajustó a pH 5,0 con ácido acético. La mezcla se filtró. La mezcla de heparina filtrada luego se cargó en una columna equilibrada. Después de la carga, la columna se lavó hasta que la absorbancia a 280 nm del flujo volvió al valor basal. La proteína de WISE luego se eluyó de la columna.

[00194] Después de la purificación, WISE se formuló en PBS por diálisis. Después de la formulación se filtró WISE a través de un filtro estéril de 0,2 μ m y se conservó a 4 °C o se congeló.

Bioactividad in vitro de la proteína de WISE recombinante

[00195] Las células indicadoras MC3T3-E1 STF se usaron para determinar si la proteína de WISE puede modular la señalización de Wnt. La activación de la señalización dependiente de TCF en las células MC3T3-E1 STF se puede desencadenar usando la señalización de Wnt endógena inducida por el cambio de medio de cultivo a medio de diferenciación o por el añadido de Wnt exógeno tal como

Wnt3a. La proteína de WISE recombinante derivada de E coli o célula de mamífero puede inhibir en forma dependiente de la dosis la señalización de Wnt en las células MC3T3-E1 STF (Figura 2).

[00196] Ensayo de luciferasa: un vial de células MC3T3-E1/STF se sembró en un matraz de cultivo en medio de expansión. Cuando las células fueron confluentes se tripsinizaron y las células se sembraron en 100 ul de medio de expansión en cada pocillo en placas de 96 pocillos. Al día siguiente se extrajo todo el medio de expansión y se reemplazó con 100 ul de medio de diferenciación recién preparado.

[00197] La mitad del medio de diferenciación (50 ul) se reemplazó con medio de diferenciación recién preparado cada día durante los siguientes cuatro días. Después de cinco días de diferenciación, todo el medio se reemplazó con muestras de ensayo en el medio de diferenciación fresco en 100 ul de volumen total. Las placas luego se dejaron incubar durante 24 horas antes de medir la señal de luciferasa. La señal de luciferasa se midió después de la extracción del medio de las placas de ensayo y la adición de 20 ul de buffer de lisis 1x que ha sido equilibrado a temperatura ambiente. La placa se selló y se sacudió durante 30 minutos a temperatura ambiente y se añadieron 100 ul de reactivo de ensayo de luciferasa a cada pocillo y la señal se capturó usando un luminómetro (LMAX, Molecular Device) de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

Generación y caracterización de anticuerpos monoclonales

[00198] La proteína de WISE murina y humana proveniente de fuentes bacterianas así como de bacterias se conjugó a un péptido de PADRE. El ligador de entrecruzamiento sin

reaccionar se extrajo por medio de diálisis seguido por la adición del péptido de PADRE en cantidades molares iguales a la cantidad de ligador de entrecruzamiento añadido. Este antígeno derivado WISE-PADRE se emulsionó usando varias combinaciones de adyuvantes, luego se inmunizó por vía subcutánea e intraperitoneal en C57BL/6 normales, BDF1 y 129x BL/6 F1 de ratón (Jackson Labs). Además, también se usó la rata Brown Norway para la inmunización tanto con los conjugados de PADRE-WISE como con la proteína de WISE murina nativa. La inmunización se produjo al menos cada 2 semanas.

[00199] Cuatro días antes de la fusión, a cada ratón se le administró un refuerzo por vía intraperitoneal con antígeno WISE-PADRE en PBS. En el día de fusión, se extirpó sépticamente el bazo y el órgano se procesó en una sola suspensión celular. Después del lavado, las células se suspendieron en buffer de fusión y esta mezcla cargada en las cámaras de fusión luego se sometió a las condiciones de electrofusión.

[00200] Las supresiones celulares se extrajeron de las cámaras y se suspendieron en medio de crecimiento celular. Se sembraron 20 µl por pocillo de esta suspensión celular en placas de cultivo de 384 pocillos y se incubó toda la noche en un incubador. El día siguiente, 20 µl del medio de crecimiento mencionado anteriormente que contiene 2X HAT (Sigma) se añadió a cada pocillos de las placas. Los cultivos se incubaron durante 7 días, luego se aspiró el medio de crecimiento fuera de los pocillos y se intercambió por medio de crecimiento fresco. La selección de los sobrenadantes del hibridoma comenzó 2-3 después del cambio del medio.

[00201] Las placas de poliestireno transparentes de alta unión de 384 pocillos se recubrieron con 25 µl/pocillo de una solución de 1 µg/ml que consiste en IgG anti-ratón de cabra, pAb específico de Fc (Pierce) en PBS. Las placas se incubaron con solución de recubrimiento durante la noche a 4 °C luego se lavó una vez en un lavador de placa automático usando PBS +0,05% de Tween 20 (Sigma). La solución de bloqueo se añadió a cada pocillo y se incubó durante la noche a 4° C. Se transfirieron 5 µl del sobrenadante del hibridoma a cada pocillo de la placa ELISA y se dejó incubar durante 60 min a temperatura ambiente. Las placas luego se lavaron 2 veces usando el método descrito anteriormente. 20 µl/pocillo de una solución 20 ng/ml de proteína de WISE biotinilada diluida en solución de bloqueo que se había premezclado con un dilución 1:10.000 de neutravidina-HRP (Pierce) luego se añadió a cada pocillo de la placa.

[00202] Después de la adición del antígeno WISE, las placas ELISA se dejaron incubar durante 60 min a TA. Ellos se lavaron posteriormente. Finalmente, se añadieron 20 µl/pocillo de TMB (Pierce) a cada pocillo y las placas se leyeron en un lector de placa de absorbancia. Las células de los pocillos del hibridoma positivos para ELISA se expandieron posteriormente en cultivo celular para los estudios de caracterización posterior.

[00203] Las células individuales de los pocillos del hibridoma positivos para ELISA se aislaron usando separación FACS y se colocaron en placas de 384 pocillos (1 célula por pocillo). Estas células se dejaron crecer durante 3 días. Una vez que se alcanzó la masa celular, se recolectó el sobrenadante de cada pocillo y se reanalizó

para determinar la capacidad de unión al antígeno (ver detección).

[00204] De cada placa de 384 pocillos, se identificaron dos clones con la mayor actividad de unión al antígeno y se expandieron posteriormente en placas de 96 pocillos (Falcon) con 150 μ l de medio de crecimiento del hibridoma por pocillo. Después de 3 días, las células de las placas de 96 pocillos se transfirieron a placas de 24 pocillos con medio y se dejaron crecer durante 3 días adicionales. Una vez que las placas de 24 pocillos fueron confluentes, las células se transfirieron a placas de 6 pocillos. Después de 5 días de incubación, una porción de las células se congelaron. El resto de las células se transfirió a un matraz y se dejó expandir. Una vez que los matraces fueron confluentes, la mitad de las células se congelaron (3 viales por clon) para respaldo adicional. La otra mitad se dejó expandir adicionalmente en matraces con medio para la producción de anticuerpos.

[00205] Los isotipos se determinaron usando metodologías adicionales. Los anticuerpos WISE monoclonales (mAb) se purificaron a partir del cultivo celular del hibridoma de la siguiente manera. Todos los procesos de purificación se realizaron a 4 °C. Se usó un esquema de purificación para purificar los diversos mAb y se usó cromatografía de afinidad.

[00206] El fluido de cultivo de las células huésped (CCF) se centrifugó para eliminar desechos celulares. El sobrenadante de CCF luego se filtró, diluyó y luego se cargó en un medio de cromatografía de Proteína G en la forma de una columna, Proteína G de alto rendimiento (GE Healthcare) y se equilibró.

[00207] Después de cargar, se lavó la columna de la proteína G hasta la absorbancia a 280 nm del flujo volvió a valores basales. El mAb de WISE luego se eluyó de la columna usando glicina, pH 2.5 y se neutralizó inmediatamente por el añadido de 50 µL de una solución patrón de 1 M de Tris Base por mL de volumen de elución. La absorbancia a 280 nm del eluato se controló y se recolectaron las fracciones que contienen proteína para componer la mezcla de proteína G.

[00208] Después de la purificación, los mAb de WISE se formularon en PBS por diálisis usando membranas 10.000 MWCO (Pierce Slide-A-Lyzer o tubería de diálisis). Después de la formulación se filtraron los mAb de WISE.

[00209] Entre el CM de hibridoma 140 superior, 40 mostraron buena unión a proteína de WISE murina recombinante. Estos clones del hibridoma se seleccionaron para la expansión y purificación. Para analizar los clones del hibridoma que producen anticuerpos neutralizantes contra WISE de ratón, se analizó la capacidad del hibridoma CM para revertir la inhibición de la señalización de luciferasa TCF por 300 ng/ml de proteína de WISE recombinante.

[00210] Las proteínas de WISE de ratón, rata, cyno y humano inhibieron señal de luciferasa inducida por Wnt-TCF con potencia similar (IC₅₀~200 ng/ml). 300 ng/ml de muWISE inhibe en forma constante aproximadamente 60% de la señal inducida por la diferenciación. La proteína de WISE sola o la proteína de mWISE y la mezcla preincubada del hibridoma CM (dilución 1:1) se añadió al cultivo que han sido diferenciado durante 5 días y luego la señal de luciferasa se midió a 24 horas de pos-tratamiento. Entre los 40 anticuerpos de unión superiores analizados en ensayo basado en células, los anticuerpos maduros Ab-A, Ab-C y Ab-E

mostraron potentes actividades neutralizantes contra el WISE de ratón.

[00211] El resultado también se confirmó usando anticuerpos purificados de los CM de los clones del hibridoma superiores. En este caso, la proteína de Wise se mezcló con cantidades diferentes de los anticuerpos purificados o PBS durante una hora a 37 °C antes de añadir al cultivo que se han diferenciado durante 5 días y la señal de luciferasa se midió 24 horas más tarde. Estos anticuerpos también neutralizaron la actividad de WISE humano, rato y cynomolgus en el ensayo MC3T3-E1 STF-Luciferasa y los resultados de la actividad humana se muestran en las Figuras 1. Los resultados comparables se observaron en ensayos de rata y cynomolgus.

Competición cruzada ELISA

[00212] Las placas de poliestireno transparente (Corning #3708) se recubrieron con 25 µl/pocillo de una solución de Mab 2 ug/ml en PBS que consisten en uno de los 40 anticuerpos anti-WISE de ratón. Las placas se incubaron con solución de recubrimiento durante la noche a 4 °C, luego se lavaron una vez en un lavador de placa automática usando PBS + 0,05% de Tween 20 (Sigma). Se añadieron 50 µl de solución de bloqueo que consiste en PBS + 1% de BSA + 1% de suero de cabra normal + 0,5% de Tween 20 (Sigma) a cada pocillo y se incubaron durante la noche a 4 °C. Luego se añadieron 25 µl de anticuerpos competitivos en solución de bloqueo a partir de 30 ug/ml y luego dilución seriada 3 veces a cada pocillo de la placa seguida por la adición de 25 µl/pocillo de una solución de 1 ng/ml de proteína de WISE biotinilada premezclada con neutravidina-HRP (Pierce) en solución de bloqueo.

[00213] Después de la adición de la mezcla antígeno-anticuerpo, las placas de ELISA se dejaron incubar para alcanzar el equilibrio durante la noche a 4 °C. Luego se lavaron 4X con PBS +0,05% de Tween 20. Finalmente, se añadieron 25 µl/pocillo de sustrato luminiscente (Pierce) a cada pocillo y las placas se leyeron en un lector de placa de luminiscencia. Sobre la base de un conjunto de datos completos, existen múltiples anticuerpos bin. Los ejemplos de los datos se muestran en las Figuras 20-26.

Mapeo de epitopos

[00214] Para determinar si los anticuerpos WISE se unen a epitopos lineales o conformacionales, se analizó la capacidad de los anticuerpos seleccionados de unirse al antígeno reducido o no reducido usando transferencia Western. Si el anticuerpo se une a un epitopo lineal, se unirá a la proteína de WISE se haya reducido o no. Por otra parte, esta es la unión a un epitopo conformacional. En breves palabras, las proteínas de WISE humana (1 ug/ul) y de ratón (0,25 ug/ul) obtenidas de las células mamíferas se desnaturalizan en condiciones reductoras o no reductoras (65 °C durante 10 minutos con o sin b-ME respectivamente).

[00215] Para cada calle se cargaron 100 ng de las proteínas desnaturalizadas en buffer de muestra Laemmli en gel NuPAGE Bis-Tris 4-12% y se sometieron a electroforesis en gel de SDS-poliacrilamida y transferencia Western usando membrana de nitrocelulosa. Después del bloqueo, cada anticuerpo de análisis a 120 ng/ml se incubó en PBS y 0,05% de Tween con la membrana durante 1 hora a TA con agitación suave.

[00216] El anticuerpo unido se detectó usando anticuerpo secundario marcado con HRP contra IgG-Fc de ratón (Cat # 31439, PIERCE) usado en una dilución 1:10000 durante 1 hora

a temperatura ambiente. La señal se detectó usando los sustratos ECL y se expuso sobre la película. Entre los anticuerpos analizados, todos los anticuerpos son de unión a epitopo conformacional.

[00217] Para determinar el epitopo de los diferentes anticuerpos, se comparó el perfil de HPLC de péptidos tripticos derivados de la digestión con tripsina de la proteína de WISE tanto en presencia o ausencia de los anticuerpos individuales. La proteína WISE recombinante humana derivada de las células de mamífero (10 ug) se mezcló con el anticuerpo individual (32 ug) con una relación molar de aprox. 1:1 en 200 ul de 0,1 M de buffer Tris-HCl (pH 7.5). La mezcla se incubó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió tripsina (Roche) (2 ug) y la digestión se dejó proceder durante 24 horas a 37 °C. En estas condiciones, el anticuerpo contra WISE humano es comparativamente estable contra la digestión proteolítica, en particular la digestión con tripsina. Las muestras tratadas con tripsina se sometieron directamente a HPLC fase inversa usando el sistema de TFA-acetonitrilo. Se usó una columna HPLC de fase inversa para la separación de los péptidos. Los péptidos se eluyeron con un gradiente lineal desde 2% de solvente B a 35% de solvente B durante 30 min con una velocidad de flujo de 0,25 ml/min, controlado a 215 nm de absorbancia. Usando este método se halló que varios grupos de anticuerpos generaron el perfil de péptidos tripticos similar que incluye las formas maduras de Ab-A, Ab-C y Ab-E.

[00218] Para obtener la identidad de secuencia de péptidos individuales derivados de los digestos tripticos, la proteína de WISE (100 ug) se digirió con tripsina (Roche) (2 ug) durante 24 horas a 37 °C y la digestión se dejó

proceder 24 horas adicionales después de la adición de 2 ug de tripsina a fin de completar la proteólisis. Los péptidos se purificaron por HPLC de fase inversa. Se usaron las siguientes condiciones de gradiente lineal: una columna se equilibró con 2% de solvente B. Después de la inyección de la muestra, se realizó un gradiente lineal de 2% de solvente B a 35% de solvente B durante 60 min con una velocidad de flujo de 0,25 ml/min. Los picos de péptido de HPLC se recolectaron manualmente y se secaron. Después de la reconstitución que se describió anteriormente, las muestras (0,7-1 ul) se sometieron a espectrometría de masa MALDI (Micromass, Waters) y la muestra restante se mantuvo para el análisis de secuencia. Una alícuota de la muestra se cargó en una placa de acero inoxidable MALDI con una matriz de de ácido alfa-ciano 4-hidroxí cinámico (4-HCCA). También se determinó la secuencia de péptidos.

[00219] Para identificar que péptidos compiten con WISE por la unión a los anticuerpos de la invención, rhuWise se inmovilizó en una superficie de CM5 con alta densidad. Se preincubaron 3 nM de anticuerpos Ab-A, Ab-C y Ab-E maduros con y sin 30 nM de péptidos y huWise (como control), luego se inyectaron sobre las superficies huWise. Como se muestra en la Figura 9A y B, los péptidos T49 y T56.1 bloquearon la unión de los anticuerpos a huWISE. Ya que estos anticuerpos se unen al epitopo conformacional demostrado por transferencia Western, se postula que estos sitios de unión al anticuerpo involucran los dominios formados por el bucle 1 y/o bucle 3 así como los residuos del nudo de cistina.

Medición de afinidad de anticuerpos seleccionados

[00220] La unión de muAb con rhuWise y rmuWise se analizaron sobre KinExA. Las perlas azlactona (Pierce) se

pre-recubrió con rhuWise/rmuWise a pH 9,0 y se bloqueó con etanolamina, luego se lavó adicionalmente con buffer de muestra (0,1 mg/mL de heparina en solución BSA/P20/PBS). Se incubaron 10 pM y 100 pM de Ab-A, Ab-C y Ab-E con varias concentraciones (0,1 pM - 3 nM) de rhuWise/rmuWise a temperatura ambiente durante al menos 10 horas antes de correr a través de las microesferas recubiertas con rhuWise/rmuWise.

[00221] La cantidad de los muAb unidos a microesferas por anticuerpo IgG anti-ratón de cabra (H+L) marcado fluorescente (Cy5) (Jackson Immuno Research). La señal de unión es proporcional a la concentración de los muAb libres en el equilibrio de unión. Se obtuvo la constante de disociación en equilibrio (Kd) de la regresión lineal de las curvas de competición usando un modelo de unión homogénea de un sitio de dos curvas (programa de computación KinExA™ Pro). Los anticuerpos Ab-A, Ab-C y Ab-E maduros tienen afinidad similar por WISE de ratón y humano y la medición de Kd para WISE humano es aproximadamente 2 pM para Ab-A, aproximadamente 4 pM para Ab-C y aproximadamente 18 pM para Ab-E.

[00222] A partir de lo anterior, si bien se han descrito formas de realización de la invención específicas para fines de ilustración, se pueden realizar varias modificaciones sin desviarse del espíritu y alcance de la invención. Por consiguiente, la invención no está limitada excepto por las reivindicaciones adjuntas. Todas las publicaciones, solicitudes de patente publicadas y documentos de patente descriptos en la presente se incorporan por referencia.

[00223] Humanización de Ab-A, Ab-C, Ab-E, Ab-P y Ab-T

[00224] Cada uno de los dominios variables de Ab-A y Ab-C se clonaron en un dominio constante de IgG2 humana para obtener anticuerpos quiméricos (Ab-I y Ab-J) y se injertaron las regiones de CDR apropiadas de las SEQ ID Nros: 10, 12, 18 y 20 en las cadenas livianas kappa humana (CDR de las SEQ ID Nros :10 y 18) o una estructura de IgG2 humana (CDR de las SEQ ID Nros: 12 y 20) para dar los anticuerpos Ab-B, Ab-D y Ab-G, Ab-H, Ab-K, Ab-L, Ab-N y Ab-O.

[00225] Cada uno de los dominios variables de Ab-P y Ab-T se clonaron en un dominio constante de IgG2 humana para obtener anticuerpos quiméricos (Ab-Q y Ab-X) y se injertaron las regiones de CDR apropiadas de las SEQ Nros: 48, 50, 266, 268 en las cadenas livianas kappa humana (CDR de la SEQ ID NO: 50) o cadena lambda (CDR de la SEQ ID NO: 266) respectivamente; o o una estructura de IgG2 humana (CDR de las SEQ ID Nros: 48, 268) para dar origen a los anticuerpos Ab-R y Ab-M humanizados.

[00226] Se determinó la capacidad de los anticuerpos para unir al WISE humano usando el siguiente ensayo de unión. Las placas de 96 pocillos se recubrieron con 50 µl/pocillo de una solución 2 µg/ml de cada anticuerpo de ensayo en buffer de recubrimiento durante dos horas a temperatura ambiente. Las placas luego se lavaron una vez usando PBS +0,05% de Tween 20 (Sigma). Se añadió la solución de bloqueo a cada pocillo y se incubó durante la noche a 4 °C. Una dilución seriada de proteína de WISE humana biotinilada a partir de 30 ng/ml o 100 ng/ml en la solución de bloqueo que había sido premezclado con una solución 1:10.000 de neutravidina-HRP (Pierce) luego se añadió a cada pocillo de la placa y se incubó durante la noche a 4 °C. Después se lavaron las placas de incubación. Finalmente, se añadieron

50 µl/pocillo de TMB (Pierce) a cada pocillo y las placas se leyeron en un lector de placa de absorbancia. Los datos se graficaron con el programa de computación PRISM. Los datos se muestran en las Figuras 3, 4 y 5, 6.

[00227] Se determinó la capacidad de los anticuerpos humanizados para bloquear en forma cruzada la unión de Ab-C al WISE usando un ensayo de unión por competición. Las placas de 96 pocillos se recubrieron con 50 µl/pocillo de 1 µg/ml de solución de anticuerpo C (Ab-C) en buffer de recubrimiento durante dos horas a temperatura ambiente. Las placas luego se lavaron una vez usando PBS +0,05% de Tween 20 (Sigma). Se añadió solución de bloqueo a cada pocillo y se incubó durante la noche a 4 °C. Se añadió una dilución seriada de dos veces de los anticuerpos de ensayo Ab-C, Ab-J, Ab-N y Ab-O, a cada pocillo junto con una proteína de WISE humano biotinilada a 1 ng/ml en solución de bloqueo que había sido premezclada con una dilución 1:10.000 de neutravidina-HRP (Pierce), luego se añadió a cada pocillo de la placa y se incubó durante la noche a 4 °C. Después se lavaron las placas de incubación. Finalmente, se añadieron 50 µl/pocillo de TMB (Pierce) a cada pocillo y las placas se leyeron en un lector de placa de absorbancia. Los datos se graficaron con el programa de computación PRISM. Los datos se muestran en la Figura 7.

[00228] Se determinó la capacidad de los anticuerpos quiméricos o humanizados para neutralizar la actividad de WISE respecto de los anticuerpos de roedores originales usando un ensayo basado en células con las células MC3T3-E1 SuperTopFlash (STF). Las células se diferenciaron primero durante cinco días de acuerdo con los procedimientos detallados descriptos en esta invención y luego se trataron con PBS solo o proteína de WISE humana solo a 0,5 µg/ml o

0,5 ug/ml de proteínas de WISE humanas que ha sido premezclado con una dilución seriada dos veces de los anticuerpos de ensayo a 5 ug/ml. Se determinó veinticuatro horas después de la señal de luciferasa usando el luminómetro (LMAX, Molecular Device) de acuerdo con la instrucción del fabricante. Los datos se graficaron con el programa de computación PRISM. Los datos se muestran en la Figura 8.

[00229] Clonación de los anticuerpos anti-WISE humanizados:

[00230] Estos anticuerpos anti-WISE son anticuerpos humanizado que se generaron por el injerto de la región determinante de complementariedad (CDR) de CDR de ratón o rata en las secuencias de la estructura aceptora de línea germinal humana.

[00231] Los ADNc de roedores de longitud completa que codifican las cadenas livianas y pesadas del anticuerpo se aislaron las células únicas clonadas del hibridoma celular usando RACE seguido por PCR. Los ADNc para las regiones variables de los anticuerpos murinos candidatos principales elegidos Ab-C, Ab-A y anticuerpo de rata Ab-P y Ab-T, se usaron como moldes de diseño para el injerto de CDR.

[00232] El anticuerpo C se humanizó por injerto de CDR y mutagénesis para generar varias variantes de cadena liviana y pesada. La cadena liviana representada en la SEQ ID NO: 22, variante 1, se generó por injerto de las CDR de la cadena liviana de Ab-C en estructuras aceptoras de línea germinal humana VK1 O2 y JK2. El residuo 22 (numeración de Kabat) se mantuvo como el residuo de serina murino.

[00233] La cadena liviana representada en la SEQ ID NO: 46, variante de la cadena liviana 2, se generó por el injerto de las CDR de la cadena liviana Ab-C en las estructuras

aceptoras de línea germinal humana VK4 B3 y JK2. El residuo 22 (numeración de Kabat) se mantuvo nuevamente como en el residuo de serina murino.

[00234] La cadena liviana representada en la SEQ ID NO: 122, variante de la cadena liviana 3, se generó por la realización de las mutaciones Y36F, Y87F en la SEQ ID NO: 22.

[00235] La cadena pesada representada en la SEQ ID NO: 24, variante de cadena pesada 1, se generó por el injerto de las CDR de la cadena pesada murina en las estructuras aceptoras de línea germinal humana VH1 1-69 y JH4. La cadena pesada representada en la SEQ ID NO: 36, variante de cadena pesada 2, se generó por el injerto de las CDR de la cadena pesada murina en las estructuras aceptoras de la línea germinal humana VH1 1-69 y JH4 y se muta de nuevo los siguientes residuos de CDR2 seleccionados en sus residuos murinos originales: M48I, G49A, R66K, V67A, .T68Q y I69L.

[00236] El anticuerpo A (SEQ ID NO: 10 y 12) se humanizó por injerto de CDR y mutagénesis para generar una cadena liviana humanizada y diversas variantes de cadena pesada humanizadas.

[00237] La variante de la cadena liviana 1 humanizada representada en la SEQ ID NO: 14 se generó por el injerto de CDR en las CDR de la cadena liviana murina en la estructura aceptora de línea germinal humana VK2 A17 para la estructura 1 y las estructuras aceptoras de línea germinal humana VK2 A19 y JK4 para las estructuras 2, 3 y 4 para mantener tanta homología como sea posible entre las versiones murinas y humanizadas. El aminoácido de la posición de Kabat 87 se mantuvo como la fenilalanina murina debido a su proximidad con CDR3 y el potencial compromiso

en la estructura del bucle y la unión al antígeno (SEQ ID NO:14).

[00238] La variante de cadena pesada humanizada 1 representada en la SEQ ID NO: 16 se generó por el injerto de la CDR de la cadena pesada murina en la estructura aceptora de línea germinal humana VH1 1-02 para las estructuras 1 y 2 y la secuencia aceptora de línea germinal humana VH7 7-4.1 y JH4 para las estructuras 3 y 4. El residuo de cisteína natural de la posición 82a se reemplazó con una serina para evitar la formación de un enlace disulfuro heterogéneo (SEQ ID NO: 16).

[00239] La variante de cadena pesada humanizada 2 representada en la SEQ ID NO: 34 se generó por la inversión de los residuos proximales CDR2 y CDR3: R38K, Y91F y A93V (SEQ ID NO: 34).

[00240] El anticuerpo P se humanizó por injerto de CDR. La cadena liviana representada en la SEQ ID NO: 54 se generó por injerto de las CDR de la cadena liviana de rata en la estructura aceptora de la línea germinal humana VK3 L2 y JK4 (SEQ ID NO: 54).

[00241] La cadena pesada representada en la SEQ ID NO: 52 se generó por injerto de las CDR de la cadena pesada de rata en la estructura aceptora de la línea germinal humana VH3 3-33 y JH4. Los residuos murinos que se mantuvieron en el lugar debido a la proximidad a las CDR 1 y 3 incluyeron prolina 28 (P28), treonina 93 (T93) y serina 94 (S94) (SEQ ID NO: 52).

[00242] El anticuerpo T se humanizó por injerto de CDR. La cadena liviana representada en la SEQ ID NO: 271 se diseñó por injerto de las CDR de la cadena liviana de rata en la estructura aceptora de la línea germinal humana VL6 6a y JL2. Los residuos de rata que se mantuvieron debido a su

importancia como residuos canónicos o interfaciales incluyeron glutamina 1 (Q1), valina 2 (V2), ácido glutámico 40 (E40), arginina 42 (R42) y fenilalanina 87 (F87).

[00243] La cadena pesada representada en la SEQ ID NO: 272 se diseñó por injerto de las CDR de la cadena pesada de rata en la estructura aceptora de la línea germinal humana VH4 4-59 y JH3. Los residuos de rata que se mantuvieron debido a la proximidad a las CDR 1 y 3 o su importancia como residuos canónicos o interfaciales incluyeron fenilalanina 27 (F27), leucina 29 (L29), treonina 30 (T30), valina 37 (V37), arginina 71 (R71) y valina 93 (V93).

[00244] Cadena liviana Ab-C anti-Wise derivada de fago

[00245] Parte 1. Construcción de la biblioteca de transposición LC

[00246] Se usaron $3,5 \times 10^{11}$ pfu (diez veces del tamaño de la biblioteca) de la biblioteca 310Fab (Dyax) y 4×10^{11} pfu de la biblioteca TQ (Target Quest) para infectar 2 L de cultivo TG1 en fase log (DO600 a 0,6) a 37 °C durante 30 minutos. Las células infectadas se centrifugaron, se resuspendieron y se sembraron en 10 placas de 2XYT-CG 245 mm cuadrados, Después de incubar durante la noche a 37 °C, las células se rasparon y se centrifugaron. Los pellet celulares se usaron para la megapreparación de plásmidos de fagémidos de bibliotecas.

[00247] Los plásmidos de fagémidos de biblioteca 310Fab y la biblioteca TQ se digirieron con SfiI y NotI. Las muestras digeridas se corrieron en gel de agarosa 0,5% preparativo para separar la mezcla de fragmentos VH-CH1 y la mezcla de fragmentos pCES1-LC. Las bandas del fragmento vector grande-LC (5242 bp para la biblioteca TQ y 4517 bp

para la biblioteca 310Fab) se escindieron y el ADN eluyó usando el kit de extracción en gel QIAquick (Qiagen).

[00248] El fragmento de VH-CH1 de Ab-C anti-WISE humanizado se amplificó con los cebadores 5104-91 (CCG TTC GTG GCC CAG CCG GCC TCT GCT CAG GTT CAG CTG GTG CAG TCT G; SEQ ID NO: 281) y 5104-93 (GTG ATG GTG ATG ATG ATG TGC GGC CGC ACA TTT GCG CTC AAC TGT CTT GTC; SEQ ID NO: 282) usando la cadena gamma IgG2 de Ab-C anti-WISE humanizado (SEQ ID NO: 24) como el molde. El fragmento de VH-CH1 de la cadena pesada Ab-C humanizado amplificado (676 bp) se digirió con SfiI y NotI y se purificó usando el kit de purificación PCR de Qiagen.

[00249] El fragmento VH-CH1 SfiI/NotI de Ab-C humanizado se ligó con la mezcla de fragmentos pCES1-LC SfiI/NotI en una relación 4:1 y 3:1, respectivamente. El ADN ligado se lavó con extracción con cloroformo fenol y precipitación con etanol. Se usaron 20 ug de ADN ligado de la biblioteca TQ y 93 ug de ADN ligado de la biblioteca 310Fab para transformar las células TGI electrocompetentes (Stratagene, #200123) a 500 ng de ADN por 100 ul de células y 300 ul/cubeta por electroporación en BioRad Gene Pulser usando cubetas de 0,22 CM (BioRad, Catálogo #1652086) a 25 uF, 200 ohm, 2500 V. Las células electroporadas se diluyeron 3X con SOC y se incubó a 37 °C durante 1 hora. Las células transformadas se titularon y sembraron en placas de 245 mm cuadrados 2XY-CG y se incubaron durante la noche a 37 °C. Las células de las colonias transformantes se rasparon y usaron para el rescate del fago. El tamaño de la biblioteca de la biblioteca de transposición TQ-LC construida fue $6,6 \times 10^6$ y el tamaño de la biblioteca de la biblioteca de transposición 310 Fab-LC construida fue $2,1 \times 10^9$.

[00250] Los fagos fagémidos se reacataron de la biblioteca de transposición LC en forma separada. Se inocularon los medios 2XYT-CG con inóculos de tamaño de biblioteca 10X de las bibliotecas de transposición LC, respectivamente, a DO600 0,1. Los cultivos crecieron a DO600 0,5, luego se infectaron con fago auxiliar KO7 (Invitrogen) a MOI de 20. Después de 30 minutos de incubación a 37 °C, las células se centrifugaron, se resuspendieron en 2XY-CK y se incubaron a 30 °C durante la noche. Las células se centrifugaron por centrifugación. Los sobrenadantes del fago se transfirieron a tubos frescos. Se añadió 1/5 de volumen de 20% de PEG/1,5 M de NaCl al sobrenadante del fago para precipitar el fago. La mezcla se incubó en hielo durante 1-3 horas. El fago precipitado se centrifugó por centrifugación a 14K durante 30 minutos. El pellet de fago se resuspendió en 1 ml de PBS y se centrifugó a 14 K durante 10 minutos para eliminar los desechos celulares. La precipitación del fago se repitió como se describió anteriormente. El pellet final se resuspendió en 1 ml de PBS/1% de BSA.

[00251] Parte 2. Purificación de LC-biblioteca de transposición

[00252] Se usaron 1×10^{11} pfu del fago rescatado de la biblioteca de transposición TQ-LC y 1×10^{12} pfu del fago rescatado de la biblioteca de transposición 310Fab-LC para la purificación frente a hu-WISE biotinilado recubierto en Dynabeads estreptavidina M-280 (DynaL Biotech, # 112.06). Los procedimientos de purificación son: tres selecciones negativas de 30 minutos con FGF23 recubierto en Dynabeads estreptavidina biotinilada, seguido por selección positiva por 60 minutos, luego las microesferas se lavan 6x con 3% de BSA/3% de MPBT (0,1% de Tween-20), 6X con PBST y 2x con PBS y finalmente elución de los fagos unidos con 1 ml de

0,1 M de TEA seguido por la neutralización con 0,5 ml de 1M de Tris HCl. Para cada ronda, la purificación se realizó a dos concentraciones de recubrimiento de antígeno y una reducción 10 ó 20 veces de concentraciones de recubrimiento en las rondas posteriores excepto para RD4 como se muestran a continuación: RD1A (3,3 ug/ml); RD2B (0,33 ug/ml); RD3D (0,015 ug/ml); RD4D (0,015 ug/ml) y RD1B (0,33 ug/ml); RD2C (0,033 ug/ml); RD3E (0,0033 ug/ml); RD4E (0,0033 ug/ml). Para la purificación RD3, se implementaron dos protocolos de lavado. Además del lavado regular, se realizaron etapas de lavados durante la noche adicionales para un conjunto separado de purificación RD3.

[00253] Parte 3: Análisis clonal de fagémidos y selección de clones

[00254] Los clones de fagémidos RD2, RD3 y RD4 eluidos se analizaron en ELISA de fagos en placas de neutravidina recubiertas con WISE humano biotinilado a 3,3 ug/ml y 0,33 ug/ml. Se analizaron los clones individuales de cada mezcla eluida de RD2, RD3 y RD4 en una placa de 96 pocillos. Los clones que mostraron señales de unión similares en ambas concentraciones de antígeno se seleccionaron cuidadosamente y se secuenciaron. Se identificó un total de 77 clones de fagémido únicos. Dos de ellos se sacaron debido a la presencia de un codón ámbar en la estructura. Todos los restantes se convirtieron a IgG2 en los correspondientes vectores pTT5 con la secuencia del péptido señal Vkl|012-02 (MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC; aminoácidos 1-22 de la SEQ ID NO: 58) por la inserción de la región variable de HC y lambda LC como los fragmentos BssHII/Bambi y la región variable de kappa LC como los fragmentos BssHII/BwiI.

[00255] Parte 4: Transfección transitoria de IgG2 mutante de LC

[00256] Se usaron cantidades iguales del vector de la cadena gamma IgG2 de Ab-C anti-WISE humanizado y el vector de la cadena liviana a una concentración final de 0,5 ug/ml para transfectar 50 ml de células 293 6E a 1×10^6 células/ml usando PEI como transfectante. Se añadió tristona en el día 2 de la transfección. Se recolectó medio acondicionado en el día 7. Los polipéptidos de las cadenas livianas identificados en este ejemplo son: L1 (SEQ ID NO: 76), L13 (SEQ ID NO: 78), L16 (SEQ ID NO: 80), L18 (SEQ ID NO: 82), L23 (SEQ ID NO: 84), L24 (SEQ ID NO: 86), L28 (SEQ ID NO: 88), L29, (SEQ ID NO: 90), L48 (SEQ ID NO: 92), L60 (SEQ ID NO: 94), L62 (SEQ ID NO: 96), L63 (SEQ ID NO: 98), L65 (SEQ ID NO: 100), L66 (SEQ ID NO: 102), L66 (SEQ ID NO: 104), L67 (SEQ ID NO: 106), L69 (SEQ ID NO: 108), L7 (SEQ ID NO: 110), L70 (SEQ ID NO: 112), L72 (SEQ ID NO: 114), L74 (SEQ ID NO: 116), L75 (SEQ ID NO: 118), L76 (SEQ ID NO: 120) y L9 (SEQ ID NO: 122) y cuando se aparearon con la cadena pesada representada en la SEQ ID NO: 24 son activos en la unión de la proteína de WISE y la inhibición de la actividad de WISE en varios ensayos que incluyen el ensayo MC3T3-E1 SuperTopFlash (STF).

[00257] Mapeo fino de epitopo por mutagénesis

[00258] Se utilizó el barrido de alanina para determinar los puntos de contacto de los anticuerpos con la proteína de WISE. Las mutaciones de aminoácidos únicos dirigidas al sitio en el primer y el tercer bucle de la proteína de WISE se introdujeron usando PCR con el kit de mutagénesis dirigida al sitio Stratagene QuikChange. Se confirmaron las secuencias de los constructos de ADN y se transfectaron en las células 293 para la producción transitoria de las proteínas mutadas. Se halló que el efecto de la mutación de

aminoácido única no tiene efecto para la expresión de la proteína. Los sobrenadantes y las proteínas purificadas se analizaron y todas las mutantes retuvieron su capacidad para inhibir la señalización de Wnt como la proteína tipo salvaje en la línea celular indicadora MC3T3-E1 STF.

[00259] Se compararon la captura relativa de las proteínas mutantes de WISE individuales o las proteínas tipo salvaje por la neutralización de anticuerpos tales como Ab-C, Ab-E, Ab-A o Ab-P o anticuerpo no neutralizante Ab-S para evaluar si alguna de estas mutaciones afecta la unión de los anticuerpos a las proteínas de WISE. Las proteínas de WISE unidas luego se detectaron usando anticuerpos policlonales purificados por afinidad conjugados a HRP contra WISE.

[00260] Las proteínas mutantes individuales se analizaron en cuanto a la actividad funcional para evaluar si alguno de los residuos requeridos para la unión también es crítica para la actividad de la proteína de WISE. Los mutantes únicos retuvieron la actividad de inhibir la expresión de TCF-Luc en el ensayo celular basado en células descrito anteriormente.

[00261] La actividad neutralizante relativa de los anticuerpos individuales se obtuvo por la comparación de la capacidad de analizar el anticuerpo para revertir la inhibición de la actividad de TCF-Luc ya sea por WISE humano tipo salvaje o las proteínas de WISE mutantes. Los datos se muestran en las Figuras 11-18 para Ab-R, Ab-C, Ab-A, Ab-E, Ab-U, Ab-V, Ab-W y Ab-T.

[00262] **Actividades in vivo de Mab anti-WISE en un modelo de ratón de fibrosis pulmonar inducida por bleomicina**

[00263] Se evaluó el efecto de la inhibición de WISE sobre la progresión de la enfermedad y la fibrosis usando un modelo de ratón de fibrosis pulmonar inducida por

bleomicina. Los ratones hembra C57Bl/6 de 8-10 semanas (Jackson Lab) se pretrataron dos veces (Días -5 y -3) con inyecciones de Ab WISE, sTGF-receptor beta-muFc, e isotipo control mIgG2b por vía intraperitoneal. En el día 0, se administró una dosis única de bleomicina intratraqueal (3,75 u/kg o solución salina control) a cada ratón seguido por un régimen de dosis M,W,F, de cada tratamiento durante 2 semanas. Dos semanas (día 14) pos-bleomicina, los ratones se anestesiaron usando Avertin y se recolectaron sangre/tejidos de la siguiente manera: Los pulmones derechos se congelaron inmediatamente para el ensayo de colágeno Sircol, el pulmón izquierdo de cada ratón se infló y luego se colocó en 10% de formalina tamponada neutra en la preparación para microscopia óptica. Las secciones de pulmón se tiñeron con hematoxilina y eosina (H&E) y colorantes rojo Sirius (demostración de colágeno) y por métodos inmunohistoquímicos para demostrar actina de músculo liso alfa (α SMA) y proteína específica de fibroblasto 1 (FSP-1 o A100S4) y se examinó por microscopia óptica de rutina. Además se recolectó suero o fluido del lavado broncoalveolar de cada ratón para la medición del nivel de osteopontina usando ELISA (sistema R&D).

[00264] Las secciones de tejido teñidas con H&E se calificaron por la cantidad de tejido pulmonar que fue caracterizado como colapso/consolidación alveolar en una escala semicuantitativa donde 0 = no presente, 1 = $\leq$ 10% de pulmón afectado, 2 = 11%-33% de pulmón afectado, 3 = 34%-67% de pulmón afectado y 4 = $>$ 67% de pulmón afectado. Adicionalmente, se calificó la gravedad de los cambios alveolares e intersticiales en las áreas de pulmón no afectadas por colapso/consolidación alveolar por gravedad de acuerdo con una escala semicuantitativa donde 0 = no

presente, 1 = mínima, 2 = leve, 3 = moderada, 4 = grave. La puntuación de H&E total representó la suma de estas 2 puntuaciones. Todos los portaobjetos se examinaron sin el conocimiento del grupo de tratamiento en 2 ocasiones separadas por al menos 2 días. La puntuación de H&E final se tomó como el promedio de las puntuaciones determinadas en estos 2 días.

[00265] Las secciones de pulmón teñidas con rojo Sirius y por métodos inmunohistoquímicos para demostrar α SMA o FSP-1 se evaluaron por el grado de tinción específica y se asignaron puntuaciones de acuerdo con una escala semicuantitativa donde 0 = no presente, 1 = mínima, 2 = leve, 3 = moderada, 4 = grave. Todos los portaobjetos se examinaron sin el conocimiento del grupo de tratamiento en 2 ocasiones separadas por al menos 2 días. La puntuación de H&E final se tomó como el promedio de las puntuaciones determinadas en estos 2 días.

[00266] En el primer estudio, se usaron dos anticuerpos anti-WISE Ab-C (20 mg/kg n=10) y Ab-E (20 mg/kg, n=10) y se usaron los controles mIgG1 (n=10) e IgG2b (n=10). Los resultados para Ab-C y Ab-E son similares y en consecuencia los datos se mezclaron como Mab anti-WISE; y los resultados para los dos controles de IgG son similares y en consecuencia se mezclaron como control de IgG. Los resultados se muestran en las Figuras 28, 29, 30 31. El tratamiento profiláctico de los ratones con anticuerpo anti-WISE redujeron significativamente la lesión pulmonar sobre la base de la puntuación H&E (Figura 28), depósito de colágeno medido por el ensayo de colágeno Sircol (Figura 29), la expresión del marcador de miofibroblasto actina de músculo liso alfa (α SMA por inmunohistoquímica, Figura 30) y finalmente el nivel de osteopontina en suero medido por

ELISA (Figura 31). De modo similar, la tinción con rojo Sirius y la expresión de FSP1 también se redujeron significativamente con el tratamiento con el anticuerpo WISE. Estos parámetros también se redujeron por sTGFbR_mFc a 5 mg/kg pero el efecto fue menor que cuando se observó con los anticuerpos anti-WISE.

[00267] En el 2do estudio, se usaron Ab-C anti-WISE (20 mg/kg cada dos días, n=20) y control de IgG mIgG2b (20 mg/kg cada dos días, n=20). Se usó proteína de Fc de ratón del receptor soluble TGFbeta (3 mg/kg cada dos días) como control positivo. Los resultados se muestran en las Figuras 32-33. El objetivo es evaluar el impacto sobre el depósito de colágeno usando un gran número de animales a la luz de la variación del depósito de colágeno observada durante el primer estudio. El tratamiento profiláctico de los ratones con anticuerpo anti-WISE C redujo significativamente el depósito de colágeno (aproximadamente 50% con respecto al control IgG2b) medido por el ensayo de colágeno de Sircol (Figure 32). También se recolectó el fluido del lavado broncoalveolar de un subconjunto de ratones y como se muestra en la Figura 33, Ab-C anti-WISE redujo significativamente el nivel de OPN del BAL. Además, se halló que varios marcadores solubles de lesión tisular o fibrosis estaban elevados después de la inyección de bleomicina pero estaban significativamente reducido en el fluido del BAL de los ratones tratados con Ab-C versus los tratados con IgG2b control, estos incluyen MMP9, VEGF, IP10, MIP-2, MIP-1gamma y IgA. Debido a que la recolección del fluido BAL de los ratones no tiene buena conservación morfológica, no todas las muestras de pulmón se recolectaron para estudio histológico y en consecuencia se realizó un tercer estudio para evaluar esto.

[00268] En el tercer estudio, se usó el anticuerpo anti-WISE Ab-C (20 mg/kg, n=20) y el control de IgG mIgG2b (n=20). Se realizaron la evaluación histológica usando H&E, la tinción con rojo Sirius e IHC de aSMA, FSP1. El tratamiento profiláctico de los ratones con el anticuerpo anti-WISE C dio como resultado una lesión pulmonar menor sobre la base de la puntuación de H&E (Figura 34), depósito de colágeno medido por Sirius Red (Figura 35), la expresión del marcador de miofibroblasto FSP1 (Figura 36) y actina de músculo liso alfa (aSMA por inmunohistoquímica, Figura 37) y nivel de osteopontina sérica menor medido por ELISA (Figura 38). Cabe mencionar que el colágeno depositado en el grupo control de IgG medido por el ensayo de colágeno sircol fue dos veces como máximo del informado en el 1^{er} y 2^{do} estudio y en consecuencia estos ratones tienen una enfermedad más severa que los de los dos estudios previos (se usó un nuevo lote de bleomicina).

[00269] Estos datos mostraron que el tratamiento con el anticuerpo anti-WISE puede reducir profilácticamente la lesión pulmonar, el depósito de colágeno y los marcadores del miofibroblasto y el nivel de osteopontina tanto en el fluido del BAL como en el suero en el modelo de fibrosis pulmonar inducida por bleomicina. Es interesante mencionar que la OPN es altamente regulada por aumento en las muestras de IPF humanas (Pardo et al PLOS Medicine 2005 Volume 2, páginas 0891-0903; Kadota et al. Respiratory Medicine Volume 99, Issue 1, enero 2005, páginas 111-117) y la inactivación de OPN misma produjo fibrosis reducida en varios modelos de fibrosis que incluyen el modelo de bleomicina y el modelo de fibrosis renal inducido por obstrucción ureteral unilateral (UUO), modelo de toxicidad renal inducido por ciclosporina. Además, los ratones

deficientes en Opn no desarrollaron albuminuria como respuesta a la inyección de LPS y los ratones deficientes en Opn estuvieron protegidos de la albuminuria inducida por la diabetes y la expansión del mesangio. (Takahashi et al. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, Volumen 24, Número 3, marzo 2001 264-271; Berman et al *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 286: L1311-L1318, 2004; Mazzali et al *Kidney International* (2002) 62, 78-85; Yoo et al. *Kidney International* (2006) 70, 1735-1741; Lorenzen *JASN*, Vol. 19, No. 5. (mayo 2008), pp. 884-890). En consecuencia el tratamiento con Ab WISE puede tener utilidad para tratar una variedad de trastornos que involucran lesión renal y pulmonar y fibrosis relacionada.

[00270] Además, los niveles plasmáticos de osteopontina (OPN) elevados son altamente pronósticos en el cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzadas (NSCLC) (2006 ASCO Annual Meeting, Abstract 7198) y se ha demostrado que la OPN puede promover la activación de integrina y la supervivencia de células cancerosas (Lee et al *Cancer Research* 2007 Mar 1;67(5):2089-97). La OPN también puede promover la metástasis tumoral y los niveles de osteopontina elevados en varios tipos de cáncer se asocian con mal pronóstico (revisado por El-Tanani MK *Front Biosci.* 2008 mayo 1; 13:4276-84; Johnston et al *Front Bioscience.* 2008 mayo 1: 13: 4361-4372). En consecuencia, los agentes de unión a WISE también pueden reducir la supervivencia de las células cancerosas y la metástasis mediante su capacidad para disminuir la expresión de osteopontina en el tumor.

[00271] El efecto del tratamiento con el anticuerpo anti-WISE sobre la proteinuria en ratones KO Col4a3

[00272] Los ratones KO Col4a3 (129-Col4a3<tmlDec>/J) se obtuvieron del Jackson Laboratory. Los ratones Col4a3 desarrollan proteinuria severa a partir de la semana 5 y gradualmente desarrollan enfermedad renal de etapa final en la semana 10 o más tarde. Para evaluar el impacto del tratamiento con anti-WISE después que se ha desarrollado la proteinuria, los tratamientos comenzaron a los 43 días (semana 6) con 20 mg/kg de anticuerpo anti-WISE Ab-C o Ab-E o vehículo día por medio (IP). Los tratamientos continuaron durante 14 días. Cada grupo (n=12) recibió seis inyecciones durante el período de estudio. Las muestras urinarias se recolectaron en jaulas metabólicas en el día 42 (1 día antes del tratamiento), día 48, día 52 y día 57. Se midió la excreción de proteína urinaria total de veinticuatro horas (UTP) usando Albuwell M (Exocell Inc.) de acuerdo con las instrucciones del fabricante y se ajustó por volumen de la orina. La Figura 39 muestra que la proteína urinaria total de 24 horas (UTP) fue estadística y significativamente menor en los grupos tratados con anti-WISE en comparación con los grupos tratados con vehículo. Junto con la observación informada para los ratones KO WISE KO, estos datos sugieren potencial utilidad de los agentes anti-WISE para reducir la proteinuria que es una manifestación común en diversas enfermedades renales tales como glomerulonefritis, nefropatía membranosa, nefropatía diabética y nefropatía relacionada con el transplante.

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo aislado o un fragmento de él que bloquea de forma cruzada la fijación de al menos uno de los anticuerpos Ab-A, Ab-C, Ab-E, Ab-P, Ab-T, Ab-U, Ab-V y Ab-W con WISE humano y/o se bloquea de forma cruzada a partir de la fijación con WISE humano por al menos uno de los anticuerpos Ab-A, Ab-C, Ab-E, Ab-P, Ab-T, Ab-U, Ab-V y Ab-W.

2. El anticuerpo o un fragmento de él de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho anticuerpo de WISE o un fragmento de él puede reducir al menos uno de los siguientes parámetros: lesión tisular, tinción Sirius red o producción de colágeno, expresión de marcadores de miofibroblasto tales como aSMA o FSP-1, expresión de osteopontina y proteinuria, y/o puede bloquear el efecto inhibidor de WISE en un ensayo a base de células.

3. Un anticuerpo aislado o un fragmento de él que se fija con un epitopo de bucle 1 de WISE.

4. Un anticuerpo aislado o un fragmento de él que se fija con un epitopo de bucle 3 de WISE.

5. Un anticuerpo aislado o un fragmento de él que se fija con un epitopo T49 o un epitopo T56.1 de WISE.

6. El anticuerpo aislado de acuerdo con la reivindicación 3, en donde dicho anticuerpo que se fija a WISE requiere uno o varios aminoácidos seleccionados del grupo que consiste en una treonina en el residuo de

aminoácido 81 de SEQ ID NO: 2, una tirosina en el residuo de aminoácido 83 de SEQ ID NO: 2, una isoleucina en el residuo de aminoácido 84 de SEQ ID NO: 2 y un ácido glutámico en el residuo de aminoácido 97 de SEQ ID NO: 2.

7. El anticuerpo aislado de acuerdo con la reivindicación 4, en donde dicho anticuerpo que se fija a WISE requiere uno o varios aminoácidos seleccionados de la lista que consiste en una treonina en el residuo de aminoácido 154 de SEQ ID NO: 2, una tirosina en el residuo de aminoácido 155 de SEQ ID NO: 2 y una isoleucina en el residuo de aminoácido 157 de SEQ ID NO: 2.

8. El anticuerpo o un fragmento de él de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6 que comprende al menos una secuencia de CDR que tiene al menos una identidad del 90% con una CDR seleccionada de SEQ ID NOs: 123, 124, 125, 127, 128, 129, 131, 132, 133, 135, 136, 137, 139, 140, 141, 143, 144, 145, 147, 148, 149, 151, 152, 153, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 164, 167, 168, 170, 171, 173, 174, 175, 177, 178, 179, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 189, 190, 191, 193, 194, 195, 197, 198, 199, 201, 202, 203, 205, 206, 207, 209, 210, 211, 213, 214, 215, 217, 218, 219, 221, 222, 223, 225, 226, 227, 229, 230, 231, 233, 234, 235, 237, 238, 239, 241, 242, 243, 245, 246, 247, 249, 250, 251, 253, 254, 255, 257, 258, 259, 261, 262, 263, 273, 274, 275, 277, 278 y 279 y se fija a WISE humano.

9. El anticuerpo o un fragmento de él de acuerdo con la reivindicación 8 que comprende seis de dichas CDR.

10. El anticuerpo o un fragmento de él de acuerdo con la reivindicación 8, en donde dicho porcentaje de identidad es del 95%.

11. El anticuerpo o un fragmento de él de acuerdo con la reivindicación 8 que comprende:

- a. secuencias de CDR de SEQ ID NOs: 123, 124 y 125;
- b. secuencias de CDR de SEQ ID NOs: 127, 128 y 129;
- c. secuencias de CDR de SEQ ID NOs: 131, 132 y 133;
- d. secuencias de CDR de SEQ ID NOs: 135, 136 y 137;
- e. secuencias de CDR de SEQ ID NOs: 139, 140 y 141;
- f. secuencias de CDR de SEQ ID NOs: 143, 144 y 145;
- g. secuencias de CDR de SEQ ID NOs: 147, 148 y 149;
- h. secuencias de CDR de SEQ ID NOs: 151, 152 y 153;
- i. secuencias de CDR de SEQ ID NOs: 155, 156 y 157;
- j. secuencias de CDR de SEQ ID NOs: 158, 159 y 160;
- k. secuencias de CDR de SEQ ID NOs: 161, 162 y 163;
- l. secuencias de CDR de SEQ ID NOs: 164, 165 y 166;
- m. secuencias de CDR de SEQ ID NOs: 167, 168 y 169;
- n. secuencias de CDR de SEQ ID NOs: 170, 171 y 172;
- o. secuencias de CDR de SEQ ID NOs: 173, 174 y 175;
- p. secuencias de CDR de SEQ ID NOs: 177, 178 y 179;
- q. secuencias de CDR de SEQ ID NOs: 181, 182 y 183;
- r. secuencias de CDR de SEQ ID NOs: 185, 186 y 187;
- s. secuencias de CDR de SEQ ID NOs: 189, 190 y 191;
- t. secuencias de CDR de SEQ ID NOs: 193, 194 y 195;
- u. secuencias de CDR de SEQ ID NOs: 197, 198 y 199;
- v. secuencias de CDR de SEQ ID NOs: 201, 202 y 203;
- w. secuencias de CDR de SEQ ID NOs: 205, 206 y 207;
- x. secuencias de CDR de SEQ ID NOs: 209, 210 y 211;
- y. secuencias de CDR de SEQ ID NOs: 213, 214 y 215;
- z. secuencias de CDR de SEQ ID NOs: 217, 218 y 219;

- aa. secuencias de CDR de SEQ ID NOs: 221, 222 y 223;
- bb. secuencias de CDR de SEQ ID NOs: 225, 226 y 227;
- cc. secuencias de CDR de SEQ ID NOs: 229, 230 y 231;
- dd. secuencias de CDR de SEQ ID NOs: 233, 234 y 235;
- ee. secuencias de CDR de SEQ ID NOs: 237, 238 y 239;
- ff. secuencias de CDR de SEQ ID NOs: 241, 242 y 243;
- gg. secuencias de CDR de SEQ ID NOs: 245, 246 y 247;
- hh. secuencias de CDR de SEQ ID NOs: 249, 250 y 251;
- ii. secuencias de CDR de SEQ ID NOs: 253, 254 y 255;
- jj. secuencias de CDR de SEQ ID NOs: 257, 258 y 259;
- kk. secuencias de CDR de SEQ ID NOs: 261, 262 y 263;
- ll. secuencias de CDR de SEQ ID NOs: 273, 274 y 275;

o

- mm. secuencias de CDR de SEQ ID NOs: 277, 278 y 279.

12. El anticuerpo o un fragmento de él de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8-11 que comprende:

- a. secuencias de CDR de SEQ ID NOs: 123, 124 y 125 y secuencias de CDR de SEQ ID NOs: 127, 128 y 129;
- b. secuencias de CDR de SEQ ID NOs: 131, 132 y 133 y secuencias de CDR de SEQ ID NOs: 135, 136 y 137;
- c. secuencias de CDR de SEQ ID NOs: 139, 140 y 141 y secuencias de CDR de SEQ ID NOs: 143, 144 y 145;
- d. secuencias de CDR de SEQ ID NOs: 147, 148 y 149 y secuencias de CDR de SEQ ID NOs: 151, 152 y 153;
- e. secuencias de CDR de SEQ ID NOs: 155, 156 y 157 y secuencias de CDR de SEQ ID NOs: 158, 159 y 160;
- f. secuencias de CDR de SEQ ID NOs: 161, 162 y 163 y secuencias de CDR de SEQ ID NOs: 164, 165 y 166;
- g. secuencias de CDR de SEQ ID NOs: 167, 168 y 169 y secuencias de CDR de SEQ ID NOs: 170, 171 y 172;

h. secuencias de CDR de SEQ ID NOs: 135, 136 y 137 y secuencias de CDR de SEQ ID NOs: 173, 174 y 175;

i. secuencias de CDR de SEQ ID NOs: 135, 136 y 137 y secuencias de CDR de SEQ ID NOs: 177, 178 y 179;

j. secuencias de CDR de SEQ ID NOs: 135, 136 y 137 y secuencias de CDR de SEQ ID NOs: 181, 182 y 183;

k. secuencias de CDR de SEQ ID NOs: 135, 136 y 137 y secuencias de CDR de SEQ ID NOs: 185, 186 y 187;

l. secuencias de CDR de SEQ ID NOs: 135, 136 y 137 y secuencias de CDR de SEQ ID NOs: 189, 190 y 191;

m. secuencias de CDR de SEQ ID NOs: 135, 136 y 137 y secuencias de CDR de SEQ ID NOs: 193, 194 y 195;

n. secuencias de CDR de SEQ ID NOs: 135, 136 y 137 y secuencias de CDR de SEQ ID NOs: 197, 198 y 199;

o. secuencias de CDR de SEQ ID NOs: 135, 136 y 137 y secuencias de CDR de SEQ ID NOs: 201, 202 y 203;

p. secuencias de CDR de SEQ ID NOs: 135, 136 y 137 y secuencias de CDR de SEQ ID NOs: 205, 206 y 207;

q. secuencias de CDR de SEQ ID NOs: 135, 136 y 137 y secuencias de CDR de SEQ ID NOs: 209, 210 y 211;

r. secuencias de CDR de SEQ ID NOs: 135, 136 y 137 y secuencias de CDR de SEQ ID NOs: 213, 214 y 215;

s. secuencias de CDR de SEQ ID NOs: 135, 136 y 137 y secuencias de CDR de SEQ ID NOs: 217, 218 y 219;

t. secuencias de CDR de SEQ ID NOs: 135, 136 y 137 y secuencias de CDR de SEQ ID NOs: 221, 222 y 223;

u. secuencias de CDR de SEQ ID NOs: 135, 136 y 137 y secuencias de CDR de SEQ ID NOs: 225, 226 y 227;

v. secuencias de CDR de SEQ ID NOs: 135, 136 y 137 y secuencias de CDR de SEQ ID NOs: 229, 230 y 231;

w. secuencias de CDR de SEQ ID NOs: 135, 136 y 137 y secuencias de CDR de SEQ ID NOs: 233, 234 y 235;

x. secuencias de CDR de SEQ ID NOs: 135, 136 y 137 y secuencias de CDR de SEQ ID NOs: 237, 238 y 239;

y. secuencias de CDR de SEQ ID NOs: 135, 136 y 137 y secuencias de CDR de SEQ ID NOs: 241, 242 y 243;

z. secuencias de CDR de SEQ ID NOs: 135, 136 y 137 y secuencias de CDR de SEQ ID NOs: 245, 246 y 247;

aa. secuencias de CDR de SEQ ID NOs: 135, 136 y 137 y secuencias de CDR de SEQ ID NOs: 249, 250 y 251;

bb. secuencias de CDR de SEQ ID NOs: 135, 136 y 137 y secuencias de CDR de SEQ ID NOs: 253, 254 y 255;

cc. secuencias de CDR de SEQ ID NOs: 135, 136 y 137 y secuencias de CDR de SEQ ID NOs: 257, 258 y 259;

dd. secuencias de CDR de SEQ ID NOs: 135, 136 y 137 y secuencias de CDR de SEQ ID NOs: 261, 262 y 263; or

ee. secuencias de CDR de SEQ ID NOs: 273, 274 y 275 y secuencias de CDR de SEQ ID NOs: 277, 278 y 279.

13. El anticuerpo o un fragmento de él de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2, 11 y 12 que comprende al menos una secuencia de CDR que tiene una identidad de al menos el 90% con una CDR seleccionada de CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, en donde CDR-H1 tiene la secuencia dada en SEQ ID NO: 127, SEQ ID NO: 135, SEQ ID NO: 143, SEQ ID NO: 151 o SEQ ID NO: 277, CDR-H2 tiene la secuencia dada en SEQ ID NO: 128, SEQ ID NO: 136, SEQ ID NO: 144, SEQ ID NO: 152 o SEQ ID NO: 278, CDR-H3 tiene la secuencia dada en SEQ ID NO: 129, SEQ ID NO: 137, SEQ ID NO: 145, SEQ ID NO: 153 o SEQ ID NO: 279, CDR-L1 tiene la secuencia dada en SEQ ID NO: 123, SEQ ID NO: 131, SEQ ID NO: 139, SEQ ID NO: 147 o SEQ ID NO: 273, CDRL2 tiene la secuencia dada en SEQ ID NO: 124, SEQ ID NO: 132, SEQ ID NO: 140, SEQ ID NO: 148 o SEQ ID NO: 274 y CDR-

L3 tiene la secuencia dada en SEQ ID NO: 125, SEQ ID NO 133, SEQ ID NO: 141, SEQ ID NO: 149 o SEQ ID NO: 275.

14. El anticuerpo o un fragmento de él de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2, 11 y 12 que comprende tres CDR, CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3, en donde CDR-H1 tiene la secuencia dada en SEQ ID NO: 127, SEQ ID NO: 135, SEQ ID NO: 143, SEQ ID NO: 151 o SEQ ID NO: 277, CDR-H2 tiene la secuencia dada en SEQ ID NO: 128, SEQ ID NO: 136, SEQ ID NO: 144, SEQ ID NO: 152 o SEQ ID NO: 278, CDR-H3 tiene la secuencia dada en SEQ ID NO: 129, SEQ ID NO: 137, SEQ ID NO: 145, SEQ ID NO: 153 o SEQ ID NO: 279.

15. El anticuerpo o un fragmento de él de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2 y 11-12 que comprende una cadena pesada, en donde dicha cadena pesada comprende un polipéptido que tiene al menos el 85% de identidad con la secuencia dada en SEQ ID NO: 24; SEQ ID NO: 16; SEQ ID NO: 52 o SEQ ID NO: 272.

16. El anticuerpo o un fragmento de él de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2, 11 y 12 que comprende una cadena liviana, en donde dicha cadena liviana comprende un polipéptido que tiene al menos el 85% de identidad con la secuencia dada en SEQ ID NO: 22; SEQ ID NO: 14; SEQ ID NO: 54 o SEQ ID NO: 271.

17. El anticuerpo o un fragmento de él de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2, 11 y 12 que comprende tanto una cadena pesada como una cadena liviana, en donde la cadena pesada comprende un polipéptido que tiene al menos el 85% de identidad con la secuencia dada en

SEQ ID NO: 24 y la cadena liviana comprende un polipéptido que tiene al menos el 85% de identidad con la secuencia seleccionada de la secuencia en SEQ ID NOs: 22, 46, 76, 78, 80, 82, 84, 86, 88, 90, 92, 94, 96, 98, 100, 102, 104, 106, 108, 110, 112, 114, 116, 118, 120 y 122.

18. El anticuerpo o un fragmento de él de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende tanto una cadena pesada como una cadena liviana, en donde (a) la cadena pesada comprende un polipéptido que tiene al menos el 85% de identidad con la secuencia dada en SEQ ID NO: 16 y la cadena liviana comprende un polipéptido que tiene al menos el 85% de identidad con la secuencia dada en SEQ ID NO: 14; (b) la cadena pesada comprende un polipéptido que tiene al menos el 85% de identidad con la secuencia dada en SEQ ID NO: 52 y la cadena liviana comprende un polipéptido que tiene al menos el 85% de identidad con la secuencia dada en SEQ ID NO: 54; o (c) la cadena pesada comprende un polipéptido que tiene al menos el 85% de identidad con la secuencia dada en SEQ ID NO: 272 y la cadena liviana comprende un polipéptido que tiene al menos el 85% de identidad con la secuencia dada en SEQ ID NO: 271.

19. Un anticuerpo que tiene una afinidad de al menos 1×10^{-7} M con WISE e inhibe la actividad de WISE para usar en un método para el tratamiento de una condición médica asociada con fibrosis.

20. El anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 19, en donde la fibrosis está asociada con enfermedad pulmonar.

21. El anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 19, en donde la fibrosis está asociada con enfermedad renal.

22. Un anticuerpo que tiene una afinidad de al menos 1×10^{-7} M con WISE e inhibe la actividad de WISE apropiada para usar en un método para el tratamiento de una condición médica asociada con proteinuria.

23. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 19-22, en donde el anticuerpo está seleccionado del grupo que consiste en Ab-M, Ab-N, Ab-O, Ab-R, Ab-1, Ab-13, Ab-16, Ab-18, Ab-23, Ab-24, Ab-28, Ab-29, Ab-48, Ab-60, Ab-63, Ab-65, Ab-66, Ab-67, Ab-69, Ab-7, Ab-70, Ab-72, Ab-74, Ab-75, Ab-76 y Ab-9.

24. Una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo o fragmento de acuerdo con la reivindicación 19.

25. El anticuerpo o un fragmento de él de acuerdo con la reivindicación 11 en combinación con uno o varios de un excipiente, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

26. El anticuerpo o un fragmento de él de acuerdo con la reivindicación 18 conjugado con al menos uno de Fc, PEG, albúmina y transferrina.

27. Un polipéptido inmunogénico de WISE apropiado para usar en la producción de anticuerpos inhibidores, en donde los anticuerpos se fijan con WISE humano de longitud total con una afinidad de al menos 1×10^{-7} M y puede reducir

al menos uno de los siguientes parámetros: lesión tisular, tinción Sirius red o producción de colágeno, expresión de marcadores de miofibroblasto tales como aSMA o FSP-1, expresión de osteopontina y proteinuria, y/o puede bloquear el efecto inhibidor de WISE en un ensayo a base de células.

28. Un polipéptido de acuerdo con la reivindicación 27 correspondiente al bucle 1 de WISE.

29. Un polipéptido de acuerdo con la reivindicación 27 correspondiente al bucle 3 de WISE.

30. Un polipéptido de acuerdo con la reivindicación 27 correspondiente a un epitopo T49 o un epitopo T56.1 de WISE.

Listado de Secuencias
SEQUENCE LISTING

:110> AMGEN INC.
:120> WISE BINDING AGENTS AND EPITOPES
:130> A-1378-WO-PCT
:140> Not Yet Assigned
:141> 2008-11-20
:150> 61/004,037
:151> 2007-11-21
:160> 282
:170> PatentIn version 3.3
:210> 1
:211> 673
:212> DNA
:213> Homo sapiens
:400> 1
tgcttcctc ctgccattca tttctatctc cttccccttg catgcatcct aatgaaaagc 60
gtttggctt ttaaaaatga tgccacagaa atcctttatt cacatgtggt taaacctgtt 120
cagcacacc ccagcagcaa cagcacgttg aatcaagcca gaaatggagg caggcatttc 180
gtaacactg gactggatcg gaacactcgg gttcaagtgg gttgccggga actgcgttcc 240
ccaaataca tctctgatgg ccagtgcacc agcatcagcc ctctgaagga gctggtgtgt 300
ctggcgagt gcttgcccct gccagtgctc cctaactgga ttggaggagg ctatggaaca 360
agtactgga gcaggaggag ctcccaggag tggcggtgtg tcaatgacaa aacccgtagc 420
agagaatcc agctgcagtg ccaagatggc agcacacgca cctacaaaat cacagtagtc 480
ctgcctgca agtgcaagag gtacacccgg cagcacaacg agtccagtca caactttgag 540
gcatgtcac ctgccaagcc agtccagcat cacagagagc ggaaaagagc cagcaaattc 600
gcaagcaca gcatgagtta gctcgagggg cggatccccg gggctgcagg aattcgatat 660
aagcttgct agc 673
:210> 2
:211> 206
:212> PRT
:213> Homo sapiens
:400> 2
let Leu Pro Pro Ala Ile His Phe Tyr Leu Leu Pro Leu Ala Cys Ile
5 10 15
eu Met Lys Ser Cys Leu Ala Phe Lys Asn Asp Ala Thr Glu Ile Leu
20 25 30
yr Ser His Val Val Lys Pro Val Pro Ala His Pro Ser Ser Asn Ser
35 40 45

Listado de Secuencias

Thr Leu Asn Gln Ala Arg Asn Gly Gly Arg His Phe Ser Asn Thr Gly
50 55 60

Leu Asp Arg Asn Thr Arg Val Gln Val Gly Cys Arg Glu Leu Arg Ser
5 70 75 80

Thr Lys Tyr Ile Ser Asp Gly Gln Cys Thr Ser Ile Ser Pro Leu Lys
85 90 95

Glu Leu Val Cys Ala Gly Glu Cys Leu Pro Leu Pro Val Leu Pro Asn
100 105 110

Trp Ile Gly Gly Gly Tyr Gly Thr Lys Tyr Trp Ser Arg Arg Ser Ser
115 120 125

Gln Glu Trp Arg Cys Val Asn Asp Lys Thr Arg Thr Gln Arg Ile Gln
130 135 140

Leu Gln Cys Gln Asp Gly Ser Thr Arg Thr Tyr Lys Ile Thr Val Val
145 150 155 160

Thr Ala Cys Lys Cys Lys Arg Tyr Thr Arg Gln His Asn Glu Ser Ser
165 170 175

His Asn Phe Glu Ser Met Ser Pro Ala Lys Pro Val Gln His His Arg
180 185 190

Glu Arg Lys Arg Ala Ser Lys Ser Ser Lys His Ser Met Ser
195 200 205

210> 3
211> 627
212> DNA
213> Mus musculus

400> 3
tgcttcctc ctgccattca tctctctctc attcccctgc tctgcatcct gatgagaaac 60
gtttggctt ttaaaaatga tgccacagaa atccttttatt cacatgtggt taaacctgtc 120
cggcacacc ccagcagcaa cagcaccctg aatcaagcca ggaatggagg caggcatttc 180
gtagcactg gactggatcg aaacagtcga gttcaagtgg gctgcagga actgcggtcc 240
ccaaataca tttcggacgg ccagtgcacc agcatcagcc ctctgaagga gctggtgtgc 300
cgggcgagt gcttgcccct gccggtgctt cccaactgga tcggaggagg ctatggaaca 360
agtactgga gccggaggag ctctcaggag tggcggtgtg tcaacgacaa gacgcgcacc 420
agaggatcc agctgcagtg tcaggacggc agcacgcgca cctacaaaat caccgtggtc 480
cggcgtgca agtgcaagag gtacacccgt cagcacaacg agtccagcca caactttgaa 540
gcgtgtcgc ccgccaagcc cgcccagcac cacagagagc ggaagagagc cagcaaattcc 600
gcaagcaca gtctgagcta gctcgag 627

Listado de Secuencias

<210> 4
 <211> 206
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 4

Met Leu Pro Pro Ala Ile His Leu Ser Leu Ile Pro Leu Leu Cys Ile
 1 5 10 15

Leu Met Arg Asn Cys Leu Ala Phe Lys Asn Asp Ala Thr Glu Ile Leu
 20 25 30

Tyr Ser His Val Val Lys Pro Val Pro Ala His Pro Ser Ser Asn Ser
 35 40 45

Thr Leu Asn Gln Ala Arg Asn Gly Gly Arg His Phe Ser Ser Thr Gly
 50 55 60

Leu Asp Arg Asn Ser Arg Val Gln Val Gly Cys Arg Glu Leu Arg Ser
 65 70 75 80

Thr Lys Tyr Ile Ser Asp Gly Gln Cys Thr Ser Ile Ser Pro Leu Lys
 85 90 95

Glu Leu Val Cys Ala Gly Glu Cys Leu Pro Leu Pro Val Leu Pro Asn
 100 105 110

Trp Ile Gly Gly Gly Tyr Gly Thr Lys Tyr Trp Ser Arg Arg Ser Ser
 115 120 125

Gln Glu Trp Arg Cys Val Asn Asp Lys Thr Arg Thr Gln Arg Ile Gln
 130 135 140

Leu Gln Cys Gln Asp Gly Ser Thr Arg Thr Tyr Lys Ile Thr Val Val
 145 150 155 160

Thr Ala Cys Lys Cys Lys Arg Tyr Thr Arg Gln His Asn Glu Ser Ser
 165 170 175

His Asn Phe Glu Ser Val Ser Pro Ala Lys Pro Ala Gln His His Arg
 180 185 190

Glu Arg Lys Arg Ala Ser Lys Ser Ser Lys His Ser Leu Ser
 195 200 205

<210> 5
 <211> 629
 <212> DNA
 <213> Rattus norvegicus

<400> 5

atgcttcctc ctgccattca tctctctctc attcccctgc tctgcatcct gatgaaaaac

60

Listado de Secuencias

gttttggtt ttaaaaatga tgccacagaa atcctttatt cacatgtggt taaacctgtt	120
cagcacacc ccagcagcaa cagcaccttg aatcaagcca ggaatggagg caggcacttc	180
gtagcacgg gactggatcg aaatagtcga gttcaagtgg gctgcaggga actgcggtcc	240
iccaaataca tctcggatgg ccagtgcacc agcatcagcc ctctgaagga gctggtgtgc	300
jcggtgagt gcttgccctt gccagtgtt cccaactgga tcggaggagg ctacggaaca	360
agtactgga gccggaggag ctcccaggag tggcgggtgtg tcaacgacaa gacgcgcacc	420
agagaatcc agctgcagtg tcaggacggc agcacacgca cctacaaaat caccgtggtc	480
icagcgtgca agtgcaagag gtacaccgg cagcacaacg agtccagcca caactttgaa	540
gcgtgtctc ccgccaagcc cgcccagcac cacagagagc ggaagagagc cagcaaatcc	600
gcaagcaca gtctgagcta ggcggccgc	629

<210> 6
 <211> 206
 <212> PRT
 <213> Rattus norvegicus

<400> 6

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

Listado de Secuencias

Thr Ala Cys Lys Cys Lys Arg Tyr Thr Arg Gln His Asn Glu Ser Ser
165 170 175

His Asn Phe Glu Ser Met Ser Pro Ala Lys Pro Val Gln His His Arg
180 185 190

Glu Arg Lys Arg Ala Ser Lys Ser Ser Lys His Ser Met Ser
195 200 205

<210> 7
<211> 629
<212> DNA
<213> Macaca fascicularis

<400> 7
atgcttcctc ctgccattca tctctctctc attcccctgc tctgcatcct gatgaaaaac 60
cgtttggtt ttaaaaatga tgccacagaa atcctttatt cacatgtggt taaacctgtt 120
ccagcacacc ccagcagcaa cagcaccttg aatcaagcca ggaatggagg caggcacttc 180
agtagcacgg gactggatcg aaatagtcga gttcaagtgg gctgcaggga actgcggtcc 240
accaaataca tctcggatgg ccagtgcacc agcatcagcc ctctgaagga gctggtgtgc 300
jcggggtgagt gcttgccctt gccagtgcct cccaactgga tcggaggagg ctacggaaca 360
aagtactgga gccggaggag ctcccaggag tggcgggtgtg tcaacgacaa gacgcgcacc 420
cagagaatcc agctgcagtg tcaggacggc agcacacgca cctacaaaat caccgtggtc 480
acagcgtgca agtgcaagag gtacacccgg cagcacaacg agtccagcca caactttgaa 540
agcgtgtctc ccgccaagcc cgcccagcac cacagagagc ggaagagagc cagcaaatcc 600
agcaagcaca gtctgagcta ggcggccgc 629

<210> 8
<211> 206
<212> PRT
<213> Macaca fascicularis

<400> 8
Met Leu Pro Pro Ala Ile His Leu Ser Leu Ile Pro Leu Leu Cys Ile
1 5 10 15
Leu Met Lys Asn Cys Leu Ala Phe Lys Asn Asp Ala Thr Glu Ile Leu
20 25 30
Tyr Ser His Val Val Lys Pro Val Ser Ala His Pro Ser Ser Asn Ser
35 40 45
Thr Leu Asn Gln Ala Arg Asn Gly Gly Arg His Phe Ser Ser Thr Gly
50 55 60
Leu Asp Arg Asn Ser Arg Val Gln Val Gly Cys Arg Glu Leu Arg Ser
65 70 75 80

Listado de Secuencias

Thr Lys Tyr Ile Ser Asp Gly Gln Cys Thr Ser Ile Ser Pro Leu Lys
85 90 95

Glu Leu Val Cys Ala Gly Glu Cys Leu Pro Leu Pro Val Leu Pro Asn
100 105 110

Trp Ile Gly Gly Gly Tyr Gly Thr Lys Tyr Trp Ser Arg Arg Ser Ser
115 120 125

Gln Glu Trp Arg Cys Val Asn Asp Lys Thr Arg Thr Gln Arg Ile Gln
130 135 140

Leu Gln Cys Gln Asp Gly Ser Thr Arg Thr Tyr Lys Ile Thr Val Val
145 150 155 160

Thr Ala Cys Lys Cys Lys Arg Tyr Thr Arg Gln His Asn Glu Ser Ser
165 170 175

His Asn Phe Glu Ser Val Ser Pro Ala Lys Pro Ala Gln His His Arg
180 185 190

Glu Arg Lys Arg Ala Ser Lys Ser Ser Lys His Ser Leu Ser
195 200 205

<210> 9
<211> 714
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 9
atgaagttgc ctgtaggct gttggtgctg atgttctgga ttctgcttc cagcagtgat 60
gttgtgatga cccaaactcc actctccctg cctgtcagtc ttggagatca agcctccatc 120
tcttgcagat ctagtccagag ccttgaacac agtaatggaa acacctattt acattggtac 180
ctgcagaagc caggccagtc tccaaagctc ctgatctaca aagtttccaa ccgattttct 240
gggggtcccag acagggttcag tggcagtgga tcaggggacag atttcacact caagatcagc 300
agagtggagg ctgaggatct gggagtttat ttctgctctc aaagtacaca tgttccgctc 360
acgttcggtg ctgggaccaa ggtggagctg aaacgggctg atgctgcacc aactgtatcc 420
atcttccac catccagtga gcagttaaca tctggagggtg cctcagtcgt gtgcttcttg 480
aacaacttct accccaaaga catcaatgtc aagtgggaaga ttgatggcag tgaacgacaa 540
aatggcgctc tgaacagttg gactgatcag gacagcaaag acagcaccta cagcatgagc 600
agcaccctca cgttgaccaa ggacgagtat gaacgacata acagctatac ctgtgaggcc 660
actcacaaga catcaacttc acccattgtc aagagcttca acaggaatga gtgt 714

<210> 10
<211> 238
<212> PRT
<213> Homo sapiens

Listado de Secuencias

<400> 10

Met Lys Leu Pro Val Arg Leu Leu Val Leu Met Phe Trp Ile Pro Ala
1 5 10 15
Ser Ser Ser Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val
20 25 30
Ser Leu Gly Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu
35 40 45
Glu His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro
50 55 60
Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
65 70 75 80
Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
85 90 95
Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys
100 105 110
Ser Gln Ser Thr His Val Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Val
115 120 125
Glu Leu Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro
130 135 140
Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu
145 150 155 160
Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly
165 170 175
Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser
180 185 190
Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp
195 200 205
Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr
210 215 220
Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
225 230 235

<210> 11
<211> 1428
<212> DNA
<213> Mus musculus
<400> 11

Listado de Secuencias

atggggttggc tgtggaactt gctatttcctg atggcagctg cccaaagtgc ccaagcacag	60
atccacttgg tacagtctgg acctgagctg aagaagcctg gagagactgt caagatctcc	120
tgcaaggcgt ctgggttttc cttcacaacc tatggaatga gctgggtgaa acaggctcca	180
ggaaaggggtt taaagtggat gggctggata aatacctact ctggagtgcc tacatatgct	240
gatgacttca agggacgggtt tgccttctct ttggaaacct ctgccagcac tgcctatttg	300
cagatcaaca acctcaaaaa tgaggacacg gctacatat tctgtgtaag ggggagggaa	360
tattactacg gtagtggcat tgctttctgg ggccaaggga ctctgggtcac tgtctctgca	420
gccaaaacaa caccctcatc agtctatcca ctggcccctg ggtgtggaga tacaactggt	480
tcctctgtga ctctgggatg cctgggtcaag ggctacttcc ctgagtcagt gactgtgact	540
tggaactctg gatccctgtc cagcagtgtg cacaccttcc cagctctcct gcagtctgga	600
ctctacacta tgagcagctc agtgactgtc ccctccagca cctggccaag tcagaccgtc	660
acctgcagcg ttgctcacc agccagcagc accacgggtg acaaaaaact tgagcccagc	720
gggcccattt caacaatcaa cccctgtcct ccatgcaagg agtgtcacia atgcccagct	780
cctaacctcg aggggtggacc atccgtcttc atcttccctc caaatatcaa ggatgtactc	840
atgatctccc tgacacccaa ggtcacgtgt gtggtgggtg atgtgagcga ggatgaccca	900
gacgtccgga tcagctgggt tgtgaacaac gtggaagtac acacagctca gacacaaacc	960
catagagagg attacaacag tactatccgg gtggtcagtg ccctcccat ccagcaccag	1020
gactggatga gtggcaagga gttcaaatgc aaggtaaca acaaagacct cccatcaccc	1080
atcgagagaa ccatctcaaa aattaaagg ctagtcagag ctccacaagt atacatcttg	1140
ccgccaccag cagagcagtt gtccaggaaa gatgtcagtc tcacttgcct ggtcgtgggc	1200
ttcaaccctg gagacatcag tgtggagtgg accagcaatg ggcatacaga ggagaactac	1260
aaggacaccg caccagtcct ggactctgac ggttcttact tcatatacag caagctcgat	1320
ataaaaacaa gcaagtggga gaaaacagat tccttctcat gcaacgtgag acacgagggg	1380
ctgaaaaatt actacctgaa gaagaccatc tcccgtctc cgggtaaa	1428

<210> 12
 <211> 476
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 12

Met Gly Trp Leu Trp Asn Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
 1 5 10 15

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

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

Listado de Secuencias

Thr Thr Tyr Gly Met Ser Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
50 55 60

Lys Trp Met Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Val Pro Thr Tyr Ala
65 70 75 80

Asp Asp Phe Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser
85 90 95

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

Tyr Phe Cys Val Arg Gly Arg Glu Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Ile Ala
115 120 125

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

Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Cys Gly Asp Thr Thr Gly
145 150 155 160

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

Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Ser Val His Thr
180 185 190

Phe Pro Ala Leu Leu Gln Ser Gly Leu Tyr Thr Met Ser Ser Ser Val
195 200 205

Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln Thr Val Thr Cys Ser Val
210 215 220

Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Thr Val Asp Lys Lys Leu Glu Pro Ser
225 230 235 240

Gly Pro Ile Ser Thr Ile Asn Pro Cys Pro Pro Cys Lys Glu Cys His
245 250 255

Lys Cys Pro Ala Pro Asn Leu Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe
260 265 270

Pro Pro Asn Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Thr Pro Lys Val
275 280 285

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Arg Ile
290 295 300

Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr
305 310 315 320

Listado de Secuencias

His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Ile Arg Val Val Ser Ala Leu Pro
325 330 335

Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val
340 345 350

Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ser Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Ile
355 360 365

Lys Gly Leu Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Ile Leu Pro Pro Pro Ala
370 375 380

Glu Gln Leu Ser Arg Lys Asp Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Val Gly
385 390 395 400

Phe Asn Pro Gly Asp Ile Ser Val Glu Trp Thr Ser Asn Gly His Thr
405 410 415

Glu Glu Asn Tyr Lys Asp Thr Ala Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
420 425 430

Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asp Ile Lys Thr Ser Lys Trp Glu Lys
435 440 445

Thr Asp Ser Phe Ser Cys Asn Val Arg His Glu Gly Leu Lys Asn Tyr
450 455 460

Tyr Leu Lys Lys Thr Ile Ser Arg Ser Pro Gly Lys
465 470 475

<210> 13
<211> 1044
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 13
atggacatga ggggtgccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg 60
cgctgcatg tagttatgac acagtctccc ctgtctttgc cagtcacatt gggtcagccc 120
gcctctatta gctgccgaag ttctcagtct ttggagcatt ccaacggcaa tacttacttg 180
cactggtatc tgcagaagcc cggacaaagc ccccaacttc tcatctataa agtcagcaat 240
aggttcagcg gggtgacctga taggttctcc ggctccggca gcggcactga ttttaccctt 300
aaaatcagtc gggtcgaagc tgaagatgta ggcgtgtact tttgctcaca gtccacacac 360
gtaccctga cttttggagg tggaacgaaa gtggagatca aacgtacggt ggctgcacca 420
tctgtcttca tcttcccgcc atctgatgag cagttgaaat ctggaactgc ctctgttgtg 480
tgctgtctga ataacttcta tcccagagag gccaaagtac agtggaaggt ggataacgcc 540
ctccaatcgg gtaactcca ggagagtgtc acagagcagg acagcaagga cagcacctac 600
agcctcagca gcaccctgac gctgagcaaa gcagactacg agaaacacaa agtctacgcc 660

Listado de Secuencias

tgcgaagtca cccatcaggg cctgagctcg cccgtcaca agagcttcaa caggggagag	720
tgtcgtacgg tggctgcacc atctgtcttc atcttcccg catctgatga gcagttgaaa	780
tctggaactg cctctgttgt gtgcctgctg aataacttct atcccagaga ggccaaagta	840
cagtggaagg tggataacgc cctccaatcg ggtaactccc aggagagtgt cacagagcag	900
gacagcaagg acagcaccta cagcctcagc agcaccctga cgctgagcaa agcagactac	960
gagaaacaca aagtctacgc ctgcgaagtc acccatcagg gcctgagctc gcccgtcaca	1020
aagagcttca acaggggaga gtgt	1044

<210> 14
 <211> 241
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 14

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
 1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser
 20 25 30

Leu Pro Val Thr Leu Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser
 35 40 45

Gln Ser Leu Glu His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu
 50 55 60

Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn
 65 70 75 80

Arg Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
 85 90 95

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

Tyr Phe Cys Ser Gln Ser Thr His Val Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly
 115 120 125

Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile
 130 135 140

Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val
 145 150 155 160

Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys
 165 170 175

Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu
 180 185 190

Listado de Secuencias

Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu
195 200 205

Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr
210 215 220

His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu
225 230 235 240

Cys

<210> 15
<211> 1407
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 15
atggacatga ggggtgccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagagggtgcg 60
cgctgccagg tgcagctcgt gcaaagtggg gccgaagtga aaaaacctgg agcaagcggt 120
aaagtgtcct gcaaagcgtc tggctacacc ttactacct atggaatgtc atgggtgaaa 180
caagcacccg gccaaggtct ggagtggatg gggtggataa acacatatc cggcgtcccc 240
acctatgcag acgactttaa aggccgcttc gtgttctccc ttgacacctc tgtaagtacc 300
gcgtatctgc aatcaattc cctgaaagcc gaggacactg ccgtgtactt ttgcgtgcgg 360
ggccgagaat actactatgg cagcggcata gccttttggg gtcaggggac cctggtgacc 420
gtctctagtg cctccaccaa gggcccatcg gtcttcccc tggcgccctg ctccaggagc 480
acctccgaga gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccgggtg 540
acggtgtcgt ggaactcagg cgctctgacc agcggcgtgc acaccttccc agctgtccta 600
cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag caacttcggc 660
acccagacct acacctgcaa cgtagatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaca 720
gttgagcgca aatgttggtg cgagtgccca ccgtgcccag caccacctgt ggcaggaccg 780
tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacacctca tgatctccc gacctctgag 840
gtcacgtgcg tgggtggtgga cgtgagccac gaagacccc aggtccagtt caactggtac 900
gtggacggcg tggaggtgca taatgccaa acaaagccac gggaggagca gttcaacagc 960
acgttccgtg tggtcagcgt cctcaccgtt gtgcaccagg actggctgaa cggcaaggag 1020
tacaagtgca aggtctcaa caaaggcctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 1080
accaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatccc ggaggagatg 1140
accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctaccccag cgacatcgcc 1200
gtggagtggt agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacacc tcccatgctg 1260
gactccgacg gctccttctt cctctacagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 1320

Listado de Secuencias

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 1380
aagagcctct ccctgtctcc gggtaaa 1407

<210> 16
<211> 469
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 16

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

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

Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly
35 40 45

Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
50 55 60

Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Val Pro
65 70 75 80

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

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

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Arg Glu Tyr Tyr Tyr Gly Ser
115 120 125

Gly Ile Ala Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
130 135 140

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

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

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

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr
210 215 220

Listado de Secuencias

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

Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro
245 250 255

Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
260 265 270

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
275 280 285

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

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
305 310 315 320

Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu
325 330 335

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

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

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

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

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

Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
420 425 430

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
435 440 445

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

Leu Ser Pro Gly Lys
465

<210> 17
<211> 714
<212> DNA
<213> Homo sapiens

Listado de Secuencias

```

<400> 17
atggagaaag acacactcct gctatgggtc ctgcttctct gggttccagg gtccacaggt    60
gacattgtgc tgaccaatc tccaccttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc    120
atctcctgca gagccagcga aagtgttgat aattatggct ctagttttat gaactggttc    180
caacagaaac caggacagcc acccaaactc ctcatctttg ctgcatccaa ccaaggatcc    240
ggggtccctg ccaggtttag tggcagtggg tctgggacag acttcagcct caacatccat    300
cctatggagg aggatgatgc tgcaatgtat ttctgtcagc aaagtaagga ggttccgtac    360
acgttcggag gggggaccaa actggaata aaacgggctg atgctgcacc aactgtatcc    420
atcttcccac catccagtga gcagttaaca tctggagggtg cctcagtcgt gtgcttcttg    480
aacaacttct accccaaaga catcaatgtc aagtggaaga ttgatggcag tgaacgacaa    540
aatggcgctc tgaacagttg gactgatcag gacagcaaag acagcaccta cagcatgagc    600
agcaccctca cgttgaccaa ggacgagtat gaacgacata acagctatac ctgtgaggcc    660
actcacaaga catcaacttc acccattgtc aagagcttca acaggaatga gtgt        714

```

```

<210> 18
<211> 238
<212> PRT
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 18
Met Glu Lys Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
1          5          10          15

Gly Ser Thr Gly Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Pro Ser Leu Ala
20          25          30

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

Val Asp Asn Tyr Gly Ser Ser Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro
50          55          60

Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Phe Ala Ala Ser Asn Gln Gly Ser
65          70          75          80

Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ser
85          90          95

Leu Asn Ile His Pro Met Glu Glu Asp Asp Ala Ala Met Tyr Phe Cys
100         105         110

Gln Gln Ser Lys Glu Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
115         120         125

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

```

Listado de Secuencias

Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu
145 150 155 160

Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly
165 170 175

Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser
180 185 190

Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp
195 200 205

Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr
210 215 220

Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
225 230 235

<210> 19
<211> 1419
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 19
atggaatgga actgggtcgt tctcttcctc ctgtcattaa ctgcaggtgt ctatgcccag 60
ggtcagatgc agcagtctgg agctgagctg gtgaagcctg gggcttcagt gcaactgtcc 120
tgcaagactt ctggcttcac cttcagcagt acctatataa gttggttgaa gcagaagcct 180
ggacagagtc ttgagtggat tgcattggatt tatgctggca ctggtggtac cagatataat 240
cggaagttca caggcaaggc ccaactgact gtagacacat cctccagcac agcctacatg 300
caattcagca gcctgacaac tgaggactct gccatctatt actgtgcaag agaggggggtc 360
gacgggtggt ttacttactg gggccagggg actctggtca ctgtctctgc agccaaaaca 420
acacccccat cagtctatcc actggcccct ggggtgtggag atacaactgg ttcctccgtg 480
actctgggat gcctgggtcaa gggctacttc cctgagtcag tgactgtgac ttggaactct 540
ggatccctgt ccagcagtgt gcacaccttc ccagctctcc tgcagtctgg actctacact 600
atgagcagct cagtgactgt cccctccagc acctggccaa gtcagaccgt cacctgcagc 660
gttgctcacc cagccagcag caccacgggtg gacaaaaaac ttgagcccag cgggcccatt 720
tcaacaatca acccctgtcc tccatgcaag gagtgtcaca aatgcccagc tcctaacctc 780
gaggggtggac catccgtctt catcttcctt ccaaatatca aggatgtact catgatctcc 840
ctgacacca aggtcacgtg tgtggtggtg gatgtgagcg aggatgaccc agacgtccag 900
atcagctggt ttgtgaacaa cgtggaagta cacacagctc agacacaaac ccatagagag 960
gattacaaca gtactatccg ggtggtcagc accctcccca tccagcacca ggactggatg 1020
agtggcaagg agttcaaagt caagggtcaac aacaaagacc tcccatcacc catcgagaga 1080

Listado de Secuencias

accatctcaa aacccaaagg gctagtcaga gctccacaag tatacacttt gccgccacca 1140
gcagagcagt tgtccaggaa agatgtcagt ctcaacttgcc tggtcgtggg cttcaaccct 1200
ggagacatca gtgtggagtg gaccagcaat gggcatacag aggagaacta caaggacacc 1260
gcaccagttc ttgactctga cggttcttac ttcatatata gcaagctcaa tatgaaaaca 1320
agcaagtggg agaaaacaga ttccttctca tgcaacgtga gacacgaggg tctgaaaaat 1380
tactacctga agaagaccat ctcccgtct ccgggtaaa 1419

<210> 20
<211> 473
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 20

Met Glu Trp Asn Trp Val Val Leu Phe Leu Leu Ser Leu Thr Ala Gly
1 5 10 15

Val Tyr Ala Gln Gly Gln Met Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Lys
20 25 30

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

Ser Ser Thr Tyr Ile Ser Trp Leu Lys Gln Lys Pro Gly Gln Ser Leu
50 55 60

Glu Trp Ile Ala Trp Ile Tyr Ala Gly Thr Gly Gly Thr Arg Tyr Asn
65 70 75 80

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

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

Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Gly Val Asp Gly Trp Phe Thr Tyr Trp Gly
115 120 125

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

Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val
145 150 155 160

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

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

Listado de Secuencias

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

Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln Thr Val Thr Cys Ser Val Ala His Pro
210 215 220

Ala Ser Ser Thr Thr Val Asp Lys Lys Leu Glu Pro Ser Gly Pro Ile
225 230 235 240

Ser Thr Ile Asn Pro Cys Pro Pro Cys Lys Glu Cys His Lys Cys Pro
245 250 255

Ala Pro Asn Leu Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asn
260 265 270

Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val
275 280 285

Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe
290 295 300

Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu
305 310 315 320

Asp Tyr Asn Ser Thr Ile Arg Val Val Ser Thr Leu Pro Ile Gln His
325 330 335

Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys
340 345 350

Asp Leu Pro Ser Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Leu
355 360 365

Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Pro Ala Glu Gln Leu
370 375 380

Ser Arg Lys Asp Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Val Gly Phe Asn Pro
385 390 395 400

Gly Asp Ile Ser Val Glu Trp Thr Ser Asn Gly His Thr Glu Glu Asn
405 410 415

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

Tyr Ser Lys Leu Asn Met Lys Thr Ser Lys Trp Glu Lys Thr Asp Ser
435 440 445

Phe Ser Cys Asn Val Arg His Glu Gly Leu Lys Asn Tyr Tyr Leu Lys
450 455 460

Listado de Secuencias

Lys Thr Ile Ser Arg Ser Pro Gly Lys
465 470

<210> 21
<211> 720
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 21
atggacatga ggggtgcccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg 60
cgctgtgaca ttcagatgac tcagtcctcc tctctctctt ccgcttcagt cggggacaga 120
gtgactatca gctgccgagc cagtgaagtca gtcgataatt atggctcatc cttcatgaat 180
tggtatcagc agaagccggg aaaagcccca aagctcctca ttacgccgc ttcaaaccag 240
ggttcagggg ttccctcccg cttctccggc tctgggtctg gcactgattt tacactgact 300
attagctccc tccagcctga agactttgct acctattatt gccagcagag caaagaggtc 360
ccctatacct tcggacaggg tactaaactg gagattaaac gtacggtggc tgcaccatct 420
gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc 480
ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgccctc 540
caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc 600
ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 660
gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt 720

<210> 22
<211> 240
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 22

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
20 25 30

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser
35 40 45

Glu Ser Val Asp Asn Tyr Gly Ser Ser Phe Met Asn Trp Tyr Gln Gln
50 55 60

Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Gln
65 70 75 80

Gly Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
85 90 95

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr
100 105 110

Listado de Secuencias

Tyr Cys Gln Gln Ser Lys Glu Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr
115 120 125

Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe
130 135 140

Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys
145 150 155 160

Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val
165 170 175

Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln
180 185 190

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

Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His
210 215 220

Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235 240

<210> 23
<211> 1398
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 23
atggacatga ggggtgcccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg 60
cgctgtcagg ttcagctggt gcagctcgtga gccgaggtca agaagcctgg aagctctgta 120
aaggtgtcat gcaaggctag cggcggcacg ttctcttcaa catacatctc ttgggttcgg 180
caggctccag ggcaagggct ggagtggatg ggggtgattt acgccggaac aggaggtacg 240
cgctacaata ggaagttcac gggaaggggtg acaatcactg ctgacgaatc cacttctacc 300
gcctatatgg aactgtcctc ttgctgggtcc gaggacacag ccgtgtacta ttgtgctcgg 360
gagggagtcg atggttggtt tacttattgg ggccagggta ctctcgtaac cgtctctagt 420
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 480
agcacagcgg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 540
tggaactcag gcgctctgac cagcggcgtg cacaccttcc cagctgtcct acagtcttca 600
ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcaacttcgg caccagacc 660
tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagac agttgagcgc 720
aatgtttgtg tcgagtgtccc accgtgtccc gcaccacctg tggcaggacc gtcagtcttc 780
ctcttcccc caaaacccaa ggacacctc atgatctccc ggacctctga ggtcacgtgc 840

Listado de Secuencias

gtggtggtgg acgtgagcca cgaagacccc gaggtccagt tcaactggta cgtggacggc	900
gtggaggtgc ataatgcca gacaaagcca cgggaggagc agttcaacag cacgttccgt	960
gtggtcagcg tcctcaccgt tgtgcaccag gactggctga acggcaagga gtacaagtgc	1020
aaggtctcca acaaaggcct cccagccccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaaggg	1080
cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg ccccatccc gggaggagat gaccaagaac	1140
caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctacccca gcgacatcgc cgtggagtgg	1200
gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacac ctcccatgct ggactccgac	1260
ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac	1320
gtcttctcat gctccgtgat gcatgagggt ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc	1380
tcctgtctc cgggtaaa	1398

<210> 24
 <211> 466
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 24

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
 1 5 10 15

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

Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly
 35 40 45

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

Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Tyr Ala Gly Thr Gly Gly Thr
 65 70 75 80

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

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

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Gly Val Asp Gly Trp Phe Thr
 115 120 125

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

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu
 145 150 155 160

Listado de Secuencias

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

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

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
195 200 205

Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn
210 215 220

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

Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly
245 250 255

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Listado de Secuencias

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

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

Gly Lys
465

<210> 25
<211> 714
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 25
atggagaaag acacactcct gctatgggtc ctgcttctct gggttccagg ttccacaggt 60
gacattgtgc tgaccaatc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc 120
atctcctgca gagccagcga aagtgttgat aattatggca ttagttttat gaactggttc 180
caacagaaac caggacagcc acccaaactc ctcatctatg atgcatccaa ccaaggatac 240
ggggtccttg ccaggtttag tgccagtggg tctgggacag acttcagcct caacatccat 300
cctatggagg aggatgatat tgcaatgtat ttctgtcagc aaagtaagga ggttccgtac 360
acgttcggag gggggaccaa actggaaata aaacgggctg atgctgcacc aactgtatcc 420
atcttcccac catccagtga gcagttaaca tctggagggtg cctcagtcgt gtgcttcttg 480
aacaacttct accccaaaga catcaatgtc aagtggaaga ttgatggcag tgaacgacaa 540
aatggcgctc tgaacagttg gactgatcag gacagcaaag acagcaccta cagcatgagc 600
agcaccctca cgttgaccaa ggacgagtat gaacgacata acagctatac ctgtgaggcc 660
actcacaaga catcaacttc acccattgtc aagagcttca acaggaatga gtgt 714

<210> 26
<211> 240
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 26
Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15
Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser
20 25 30
Leu Ala Val Ser Leu Gly Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser
35 40 45
Glu Ser Val Asp Asn Tyr Gly Ile Ser Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln
50 55 60
Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Gln
65 70 75 80

Listado de Secuencias

Gly Tyr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Ala Ser Gly Ser Gly Thr Asp
85 90 95

Phe Ser Leu Asn Ile His Pro Met Glu Glu Asp Asp Ile Ala Met Tyr
100 105 110

Phe Cys Gln Gln Ser Lys Glu Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr
115 120 125

Lys Leu Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe
130 135 140

Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys
145 150 155 160

Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile
165 170 175

Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln
180 185 190

Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr
195 200 205

Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His
210 215 220

Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
225 230 235 240

<210> 27
<211> 1383
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 27
atggaatgga actgggtcgt tctcttcctc ctgtcattaa ctgcaggtgt ctatgcccag 60
ggtcagatgc agcagtctgg agctgagctg gtgaagcctg gggcttcagt gaagctgtcc 120
tgcaagactt ctggcttcac cttcaacagt cactatataa gttggttgaa gcaaaagcct 180
ggacagactc ttgagtggat tgcattggatt tatgctggaa ctggtggtac taggtataat 240
cagaagttca caggcaaggc ccaactgact gtagacacat cctccagcac agcctacatg 300
caattcagca gcctgacaac tgaggactct gccatctatt actgtgcaag agaggggggc 360
gacgggtggt ttacttactg gggccaaggg actctgggtca ctgtctctgc agccaaaacg 420
acaccccat ctgtctatcc actggcccct ggatctgctg cccaaactaa ctccatggtg 480
accctgggat gcctgggtcaa gggctatttc cctgagccag tgacagtgc ctggaactct 540
ggatccctgt ccagcgggtg gcacaccttc ccagctgtcc tgcagtctga cctctacact 600

Listado de Secuencias

ctgagcagct cagtgactgt cccctccagc acctggccca gcgagaccgt cacctgcaac	660
gttgcccacc cggccagcag caccaaggtg gacaagaaaa ttgtgcccag ggattgtggt	720
tgtaagcctt gcatatgtac agtcccagaa gtatcatctg tcttcatctt cccccaaag	780
cccaaggatg tgctcaccat tactctgact cctaagggtca cgtgtgttgt ggtagacatc	840
agcaaggatg atccccgaggt ccagttcagc tggttttag atgatgtgga ggtgcacaca	900
gctcagacgc aaccccggga ggagcagttc aacagcactt tccgctcagt cagtgaactt	960
cccatcatgc accaggactg gctcaatggc aaggagttca aatgcagggt caacagtgca	1020
gctttccctg ccccatcga gaaaaccatc tccaaaacca aaggcagacc gaaggctcca	1080
caggtgtaca ccattccacc tccaaggag cagatggcca aggataaagt cagtctgacc	1140
tgcatgataa cagacttctt ccctgaagac attactgtgg agtggcagtg gaatgggcag	1200
ccagcggaga actacaagaa cactcagccc atcatggaca cagatggctc ttacttcgtc	1260
tacagcaagc tcaatgtgca gaagagcaac tgggaggcag gaaatacttt cacctgctct	1320
gtgttacatg agggcctgca caaccacat actgagaaga gcctctccca ctctcctggt	1380
aaa	1383

<210> 28
 <211> 442
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 28

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

Listado de Secuencias

Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn
145 150 155 160

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

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

Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro
210 215 220

Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
225 230 235 240

Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys
245 250 255

Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp
260 265 270

Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu
275 280 285

Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met
290 295 300

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser
305 310 315 320

Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly
325 330 335

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

Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe
355 360 365

Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu
370 375 380

Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe
385 390 395 400

Listado de Secuencias

Val Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn
405 410 415

Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr
420 425 430

Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
435 440

<210> 29
<211> 720
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 29
atggacatga ggggtgcccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg 60
cgctgtgaca ttgtgctgac ccaatctcca gcttcttttg ctgtgtctct agggcagagg 120
gccaccatct cctgcagagc cagcgaaagt gttgataatt atggcattag ttttatgaac 180
tggttccaac agaaaccagg acagccaccc aaactcctca tctatgatgc atccaaccaa 240
ggatacgggg tccctgccag gtttagtgcc agtgggtctg ggacagactt cagcctcaac 300
atccatccta tggaggagga tgatattgca atgtatttct gtcagcaaag taaggagggt 360
ccgtacacgt tcggaggggg gaccaaactg gaaataaaac gtacggtggc tgcaccatct 420
gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc 480
ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaagggtgga taacgccctc 540
caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc 600
ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 660
gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt 720

<210> 30
<211> 240
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 30

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

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

Leu Ala Val Ser Leu Gly Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser
35 40 45

Glu Ser Val Asp Asn Tyr Gly Ile Ser Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln
50 55 60

Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Gln
65 70 75 80

Listado de Secuencias

Gly Tyr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Ala Ser Gly Ser Gly Thr Asp
85 90 95

Phe Ser Leu Asn Ile His Pro Met Glu Glu Asp Asp Ile Ala Met Tyr
100 105 110

Phe Cys Gln Gln Ser Lys Glu Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr
115 120 125

Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe
130 135 140

Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys
145 150 155 160

Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val
165 170 175

Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln
180 185 190

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

Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His
210 215 220

Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235 240

<210> 31
<211> 1389
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 31
atggaatgga actgggtcgt tctcttcctc ctgtcattaa ctgcaggtgt ctatgcccag 60
ggtcagatgc agcagtctgg agctgagctg gtgaagcctg gggcttcagt gaagctgtcc 120
tgcaagactt ctggcttcac cttcaacagt cactatataa gttggttgaa gcaaaagcct 180
ggacagactc ttgagtggat tgcattggatt tatgctggaa ctggtggtac taggtataat 240
cagaagttca caggcaaggc ccaactgact gtagacacat cctccagcac agcctacatg 300
caattcagca gcctgacaac tgaggactct gccatctatt actgtgcaag agaggggggtc 360
gacgggtggt ttacttactg gggccaaggg actctgggtca ctgtctctgc agcctccacc 420
aagggcccat cggtcttccc cctggcgccc tgctccagga gcacctccga gagcacagcg 480
gccctgggct gcctgggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacgggtgtc gtggaactca 540
ggcgctctga ccagcggcgt gcacaccttc ccagctgtcc tacagtcttc aggactctac 600

Listado de Secuencias

```

tccctcagca gcggtggtgac cgtgccctcc agcaacttcg gcacccagac ctacacctgc 660
aacgtagatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga cagttgagcg caaatgttgt 720
gtcgagtgcc caccgtgccc agcaccacct gtggcaggac cgtcagtctt cctcttcccc 780
ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc cggacccctg aggtcacgtg cgtggtggtg 840
gacgtgagcc acgaagaccc cgaggtccag ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg 900
cataatgcca agacaaagcc acgggaggag cagttcaaca gcacgttccg tgtggtcagc 960
gtcctcaccg ttgtgcacca ggactggctg aacggcaagg agtacaagtg caaggtctcc 1020
aacaaggcc tcccagcccc catcgagaaa accatctcca aaaccaaagg gcagccccga 1080
gaaccacagg tgtacaccct gccccatcc cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc 1140
ctgacctgcc tgggtcaaagg cttctacccc agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat 1200
gggcagccgg agaacaacta caagaccaca cctcccatgc tggactccga cggctccttc 1260
ttcctctaca gcaagctcac cgtggacaag agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca 1320
tgctccgtga tgcattgaggc tctgcacaac cactacacgc agaagagcct ctccctgtct 1380
ccgggtaaa 1389

```

```

<210> 32
<211> 463
<212> PRT
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 32

```

```

Met Glu Trp Asn Trp Val Val Leu Phe Leu Leu Ser Leu Thr Ala Gly
1 5 10 15

```

```

Val Tyr Ala Gln Gly Gln Met Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Lys
20 25 30

```

```

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

```

```

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

```

```

Glu Trp Ile Ala Trp Ile Tyr Ala Gly Thr Gly Gly Thr Arg Tyr Asn
65 70 75 80

```

```

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

```

```

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

```

```

Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Gly Val Asp Gly Trp Phe Thr Tyr Trp Gly
115 120 125

```

Listado de Secuencias

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

Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
145 150 155 160

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

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

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

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
210 215 220

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

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
245 250 255

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

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

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

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
305 310 315 320

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

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

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

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

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

Listado de Secuencias

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
405 410 415

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

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
435 440 445

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

<210> 33
<211> 1407
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 33
atggacatga ggggtgcccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggtt gagaggtgcc 60
agatgtcagg tgcaattggt tcagagtggg gcggaggtca agaagcctgg agccagtgtc 120
aaagtcagct gcaaggcctc cggctacaca ttactactt acggaatgtc ttgggtgcgc 180
caagccccag ggcaagggt tgaatggatg ggttgatca acacttatag cggagtcca 240
acctacgccg atgactttaa aggccggttt gtcttttccc tggacacaag cgtttcaacc 300
gcctatctgc agattaattc cctgaaggcg gaggacacag ccgtttacta ttgtgcaaga 360
ggaagagagt actactacgg cagtggcatc gcattttggg gccagggcac tctggtcacc 420
gtctctagt cctccaccaa gggcccatcg gtcttcccc tggcgccctg ctccaggagc 480
acctccgaga gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 540
acggtgtcgt ggaactcagg cgctctgacc agcggcgtgc acaccttccc agctgtccta 600
cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag caacttcggc 660
acctcagacct acacctgcaa cgtagatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaca 720
gttgagcgca aatgttgtgt cgagtgccca ccgtgcccag caccacctgt ggcaggaccg 780
tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctccc gaccctgag 840
gtcacgtgcg tgggtggtgga cgtgagccac gaagacccc aggtccagtt caactggtac 900
gtggacggcg tggaggtgca taatgccaa acaaagccac gggaggagca gttcaacagc 960
acgttccgtg tggtcagcgt cctcaccgtt gtgcaccagg actggctgaa cggcaaggag 1020
tacaagtgca aggtctcaa caaaggcctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 1080
accaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatccc ggaggagatg 1140
accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctaccccag cgacatcgcc 1200
gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacacc tcccatgctg 1260
gactccgacg gctccttctt cctctacagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 1320
caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 1380

Listado de Secuencias

aagagcctct ccctgtctcc gggtaaa

1407

<210> 34
<211> 469
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 34

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

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

Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly
35 40 45

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

Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Val Pro
65 70 75 80

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

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

Thr Ala Val Tyr Phe Cys Val Arg Gly Arg Glu Tyr Tyr Tyr Gly Ser
115 120 125

Gly Ile Ala Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
130 135 140

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

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

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

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr
210 215 220

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

155

Listado de Secuencias

Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro
245 250 255

Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
260 265 270

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
275 280 285

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

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
305 310 315 320

Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu
325 330 335

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

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

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

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

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

Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
420 425 430

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
435 440 445

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

Leu Ser Pro Gly Lys
465

<210> 35
<211> 1398
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 35

Listado de Secuencias

atggacatga ggggtgcccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg	60
cgctgtcagg tgcagcttgt gcaatccggg gctgaggtta aaaaaccagg gtccagcgtg	120
aaagtttcct gcaaggcctc tggaggaacg tttagctcca cgtacattag ctgggtgaga	180
caagcccctg gacagggcctt ggaatggatc gcctggatct acgcaggtac cgggggtacc	240
agatacaatc agaaatttac aggtaaggcc caacttactg ctgacgagag tacaagcact	300
gcctatatgg aattgtctag cctgcgctcc gaggatacag ctgtctacta ctgtgcccga	360
gagggcgtgg acgggtggtt tacctactgg ggacagggaa cccttgtgac cgtctctagt	420
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag	480
agcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg	540
tggaaactcag gcgctctgac cagcggcgtg cacaccttcc cagctgtcct acagtcctca	600
ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcaacttcgg caccagacc	660
tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagac agttgagcgc	720
aaatgttgtg tcgagtgtccc accgtgtcca gcaccacctg tggcaggacc gtcagtcttc	780
ctcttcccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggaccctga ggtcacgtgc	840
gtggtggtgg acgtgagcca cgaagacccc gaggtccagt tcaactggta cgtggacggc	900
gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagcca cgggaggagc agttcaacag cacgttccgt	960
gtggtcagcg tcctcaccgt tgtgcaccag gactggctga acggcaagga gtacaagtgc	1020
aaggtctcca acaaaggcct cccagcccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaagg	1080
cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg ccccatccc gggaggagat gaccaagaac	1140
caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctaccca gcgacatcgc cgtggagtgg	1200
gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacac ctcccatgct ggactccgac	1260
ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac	1320
gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc	1380
tccctgtctc cggtgtaa	1398

<210> 36
 <211> 466
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 36

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
 1 5 10 15

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

Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly
 35 40 45

Listado de Secuencias

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

Gln Gly Leu Glu Trp Ile Ala Trp Ile Tyr Ala Gly Thr Gly Gly Thr
65 70 75 80

Arg Tyr Asn Arg Lys Phe Thr Gly Lys Ala Gln Leu Thr Ala Asp Glu
85 90 95

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

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Gly Val Asp Gly Trp Phe Thr
115 120 125

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

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu
145 150 155 160

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

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

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
195 200 205

Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn
210 215 220

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

Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly
245 250 255

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

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

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

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

Listado de Secuencias

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gly Lys
465

<210> 37
<211> 714
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 37
atgaagttgc ctgtaggct gttggtgctg atgttctgga ttcctgcttc cagcagtgat 60
gttgatgatga cccaaactcc actctccctg cctgtcagtc ttggagatca agcctccatc 120
tcttgcatgat ctagtcagag ccttgaacac agtaatggaa acacatttt acattgggtac 180
ctgcagaagc caggccagtc tccaaagctc ctgatctaca aagtttccaa ccgattttct 240
ggggtcccag acaggttcag tggcagtggg tcagggacag atttcacact caagatcagc 300
agagtggagg ctgaggatct gggagtttat ttctgctctc aaagtacaca tgttccgctc 360
acgttcggtg ctgggaccaa ggtggagctg aaacgaactg tggctgcacc atctgtcttc 420
atcttcccgc catctgatga gcagttgaaa tctggaactg cctctgttgt gtgcctgctg 480
aataacttct atcccagaga ggccaaagta cagtgggaagg tggataacgc cctccaatcg 540
ggtaactccc aggagagtgt cacagagcag gacagcaagg acagcaccta cagcctcagc 600
agcaccctga cgctgagcaa agcagactac gagaaacaca aagtctacgc ctgcgaagtc 660

Listado de Secuencias

acccatcagg gcctgagctc gcccgtcaca aagagcttca acaggggaga gtgt

714

<210> 38
<211> 238
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 38

Met Lys Leu Pro Val Arg Leu Leu Val Leu Met Phe Trp Ile Pro Ala
1 5 10 15

Ser Ser Ser Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val
20 25 30

Ser Leu Gly Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu
35 40 45

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

Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
65 70 75 80

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
85 90 95

Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys
100 105 110

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

Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
130 135 140

Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu
145 150 155 160

Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn
165 170 175

Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser
180 185 190

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

Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly
210 215 220

Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235

Listado de Secuencias

<210> 39
 <211> 1398
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 39
 atgggttggc tgtggaactt gctattcctg atggcagctg cccaaagtgc ccaagcacag 60
 atccacttgg tacagtctgg acctgagctg aagaagcctg gagagactgt caagatctcc 120
 tgcaaggcgt ctgggttttc cttcacaacc tatggaatga gctgggtgaa acaggctcca 180
 ggaaaggggt taaagtggat gggctggata aatacctact ctggagtgcc tacatatgct 240
 gatgacttca agggacgggt tgccttctct ttggaaacct ctgccagcac tgcctatttg 300
 cagatcaaca acctcaaaaa tgaggacacg gctacatatt tctgtgtaag ggggagggaa 360
 tattactacg gtagtggcac tgccttcttg ggccaaggga ctctgggtcac tgtctctgca 420
 gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 480
 agcacagcgg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 540
 tggaactcag gcgctctgac cagcggcgtg cacaccttcc cagctgtcct acagtcctca 600
 ggactctact ccctcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcaacttcgg caccagacc 660
 tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagac agttgagcgc 720
 aaatgttttg tgcagtggcc accgtgcccc gcaccacctg tggcaggacc gtcagtcttc 780
 ctcttcccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggaccctga ggtcacgtgc 840
 gtggtggtgg acgtgagcca cgaagacccc gaggtccagt tcaactggta cgtggacggc 900
 gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagcca cgggaggagc agttcaacag cacgttccgt 960
 gtggtcagcg tcctcaccgt tgtgcaccag gactggctga acggcaagga gtacaagtgc 1020
 aaggtctcca acaaaggcct ccagcccc atcgagaaaa ccatctcaa aaccaaagg 1080
 cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg ccccatccc gggaggagat gaccaagaac 1140
 caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctaccca gcgacatcg cgtggagtgg 1200
 gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacac ctcccatgct ggactccgac 1260
 ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac 1320
 gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 1380
 tccctgtctc cgggtaaa 1398

<210> 40
 <211> 466
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 40

Met Gly Trp Leu Trp Asn Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
 1 5 10 15

Listado de Secuencias

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

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

Thr Thr Tyr Gly Met Ser Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
50 55 60

Lys Trp Met Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Val Pro Thr Tyr Ala
65 70 75 80

Asp Asp Phe Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser
85 90 95

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

Tyr Phe Cys Val Arg Gly Arg Glu Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Ile Ala
115 120 125

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

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu
145 150 155 160

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

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

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
195 200 205

Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn
210 215 220

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

Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly
245 250 255

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

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

Listado de Secuencias

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gly Lys
465

<210> 41
<211> 714
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 41
atggagaaag acacactcct gctatgggtc ctgcttctct gggttccagg gtccacaggt 60
gacattgtgc tgaccaatc tccaccttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc 120
atctcctgca gagccagcga aagtgttgat aattatggct ctagttttat gaactggttc 180
caacagaaac caggacagcc acccaaactc ctcatctttg ctgcatccaa ccaaggatcc 240
ggggtccttg ccaggtttag tggcagtggg tctgggacag acttcagcct caacatccat 300
cctatggagg aggatgatgc tgcaatgtat ttctgtcagc aaagtaagga ggttccgtac 360
acgttcggag gggggaccaa actggaata aaacgaactg tggctgcacc atctgtcttc 420

Listado de Secuencias

atcttcccgcatcatgatgagcagttgaaa tctggaactg cctctgttgt gtgcctgctg 480
aataacttct atcccagaga ggccaaagta cagtggaagg tggataacgc cctccaatcg 540
ggtaactccc aggagagtgt cacagagcag gacagcaagg acagcaccta cagcctcagc 600
agcaccctga cgctgagcaa agcagactac gagaaacaca aagtctacgc ctgcgaagtc 660
acccatcagg gcctgagctc gcccgtcaca aagagcttca acaggggaga gtgt 714

<210> 42
<211> 238
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 42

Met Glu Lys Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
1 5 10 15

Gly Ser Thr Gly Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Pro Ser Leu Ala
20 25 30

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

Val Asp Asn Tyr Gly Ser Ser Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro
50 55 60

Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Phe Ala Ala Ser Asn Gln Gly Ser
65 70 75 80

Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ser
85 90 95

Leu Asn Ile His Pro Met Glu Glu Asp Asp Ala Ala Met Tyr Phe Cys
100 105 110

Gln Gln Ser Lys Glu Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
115 120 125

Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
130 135 140

Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu
145 150 155 160

Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn
165 170 175

Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser
180 185 190

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

Listado de Secuencias

Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly
210 215 220

Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235

<210> 43
<211> 1389
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 43
atggaatgga actgggtcgt tctcttcctc ctgtcattaa ctgcaggtgt ctatgcccag 60
ggtcagatgc agcagtctgg agctgagctg gtgaagcctg gggcttcagt gcaactgtcc 120
tgcaagactt ctggcttcac cttcagcagt acctatataa gttggttgaa gcagaagcct 180
ggacagagtc ttgagtggat tgcattgatt tatgctggca ctggtggtac cagatataat 240
cggaagttca caggcaaggc ccaactgact gtagacacat cctccagcac agcctacatg 300
caattcagca gcctgacaac tgaggactct gccatctatt actgtgcaag agaggggggtc 360
gacgggtggt ttacttactg gggccagggg actctgggtca ctgtctctgc agcctccacc 420
aagggcccat cgggtcttccc cctggcgccc tgctccagga gcacctccga gagcacagcg 480
gccctgggct gcctgggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacgggtgtc gtggaactca 540
ggcgctctga ccagcggcgt gcacaccttc ccagctgtcc tacagtcctc aggactctac 600
tccctcagca gcgtgggtgac cgtgccctcc agcaacttcg gcacccagac ctacacctgc 660
aacgtagatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga cagttgagcg caaatgttgt 720
gtcgagtgcc caccgtgccc agcaccacct gtggcaggac cgtcagtctt cctcttcccc 780
ccaaaacca aggacaccct catgatctcc cggacccctg aggtcacgtg cgtgggtggtg 840
gacgtgagcc acgaagacc cggaggtccag ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg 900
cataatgcca agacaaagcc acgggaggag cagttcaaca gcacgttccg tgtggtcagc 960
gtcctcaccg ttgtgcacca ggactggctg aacggcaagg agtacaagtg caaggtctcc 1020
aaciaaggcc tcccagcccc catcgagaaa accatctcca aaaccaaagg gcagccccga 1080
gaaccacagg tgtacaccct gccccatcc cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc 1140
ctgacctgcc tgggtcaaagg cttctacccc agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat 1200
gggcagccgg agaacaacta caagaccaca cctcccatgc tggactccga cggctccttc 1260
ttcctctaca gcaagctcac cgtggacaag agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca 1320
tgctccgtga tgcattgaggc tctgcacaac cactacacgc agaagagcct ctccctgtct 1380
ccgggtaaa 1389

<210> 44
<211> 463
<212> PRT

Listado de Secuencias

<213> Homo sapiens

<400> 44

Met Glu Trp Asn Trp Val Val Leu Phe Leu Leu Ser Leu Thr Ala Gly
1 5 10 15

Val Tyr Ala Gln Gly Gln Met Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Lys
20 25 30

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

Ser Ser Thr Tyr Ile Ser Trp Leu Lys Gln Lys Pro Gly Gln Ser Leu
50 55 60

Glu Trp Ile Ala Trp Ile Tyr Ala Gly Thr Gly Gly Thr Arg Tyr Asn
65 70 75 80

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

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

Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Gly Val Asp Gly Trp Phe Thr Tyr Trp Gly
115 120 125

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

Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
145 150 155 160

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

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

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

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
210 215 220

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

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
245 250 255

Listado de Secuencias

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

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

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

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
305 310 315 320

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

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

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

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

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

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
405 410 415

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

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
435 440 445

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

<210> 45
<211> 720
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 45
atggacatga ggggtgcccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtgggt gagaggtgcc 60
agatgtgata tcgtgatgac ccaatctccg gatagcctgg ccgtgagtct tggggagcga 120
gctacaataa gctgtagagc gtccgaatct gttgataatt acggatcctc tttcatgaac 180
tggtatcaac agaaaccagg ccaacctcca aagctgctca tctacgcagc cagcaaccag 240
gggtccgggg tgccggatcg gttcagcggg agcggatccg gcaccgattt tacgctcacg 300

Listado de Secuencias

atcagttccc tgcaggccga ggacgtagcc gtatactatt gccaacagag caaagaagtg 360
 ccctacacat tcggtcaggg caccaagctc gagatcaaac gtacggtggc tgcaccatct 420
 gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttggtgtg 480
 ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgccctc 540
 caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc 600
 ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 660
 gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt 720

<210> 46
 <211> 240
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 46

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
 1 5 10 15

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

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

Glu Ser Val Asp Asn Tyr Gly Ser Ser Phe Met Asn Trp Tyr Gln Gln
 50 55 60

Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Gln
 65 70 75 80

Gly Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
 85 90 95

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

Tyr Cys Gln Gln Ser Lys Glu Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr
 115 120 125

Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe
 130 135 140

Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys
 145 150 155 160

Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val
 165 170 175

Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln
 180 185 190

Listado de Secuencias

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

Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His
210 215 220

Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235 240

<210> 47
<211> 1407
<212> DNA
<213> Rattus norvegicus

<400> 47
atggacatca ggctcagctt ggttttcctt gtcctttcca taaaagggtgt ccactgtgag 60
gtgcgactgg tggagtctgg tggaggctta gtgcagcctg gaaggctctt gaaactctcc 120
tgtgcagcct ccggattccc ttccagtaat tatggcatgg cctgggtccg ccaggctcca 180
acgagggggc tggagtgggt cgcaagtatt acttatgatg gtagtattac tttttatcga 240
gattccgtga agggccgatt cactatctcc agagataatg caaaaagtac cctgtacctg 300
caaatggaca gtctgagggtc tgaggacaca gccacttatt attgtacaag ttccgatact 360
acggattatt accacggagg gttttggttt gcttactggg gccaaaggcac tctggtcact 420
gtctcttcag ctgaaacaac agccccatct gtctatccac tggctcctgg aactgctctc 480
aaaagtaact ccatgggtgac cctgggatgc ctggtcaagg gctattttccc tgagccagtc 540
accgtgacct ggaactctgg agccctgtcc agcgggtgtgc acaccttccc agctgtcctg 600
cagtctgggc tctacactct caccagctca gtgactgtac cctccagcac ctggcccagc 660
cagaccgtca cctgcaacgt agcccacccg gccagcagca ccaagggtgga caagaaaatt 720
gtgcccagaa actgtggagg tgattgcaag ccttgatatat gtacaggctc agaagtatca 780
tctgtcttca tcttcccccc aaagcccaaa gatgtgctca ccatcactct gactcctaag 840
gtcacgtgtg ttgtggtaga cattagccag gacgatcccg aggtccattt cagctggttt 900
gtagatgacg tggaagtcca cacagctcag actcgaccac cagaggagca gttcaacagc 960
actttccgct cagtcagtga actccccatc ctgcaccagg actgggtcaa tggcaggacg 1020
ttcagatgca aggtcaccag tgcagctttc ccatccccca tcgagaaaac catctccaaa 1080
cccgaaggca gaacacaagt tccgcatgta tacaccatgt cacctaccaa ggaagagatg 1140
accagaatg aagtcagtat cacctgcatg gtaaaaggct tctatcccc agacatttat 1200
gtggagtggc agatgaacgg gcagccacag gaaaactaca agaacactcc acctacgatg 1260
gacacagatg ggagttactt cctctacagc aagctcaatg tgaagaagga aaaatggcag 1320
cagggaaaca cgttcacgtg ttctgtgctg catgaaggcc tgcacaacca ccatactgag 1380
aagagtctct cccactctcc gggtaaa 1407

Listado de Secuencias

<210> 48
 <211> 469
 <212> PRT
 <213> Rattus norvegicus

<400> 48

Met Asp Ile Arg Leu Ser Leu Val Phe Leu Val Leu Ser Ile Lys Gly
 1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

Tyr Tyr Cys Thr Ser Ser Asp Thr Thr Asp Tyr Tyr His Gly Gly Phe
 115 120 125

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

Glu Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Thr Ala Leu
 145 150 155 160

Lys Ser Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe
 165 170 175

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

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Gly Leu Tyr Thr Leu Thr
 195 200 205

Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln Thr Val Thr
 210 215 220

Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile
 225 230 235 240

Listado de Secuencias

Val Pro Arg Asn Cys Gly Gly Asp Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Gly
245 250 255

Ser Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val
260 265 270

Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile
275 280 285

Ser Gln Asp Asp Pro Glu Val His Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val
290 295 300

Glu Val His Thr Ala Gln Thr Arg Pro Pro Glu Glu Gln Phe Asn Ser
305 310 315 320

Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Leu His Gln Asp Trp Leu
325 330 335

Asn Gly Arg Thr Phe Arg Cys Lys Val Thr Ser Ala Ala Phe Pro Ser
340 345 350

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

His Val Tyr Thr Met Ser Pro Thr Lys Glu Glu Met Thr Gln Asn Glu
370 375 380

Val Ser Ile Thr Cys Met Val Lys Gly Phe Tyr Pro Pro Asp Ile Tyr
385 390 395 400

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

Pro Pro Thr Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
420 425 430

Asn Val Lys Lys Glu Lys Trp Gln Gln Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser
435 440 445

Val Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser
450 455 460

His Ser Pro Gly Lys
465

<210> 49
<211> 711
<212> DNA
<213> Rattus norvegicus

<400> 49
atggagacag acagactcct gctatgggca ctgctgctct gggttccagg ctccactggt

60

171

Listado de Secuencias

gacattgtct tgacccagtc tcctgctttg gctgtgtctc tagggcagag ggccacactc	120
tcctgtaggg ccagccaaag tgtcagtata tctggacata atcttatgca ctggtaccaa	180
cagaaaccag gacagcaacc caaactcctc atctatcgtg catccaacct accatctggg	240
atccctgcca gggttcagtg cagtgggtct gggacaggct tcaccctcac catcaatcct	300
gtgcaggctg atgacattgc aacctattac tgtcagcaga gtagggagtc tccgtggacg	360
ttcgggtggag gcaccacgtt ggaattgaaa cgggctgatg ctgcaccaac tgtatctatc	420
ttcccaccat ccacggaaca gttagcaact ggaggtgcct cagtcgtgtg cctcatgaac	480
aacttctatc ccagagacat cagtgtcaag tggaagattg atggcactga acgacgagat	540
ggtgtcctgg acagtgttac tgatcaggac agcaaagaca gcacgtacag catgagcagc	600
accctctcgt tgaccaaggc tgactatgaa agtcataacc tctatacctg tgaggttgtt	660
cataagacat catcctcacc cgtcgtcaag agcttcaaca ggaatgagtg t	711

<210> 50
 <211> 237
 <212> PRT
 <213> Rattus norvegicus

<400> 50

Met Glu Thr Asp Arg Leu Leu Leu Trp Ala Leu Leu Leu Trp Val Pro	1 5 10 15
---	-----------

Gly Ser Thr Gly Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Leu Ala Val	20 25 30
---	----------

Ser Leu Gly Gln Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val	35 40 45
---	----------

Ser Ile Ser Gly His Asn Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly	50 55 60
---	----------

Gln Gln Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Pro Ser Gly	65 70 75 80
---	-------------

Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gly Phe Thr Leu	85 90 95
---	----------

Thr Ile Asn Pro Val Gln Ala Asp Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln	100 105 110
---	-------------

Gln Ser Arg Glu Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Thr Leu Glu	115 120 125
---	-------------

Leu Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser	130 135 140
---	-------------

Thr Glu Gln Leu Ala Thr Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Leu Met Asn	145 150 155 160
---	-----------------

Listado de Secuencias

Asn Phe Tyr Pro Arg Asp Ile Ser Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Thr
165 170 175

Glu Arg Arg Asp Gly Val Leu Asp Ser Val Thr Asp Gln Asp Ser Lys
180 185 190

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

Tyr Glu Ser His Asn Leu Tyr Thr Cys Glu Val Val His Lys Thr Ser
210 215 220

Ser Ser Pro Val Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
225 230 235

<210> 51
<211> 1416
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 51
atggacatga gggtgcccg tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcc 60
agatgtcagg tccaactggt tgagtcaggc ggaggtgtcg tacagcctgg aagaagtttg 120
cgctgtctt gtgcggcgtc cggattccca ttcagcaact acggcatggc ctgggttcgg 180
caagcgcgcg gaaagggact ggaatgggtt gcctccatta catacgacgg gagcatcacc 240
ttttaccggg atagtgttaa gggccggttt accatctccc gcgacaactc taagaacacc 300
ctctatctcc aaatgaattc cctccgggcc gaggacaccg cagtgtatta ctgcaccagc 360
tctgacacaa ccgattatta ccacggcgga ttctggttcg cttattgggg ccaaggcaca 420
ttggtcaccg tctctagtgc ctccaccaag ggcccatcgg tcttccccct ggcgcctgc 480
tccaggagca cctccgagag cacagcggcc ctgggctgcc tggtaagga ctacttcccc 540
gaaccggtga cgggtgtcgtg gaactcaggc gctctgacca gcggcgtgca caccttccca 600
gctgtcctac agtcctcagg actctactcc ctccagcagc tggtgaccgt gccctccagc 660
aacttcggca cccagaccta cacctgcaac gtagatcaca agcccagcaa caccaaggtg 720
gacaagacag ttgagcgcaa atgttggtgc gagtgccac cgtgcccagc accacctgtg 780
gcaggaccgt cagtcttcct cttccccca aaaccaagg acaccctcat gatctcccg 840
acccctgagg tcacgtgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagacccga ggtccagttc 900
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccacg ggaggagcag 960
ttcaacagca cgttccgtgt ggtcagcgtc ctaccggtg tgcaccagga ctggctgaac 1020
ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaaggcctcc cagccccat cgagaaaacc 1080
atctccaaaa ccaagggca gccccagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccg 1140
gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctaccccagc 1200

Listado de Secuencias

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacacct 1260
 cccatgctgg actccgacgg ctctttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 1320
 aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1380
 tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaa 1416

<210> 52
 <211> 472
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 52

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
 1 5 10 15

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

Val Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
 35 40 45

Phe Pro Phe Ser Asn Tyr Gly Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
 50 55 60

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

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

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

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ser Ser Asp Thr Thr Asp Tyr Tyr His
 115 120 125

Gly Gly Phe Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
 130 135 140

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

Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
 165 170 175

Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
 180 185 190

Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu
 195 200 205

Listado de Secuencias

Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr
210 215 220

Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
225 230 235 240

Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro
245 250 255

Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
260 265 270

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
275 280 285

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val
290 295 300

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
305 310 315 320

Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln
325 330 335

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly
340 345 350

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro
355 360 365

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
370 375 380

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
385 390 395 400

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
405 410 415

Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
420 425 430

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
435 440 445

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
450 455 460

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470

Listado de Secuencias

<210> 53
<211> 720
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 53
atggacatga ggggtgcccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcc 60
agatgtgaaa ttgtgatgac acagagccct gctaccttga gtgtttctcc gggcgagcgg 120
gccacactgt catgtagggc atcacaaagc gtgtcaatca gtgggcacaa tctcatgcat 180
tggtatcaac agaagcccgg ccaggcaccc cgccttctca tctatcgagc atccaatctg 240
ccttctggta ttccagctag attttccggc agcggctccg gcacagagtt cactctgacc 300
atcagctcct tgcaatctga ggactttgca gtgtactatt gccagcagag cagggaatca 360
ccctggacct tcgggggtgg aaccaagggtg gaaataaaac gtacgggtggc tgcaccatct 420
gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc 480
ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaagggtgga taacgccctc 540
caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc 600
ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 660
gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt 720

<210> 54
<211> 240
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 54
Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15
Leu Arg Gly Ala Arg Cys Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr
20 25 30
Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser
35 40 45
Gln Ser Val Ser Ile Ser Gly His Asn Leu Met His Trp Tyr Gln Gln
50 55 60
Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu
65 70 75 80
Pro Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu
85 90 95
Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr
100 105 110
Tyr Cys Gln Gln Ser Arg Glu Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr
115 120 125

176

Listado de Secuencias

Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe
130 135 140

Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys
145 150 155 160

Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val
165 170 175

Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln
180 185 190

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

Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His
210 215 220

Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235 240

<210> 55
<211> 711
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 55
atggagacag acagactcct gctatgggca ctgctgctct gggttccagg ctccactggt 60
gacattgtct tgacccagtc tcctgctttg gctgtgtctc tagggcagag ggccacactc 120
tcctgtaggg ccagccaaag tgtcagtata tctggacata atcttatgca ctggtaccaa 180
cagaaaccag gacagcaacc caaactcctc atctatcgtg catccaacct accatctggg 240
atccctgcca gggtcagtg cagtgggtct gggacaggct tcaccctcac catcaatcct 300
gtgcaggctg atgacattgc aacctattac tgtcagcaga gtagggagtc tccgtggacg 360
ttcgggtggag gcaccacgtt ggaattgaaa cgaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcac 420
ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat 480
aacttctatc ccagagaggc caaagtacag tggaagggtg ataacgccct ccaatcgggt 540
aactcccagg agagtgtcac agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc 600
accctgacgc tgagcaaagc agactacgag aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc 660
catcagggcc tgagctcgcc cgtcaciaaag agcttcaaca ggggagagtg t 711

<210> 56
<211> 237
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 56

Listado de Secuencias

Met Glu Thr Asp Arg Leu Leu Leu Trp Ala Leu Leu Leu Trp Val Pro
1 5 10 15

Gly Ser Thr Gly Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Leu Ala Val
20 25 30

Ser Leu Gly Gln Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val
35 40 45

Ser Ile Ser Gly His Asn Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
50 55 60

Gln Gln Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Pro Ser Gly
65 70 75 80

Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gly Phe Thr Leu
85 90 95

Thr Ile Asn Pro Val Gln Ala Asp Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
100 105 110

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

Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
130 135 140

Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
145 150 155 160

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
165 170 175

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

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

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

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235

<210> 57
<211> 1407
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 57
atggacatca ggctcagctt ggttttcctt gtcctttcca taaaagggtgt ccactgtgag

60

178

Listado de Secuencias

```

gtgcgactgg tggagtctgg tggaggctta gtgcagcctg gaaggctctt gaaactctcc 120
tgtgcagcct ccggattccc tticagtaat tatggcatgg cctgggtccg ccaggctcca 180
acgagggggc tggagtgggt cgcaagtatt acttatgatg gtagtattac tttttatcga 240
gattccgtga agggccgatt cactatctcc agagataatg caaaaagtac cctgtacctg 300
caaatggaca gtctgaggtc tgaggacaca gccacttatt attgtacaag ttccgatact 360
acggattatt accacggagg gttttggttt gcttactggg gccaaaggcac tctggtcact 420
gtctcttcag cctccacca gggcccatcg gtcttcccc tggcgccctg ctccaggagc 480
acctccgaga gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccgggtg 540
acggtgtcgt ggaactcagg cgctctgacc agcggcgtgc acaccttccc agctgtccta 600
cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag caacttcggc 660
acctcagact acacctgcaa cgtagatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaca 720
gttgagcgca aatgttgtgt cgagtgccca ccgtgccag caccacctgt ggcaggaccg 780
tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacacctca tgatctccc gacctctgag 840
gtcacgtgcg tgggtggtgga cgtgagccac gaagacccc aggtccagtt caactggtac 900
gtggacggcg tggaggtgca taatgccaa acaaagccac gggaggagca gttcaacagc 960
acgttccgtg tggtcagcgt cctcacggtt gtgcaccagg actggctgaa cggcaaggag 1020
tacaagtgca aggtctccaa caaaggcctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 1080
accaaagggc agccccgaga accacaggtg tacacctgc ccccatccc ggaggagatg 1140
accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctaccccag cgacatcgcc 1200
gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacacc tcccatgctg 1260
gactccgacg gctccttctt cctctacagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 1320
caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 1380
aagagcctct cctgtctcc gggtaaa 1407

```

```

<210> 58
<211> 469
<212> PRT
<213> Homo sapiens

```

<400> 58

```

Met Asp Ile Arg Leu Ser Leu Val Phe Leu Val Leu Ser Ile Lys Gly
1           5           10          15

```

```

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

```

```

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

```

```

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

```


Listado de Secuencias

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

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

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

Tyr Tyr Cys Thr Ser Ser Asp Thr Thr Asp Tyr Tyr His Gly Gly Phe
115 120 125

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

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

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

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

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr
210 215 220

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

Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro
245 250 255

Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
260 265 270

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
275 280 285

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

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
305 310 315 320

Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu
325 330 335

Listado de Secuencias

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

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

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

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

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

Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
420 425 430

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
435 440 445

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

Leu Ser Pro Gly Lys
465

<210> 59
<211> 444
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 59
atgacattga acatgctgtt ggggctgaag tgggttttct ttgttgtttt ttatcaaggt 60
gtgcattgtg aggtgcagct tgttgagtct ggtggaggat tgggtgcagcc taaaggggtca 120
ttgaaactct catgtgcagc ctctggattc agcttcaata cctacgccat gaactgggtc 180
cgccaggctc caggaaaggg tttggaatgg gttgctcgca taagaagtaa aagtaataat 240
tatgcaacat attatgccga ttcagtgaaa gacagattca ccatctccag agatgattca 300
gaaagcatgc tctatctgca aatgaacaac ttgaaaactg aggacacagc catgtgttac 360
tgtgtgagac ataggagcaa tgatttttac ttcgggagtg ctatggacta ctgggggtcaa 420
ggaacctcag tcaccgtctc ctca 444

<210> 60
<211> 484
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 60

Listado de Secuencias

Met Thr Leu Asn Met Leu Leu Gly Leu Lys Trp Val Phe Phe Val Val
1 5 10 15

Phe Tyr Gln Gly Val His Cys Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Leu Val Gln Pro Lys Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser
35 40 45

Gly Phe Ser Phe Asn Thr Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro
50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Ser Asn Asn
65 70 75 80

Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser
85 90 95

Arg Asp Asp Ser Glu Ser Met Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys
100 105 110

Thr Glu Asp Thr Ala Met Cys Tyr Cys Val Arg His Arg Ser Asn Asp
115 120 125

Phe Tyr Phe Gly Ser Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val
130 135 140

Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala
145 150 155 160

Pro Gly Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys Leu
165 170 175

Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Ser Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly
180 185 190

Ser Leu Ser Ser Ser Val His Thr Phe Pro Ala Leu Leu Gln Ser Gly
195 200 205

Leu Tyr Thr Met Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro
210 215 220

Ser Gln Thr Val Thr Cys Ser Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Thr
225 230 235 240

Val Asp Lys Lys Leu Glu Pro Ser Gly Pro Ile Ser Thr Ile Asn Pro
245 250 255

Cys Pro Pro Cys Lys Glu Cys His Lys Cys Pro Ala Pro Asn Leu Glu
260 265 270

Listado de Secuencias

Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asn Ile Lys Asp Val Leu
275 280 285

Met Ile Ser Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
290 295 300

Glu Asp Asp Pro Asp Val Arg Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu
305 310 315 320

Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr
325 330 335

Ile Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser
340 345 350

Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ser Pro
355 360 365

Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Leu Val Arg Ala Pro Gln
370 375 380

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

Ser Leu Thr Cys Leu Val Val Gly Phe Asn Pro Gly Asp Ile Ser Val
405 410 415

Glu Trp Thr Ser Asn Gly His Thr Glu Glu Asn Tyr Lys Asp Thr Ala
420 425 430

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn
435 440 445

Met Lys Thr Ser Lys Trp Glu Lys Thr Asp Ser Phe Ser Cys Asn Val
450 455 460

Arg His Glu Gly Leu Lys Asn Tyr Tyr Leu Lys Lys Thr Ile Ser Arg
465 470 475 480

Ser Pro Gly Lys

<210> 61
<211> 702
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 61
atgagtgtgc ccactcaggt cctgggggttg ctgctgctgt ggcttacaga tgccagatgt 60
gacatccaga tgactcagtc tccagcctcc ctatctgtat ctgtgggaga aactgtcacc 120
atcacatgtc gagcaagtga gaatatctac agtaatttag catggtatca gcagaaacag 180

Listado de Secuencias

ggagaatctc ctcagctcct ggtctatgct gcaactaact tagcagatgg tgtgccatca 240
 aggttcagtg gcagtggatc agccacacag tattccctca agatcaacag cctgcagtct 300
 gaagattttg ggaattatta ctgtcaacat ttttggggta ctctccgac gttcgggtgga 360
 ggcaccaagc tggaaatcaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca 420
 tccagtgagc agttaacatc tggagggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 480
 cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgctcctg 540
 aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 600
 ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 660
 tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gt 702

<210> 62
 <211> 234
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 62

Met Ser Val Pro Thr Gln Val Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Thr
 1 5 10 15

Asp Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser
 20 25 30

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

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

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

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

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

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

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

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

Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln
 165 170 175

Listado de Secuencias

Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
180 185 190

Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg
195 200 205

His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro
210 215 220

Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
225 230

<210> 63
<211> 411
<212> PRT
<213> Mus musculus
<400> 63

Ala Thr Gly Gly Ala Ala Thr Gly Gly Ala Ala Cys Thr Gly Gly Gly
1 5 10 15

Thr Cys Gly Thr Thr Cys Thr Cys Thr Thr Cys Cys Thr Cys Cys Thr
20 25 30

Gly Thr Cys Ala Thr Thr Ala Ala Cys Thr Gly Cys Ala Gly Gly Thr
35 40 45

Gly Thr Cys Thr Ala Thr Gly Cys Cys Cys Ala Gly Gly Gly Thr Cys
50 55 60

Ala Gly Ala Thr Gly Cys Ala Gly Cys Ala Gly Thr Cys Thr Gly Gly
65 70 75 80

Ala Gly Cys Thr Gly Ala Gly Cys Thr Gly Gly Thr Gly Ala Ala Gly
85 90 95

Cys Cys Thr Gly Gly Gly Gly Cys Thr Thr Cys Ala Gly Thr Gly Ala
100 105 110

Ala Gly Cys Thr Gly Thr Cys Cys Thr Gly Cys Ala Ala Gly Ala Cys
115 120 125

Thr Thr Cys Thr Gly Gly Cys Thr Thr Cys Ala Cys Cys Thr Thr Cys
130 135 140

Ala Gly Cys Ala Gly Thr Ala Gly Cys Thr Ala Cys Ala Thr Ala Ala
145 150 155 160

Gly Thr Thr Gly Gly Thr Thr Gly Ala Ala Gly Cys Ala Ala Ala Ala
165 170 175

Listado de Secuencias

Gly Cys Cys Thr Gly Gly Ala Cys Ala Gly Ala Gly Thr Cys Thr Thr
180 185 190

Gly Ala Gly Thr Gly Gly Ala Thr Thr Gly Cys Ala Thr Gly Gly Ala
195 200 205

Thr Thr Thr Ala Thr Gly Cys Thr Gly Gly Ala Ala Cys Thr Gly Gly
210 215 220

Thr Gly Cys Thr Ala Cys Thr Ala Gly Gly Thr Ala Thr Thr Ala Thr
225 230 235 240

Cys Ala Gly Ala Gly Gly Thr Thr Cys Ala Cys Ala Gly Gly Cys Ala
245 250 255

Ala Gly Gly Cys Cys Cys Ala Ala Thr Thr Gly Ala Cys Thr Gly Thr
260 265 270

Thr Gly Ala Cys Ala Cys Ala Thr Cys Cys Thr Cys Cys Ala Gly Cys
275 280 285

Ala Cys Ala Gly Cys Cys Thr Ala Cys Ala Thr Gly Cys Ala Ala Cys
290 295 300

Thr Cys Ala Gly Cys Ala Gly Cys Cys Thr Gly Ala Cys Ala Ala Cys
305 310 315 320

Thr Gly Ala Gly Gly Ala Cys Thr Cys Thr Gly Cys Cys Gly Thr Cys
325 330 335

Thr Ala Thr Thr Ala Cys Thr Gly Thr Gly Cys Ala Ala Gly Ala Gly
340 345 350

Ala Gly Gly Gly Gly Gly Thr Cys Gly Ala Cys Gly Gly Ala Thr Gly
355 360 365

Gly Thr Thr Thr Ala Cys Thr Thr Ala Cys Thr Gly Gly Gly Gly Cys
370 375 380

Cys Ala Ala Gly Gly Gly Ala Cys Thr Cys Thr Gly Gly Thr Cys Ala
385 390 395 400

Cys Thr Gly Thr Cys Thr Cys Thr Gly Cys Ala
405 410

<210> 64
<211> 137
<212> PRT
<213> Mus musculus
<400> 64

Listado de Secuencias

Met Glu Trp Asn Trp Val Val Leu Phe Leu Leu Ser Leu Thr Ala Gly
1 5 10 15

Val Tyr Ala Gln Gly Gln Met Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Lys
20 25 30

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

Ser Ser Ser Tyr Ile Ser Trp Leu Lys Gln Lys Pro Gly Gln Ser Leu
50 55 60

Glu Trp Ile Ala Trp Ile Tyr Ala Gly Thr Gly Ala Thr Arg Tyr Tyr
65 70 75 80

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

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

Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Gly Val Asp Gly Trp Phe Thr Tyr Trp Gly
115 120 125

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
130 135

<210> 65
<211> 714
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 65
atggagaaag acacactcct gctatgggtc ctgcttctct gggttccagg ttccacaggt 60
gacattgtgc tgaccaatc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc 120
atctcctgca gagccagcga aagtgttgat aattatggca ttagttttat gaactgggtc 180
caacagaaac caggacagcc acccaaactc ctcatctatg atgcatccaa ccaaggatac 240
ggggtccctg ccaggtttag tggcagtggg tctgggacag acttcagcct caacatccat 300
cctatggagg aggatgatat tgcaatgtat ttctgtcagc aaagtaagga ggttccgtac 360
acgttcggag gggggaccaa gctggaaatc aaacgggctg atgctgcacc aactgtatcc 420
atcttccac catccagtga gcagttaaca tctggagggtg cctcagtcgt gtgcttcttg 480
aacaacttct accccaaaga catcaatgtc aagtgaaga ttgatggcag tgaacgacaa 540
aatggcgctc tgaacagttg gactgatcag gacagcaaag acagcaccta cagcatgagc 600
agcaccctca cgttgaccaa ggacgagtat gaacgacata acagctatac ctgtgaggcc 660
actcacaaga catcaacttc acccattgtc aagagcttca acaggaatga gtgt 714

<210> 66

Listado de Secuencias

<211> 238
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 66

Met Glu Lys Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
1 5 10 15

Gly Ser Thr Gly Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala
20 25 30

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

Val Asp Asn Tyr Gly Ile Ser Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro
50 55 60

Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Gln Gly Tyr
65 70 75 80

Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ser
85 90 95

Leu Asn Ile His Pro Met Glu Glu Asp Asp Ile Ala Met Tyr Phe Cys
100 105 110

Gln Gln Ser Lys Glu Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
115 120 125

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

Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu
145 150 155 160

Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly
165 170 175

Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser
180 185 190

Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp
195 200 205

Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr
210 215 220

Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
225 230 235

<210> 67
<211> 411

Listado de Secuencias

<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 67
atggaatgga actgggtcgt tctcttcctc ctgtcattaa ctgcaggtgt ctatgcccag 60
ggtcagatgc agcagtctgg agctgagctg gtgaagcctg gggcttcagt gaagctgtcc 120
tgcaagactt ctggcttcac cttcagcagt agctacataa gttgggtgaa gcaaaagcct 180
ggacagagtc ttgagtggat tgcattggatt tatgctggaa ctgggtgctac taggtattat 240
cagaggttca caggcaaggc ccaattgact gtagacacat cctccagcac agcctacatg 300
caactcagca gcctgacaac tgaggactct gccgtctatt actgtgcaag agaggggggc 360
gacgggtggt ttacttactg gggccaaggg actctgggtca ctgtctctgc a 411

<210> 68
<211> 137
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 68
Met Glu Trp Asn Trp Val Val Leu Phe Leu Leu Ser Leu Thr Ala Gly
1 5 10 15
Val Tyr Ala Gln Gly Gln Met Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Lys
20 25 30
Pro Gly Ala Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Thr Ser Gly Phe Thr Phe
35 40 45
Ser Ser Ser Tyr Ile Ser Trp Leu Lys Gln Lys Pro Gly Gln Ser Leu
50 55 60
Glu Trp Ile Ala Trp Ile Tyr Ala Gly Thr Gly Ala Thr Arg Tyr Tyr
65 70 75 80
Gln Arg Phe Thr Gly Lys Ala Gln Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser
85 90 95
Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Thr Glu Asp Ser Ala Val
100 105 110
Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Gly Val Asp Gly Trp Phe Thr Tyr Trp Gly
115 120 125
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
130 135

<210> 69
<211> 714
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 69

Listado de Secuencias

atggagaaag acacactcct gctatgggtc ctgcttctct gggttccagg ttccacaggt	60
gacattgtgc tgaccaatc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc	120
atctcctgca gagccagcga aagtgttgat aattctggca tttgttttat gaactggttc	180
caacagaaac caggacagcc acccaaactc ctcattctatg atgcatccaa ccaaggatac	240
ggggtccttg ccaggtttag tggcagtggg tctgggacag acttcagcct caacatccat	300
cctatggagg aggatgatat tgcaatgtat ttctgtcagc aaagtaagga ggttccgtac	360
acgttcggag gggggaccaa gctggaaatc aaacgggctg atgctgcacc aactgtatcc	420
atcttccac catccagtga gcagttaaca tctggaggtg cctcagtcgt gtgcttcttg	480
aacaacttct accccaaaga catcaatgtc aagtggaaga ttgatggcag tgaacgacaa	540
aatggcgtcc tgaacagttg gactgatcag gacagcaaag acagcaccta cagcatgagc	600
agcaccctca cgttgaccaa ggacgagtat gaacgacata acagctatac ctgtgaggcc	660
actcacaaga catcaacttc acccattgtc aagagcttca acaggaatga gtgt	714

<210> 70
 <211> 238
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 70

Met Glu Lys Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
 1 5 10 15

Gly Ser Thr Gly Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala
 20 25 30

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

Val Asp Asn Ser Gly Ile Cys Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro
 50 55 60

Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Gln Gly Tyr
 65 70 75 80

Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ser
 85 90 95

Leu Asn Ile His Pro Met Glu Glu Asp Asp Ile Ala Met Tyr Phe Cys
 100 105 110

Gln Gln Ser Lys Glu Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
 115 120 125

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

190

Listado de Secuencias

Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu
145 150 155 160

Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly
165 170 175

Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser
180 185 190

Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp
195 200 205

Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr
210 215 220

Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
225 230 235

<210> 71
<211> 411
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 71	
atggaatgga actgggtcgt tctcttcctc ctgtcattaa ctgcaggtgt ctatgcccag	60
ggtcagatgc agcagtctgg agctgagctg gtgaagcctg gggcttcagt gcaactgtcc	120
tgcaagactt ctggcttcac cttcagcagt acctatataa gttggttgaa gcaaaagcct	180
ggacagagtc ttgagtggat tgcattggatt tatgctggaa ctggtggtac cagatataat	240
cggaagttca caggcaaggc ccaactgact gtagacacat cctccagcac agcctacatg	300
caattcagca gcctgacaac tgaggactct gccatctatt actgtgcaag agagggggtc	360
gacgggtggt ttacttactg gggccagggg actctgggtca ctgtctctgc a	411

<210> 72
<211> 137
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 72

Met Glu Trp Asn Trp Val Val Leu Phe Leu Leu Ser Leu Thr Ala Gly
1 5 10 15

Val Tyr Ala Gln Gly Gln Met Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Lys
20 25 30

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

Ser Ser Thr Tyr Ile Ser Trp Leu Lys Gln Lys Pro Gly Gln Ser Leu
50 55 60

191

Listado de Secuencias

Glu Trp Ile Ala Trp Ile Tyr Ala Gly Thr Gly Gly Thr Arg Tyr Asn
65 70 75 80

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

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

Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Gly Val Asp Gly Trp Phe Thr Tyr Trp Gly
115 120 125

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
130 135

<210> 73
<211> 714
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 73
atggagaaag acacactcct gctatgggtc ctgcttctct gggttccagg ttccacaggt 60
gacattgtgc tgaccaatc tccaccttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc 120
atctcctgca gagccagcga aagtgttgat aattatggca ctagttttat gaactggttc 180
caacagaaac caggacagcc acccaaactc ctcatctttg ctgcatccaa ccaaggatcc 240
ggggtccctg ccaggtttag tggcagtggg tctgggacag acttcagcct caacatccat 300
cctatggagg aggatgatac tgcaatgtat ttctgtcagc aaagtaagga ggttccgtac 360
acgttcggag gggggaccaa gctggaaata aaacgggctg atgctgcacc aactgtatcc 420
atcttccac catccagtga gcagttaaca tctggagggtg cctcagtcgt gtgcttcttg 480
aacaacttct accccaaaga catcaatgtc aagtgaaga ttgatggcag tgaacgacaa 540
aatggcgctc tgaacagttg gactgatcag gacagcaaag acagcaccta cagcatgagc 600
agcaccctca cgttgaccaa ggacgagtat gaacgacata acagctatac ctgtgaggcc 660
actcacaaga catcaacttc acccattgtc aagagcttca acaggaatga gtgt 714

<210> 74
<211> 238
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 74
Met Glu Lys Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
1 5 10 15

Gly Ser Thr Gly Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Pro Ser Leu Ala
20 25 30

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

192

Listado de Secuencias

Val Asp Asn Tyr Gly Thr Ser Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro
50 55 60

Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Phe Ala Ala Ser Asn Gln Gly Ser
65 70 75 80

Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ser
85 90 95

Leu Asn Ile His Pro Met Glu Glu Asp Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys
100 105 110

Gln Gln Ser Lys Glu Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
115 120 125

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

Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu
145 150 155 160

Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly
165 170 175

Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser
180 185 190

Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp
195 200 205

Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr
210 215 220

Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
225 230 235

<210> 75
<211> 658
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 75
gcgctgtcag tctgtcgtga cgcagccgcc ctcaagtgtct ggggccccag ggcagagggg 60
caccatgtcc tgcactggga gcagctccaa cctcggggca gggtatgatg taaactggta 120
ccagcagctt ccaggaaaag ccccaaaagt cctcatctat ggtaacgaaa ttcggccctc 180
aggggtccct gaccgattct ctgggtccaa gtctgacacc tcagccaccc tggacatcac 240
cggactccag actggggacg aggccgacta ttactgcgaa acgtgggata gcagtctgag 300
tactgtggtc ttcggcggag ggaccaagtt gaccgtccta ggtcagccca aggctgcccc 360

Listado de Secuencias

ctcgggtcacg ctcttccac cctcctctga ggagcttcaa gccaacaagg ccacactggt 420
 gtgtctcata agtgacttct acccgggagc cgtgacagtg gcctggaagg cagatagcag 480
 ccccggtcaag gcgggagtg agaccaccac accctccaaa caaagcaaca acaagtacgc 540
 ggccagcagc tacctgagcc tgacgcctga gcagtggaag tcccacaaaa gctacagctg 600
 ccagggtcacg catgaaggga gcaccgtgga gaagacagtg gccctgcag aatgctct 658

<210> 76
 <211> 239
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 76

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
 1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Gln Ser Val Val Thr Gln Pro Pro Ser Val
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Gly Gln Arg Val Thr Met Ser Cys Thr Gly Ser Ser
 35 40 45

Ser Asn Leu Gly Ala Gly Tyr Asp Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro
 50 55 60

Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile Tyr Gly Asn Glu Ile Arg Pro Ser
 65 70 75 80

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Asp Thr Ser Ala Thr
 85 90 95

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

Glu Thr Trp Asp Ser Ser Leu Ser Thr Val Val Phe Gly Gly Gly Thr
 115 120 125

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

Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val
 145 150 155 160

Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys
 165 170 175

Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser
 180 185 190

Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr
 195 200 205

Listado de Secuencias

Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Lys Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His
 210 215 220

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

<210> 77
 <211> 708
 <212> DNA
 <213> Mus musculus

<400> 77
 atggacatga ggggtgcccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg 60
 cgctgtgaca tccagatgac ccagtctcca tcctccctgt ctgcttctgt aggagacaga 120
 gtcaccatca cttgccgggc aagtcagagc attagcgagt acttaaattg gtaccagcag 180
 aaacctgggc aggctcccag gctcctcatc tatggtgtat ccaccagggc cactggcatc 240
 gcagccaggt tcagtggcag tgggtctggg acagacttca ctctcaccat cagcagcctg 300
 cagcctgaag attctgcagt ttattactgt cagcaggatt ataacgttcc gtacactttt 360
 ggccagggga ccaagctgga gatcaaacgt acggtggctg caccatctgt cttcatcttc 420
 ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac 480
 ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg aaggtggata acgccctcca atcgggtaac 540
 tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc aaggacagca cctacagcct cagcagcacc 600
 ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat 660
 cagggcctga gctcgcccggt cacaaagagc ttcaacaggg gagagtgt 708

<210> 78
 <211> 236
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 78
 Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
 1 5 10 15
 Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
 20 25 30
 Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
 35 40 45
 Gln Ser Ile Ser Glu Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
 50 55 60
 Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Val Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile
 65 70 75 80

Listado de Secuencias

Ala Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
85 90 95

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

Asp Tyr Asn Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
115 120 125

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
130 135 140

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
145 150 155 160

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

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

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

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

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235

<210> 79
<211> 708
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 79
atggacatga ggggtgccccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagagggtgcg 60
cgctgtgaca tccagttgac ccagctctcca ttctccctgt ctgcatctgt tggagacaga 120
gtcaccatca cttgccgggc aagtcagagt attaatgata acttaaattg gtatctccag 180
aaaccgggga aagccccctaa actcctgata tttgctgcat ccacttcgca aagtgggtgc 240
ccatcgcggt tcagcggcaa tggatttggg acagatttct ctctcatcat cagcggcctt 300
cagcctgagg atgttggcac ttattattgc caacagaatg acagcatgcc ttacaccttc 360
ggccagggga ctcgactgga cattaaacgt acggtggctg caccatctgt cttcatcttc 420
ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac 480
ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg aagggtggata acgccctcca atcgggtaac 540
tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc aaggacagca cctacagcct cagcagcacc 600
ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat 660

Listado de Secuencias

cagggcctga gctcgcccggt cacaagagc ttcaacaggg gagagtgt

708

<210> 80
<211> 236
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 80

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Phe Ser
20 25 30

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
35 40 45

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

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Phe Ala Ala Ser Thr Ser Gln Ser Gly Val
65 70 75 80

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

Ile Ser Gly Leu Gln Pro Glu Asp Val Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
100 105 110

Asn Asp Ser Met Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Asp Ile
115 120 125

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
130 135 140

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
145 150 155 160

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

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

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

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

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235

Listado de Secuencias

<210> 81
 <211> 708
 <212> DNA
 <213> Mus musculus

<400> 81
 atggacatga ggggtgcccgc tcagctcctg ggggtcctgc tgctgtggct gagaggtgcg 60
 cgctgtgaca tccagttgac ccagtctcca tcctccctgt ctgcttctgt tggagacaga 120
 gtcaccatca cttgccaggc gagtcaagac attaacaatt atttaagttg gtatcaacag 180
 aaaccaggaa aagcccctaa ggtcctgatt tacgatacat ccaatttgga aacagggggtc 240
 ccatcaaggt tcagtgggaag tggatctggg acagacttca ctttcaccat cagcagcctg 300
 cagcctgaag atattgcaac atattactgt caacagtctg ataatctccc gtacaccttt 360
 ggccagggga ccaagttgga gatcaaacgt acggtggctg caccatctgt cttcatcttc 420
 ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac 480
 ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg aagggtggata acgccctcca atcgggtaac 540
 tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc aaggacagca cctacagcct cagcagcacc 600
 ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat 660
 cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc ttcaacaggg gagagtgt 708

<210> 82
 <211> 236
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 82
 Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
 1 5 10 15
 Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser
 20 25 30
 Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser
 35 40 45
 Gln Asp Ile Asn Asn Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
 50 55 60
 Ala Pro Lys Val Leu Ile Tyr Asp Thr Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val
 65 70 75 80
 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
 85 90 95
 Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
 100 105 110

Listado de Secuencias

Ser Asp Asn Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
115 120 125

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
130 135 140

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
145 150 155 160

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

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

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

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

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235

<210> 83
<211> 711
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 83
atggacatga ggggtgcccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg 60
cgctgtgaca tccagatgac ccagtcctcca ggcaccctgt ctttgtctcc aggggaaaga 120
gccaccctct tctgtagggc cagtcagaga gttagcagca gctacttagc ctggtaccag 180
cagagacctg gccaggctcc caggctcctc atgtatggta catctagttg ggccactggc 240
atcccagaca ggttcagtgg cagtggatct gggacagatt tcactctcac catcagcagt 300
ctgcaacctg aagattttgc aacttactat tgtcaacaaa gttccagtat cccgtacact 360
tttggccagg ggaccaagct ggagatcaaa cgtacgggtg ctgcaccatc tgtcttcatc 420
ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct ggaactgcct ctgttggtg cctgctgaat 480
aacttctatc ccagagaggc caaagtacag tggaagggtg ataacgccct ccaatcgggt 540
aactcccagg agagtgtcac agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc 600
accctgacgc tgagcaaagc agactacgag aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc 660
catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag agcttcaaca ggggagagtg t 711

<210> 84
<211> 237
<212> PRT
<213> Mus musculus

Listado de Secuencias

<400> 84

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr
20 25 30

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Phe Cys Arg Ala Ser
35 40 45

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

Gln Ala Pro Arg Leu Leu Met Tyr Gly Thr Ser Ser Trp Ala Thr Gly
65 70 75 80

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

Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
100 105 110

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

Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
130 135 140

Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
145 150 155 160

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
165 170 175

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

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

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

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235

<210> 85

<211> 711

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 85

Listado de Secuencias

atggacatga ggggtgcccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg 60
cgctgtgaaa cgacactcac gcagtctcca gctctcttgt ctttgtctcc aggggagaga 120
gccaccctct cctgcagggc cagccagact cttagcttcg acttcttcgc ctggtatcaa 180
cagaagcctg gccaggctcc cagtctcctc atctctggta tttccaccgc ggccgctggc 240
gtcccagaca ggttcagtgg cagtgggtct gggacagact tcactctcac tatcgacaga 300
ctggaacctg aagattttgc agtgattttc tgtcagcagt ccagcagttt accgctcacc 360
ttcggcggag ggaccaaggt ggagatcaga cgtacgggtg ctgcaccatc tgtcttcac 420
ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct ggaactgcct ctgttggtg cctgctgaat 480
aacttctatc ccagagaggc caaagtacag tggaagggtg ataacgccct ccaatcgggt 540
aactcccagg agagtgtcac agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc 600
accctgacgc tgagcaaagc agactacgag aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc 660
catcagggcc tgagctcgcc cgtcaciaag agcttcaaca ggggagagtg t 711

<210> 86
<211> 237
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 86

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Glu Thr Thr Leu Thr Gln Ser Pro Ala Leu
20 25 30

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser
35 40 45

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

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

Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
85 90 95

Thr Ile Asp Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln
100 105 110

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

Ile Arg Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
130 135 140

Listado de Secuencias

Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
145 150 155 160

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
165 170 175

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

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

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

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235

<210> 87
<211> 708
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 87
atggacatga ggggtgcccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg 60
cgctgtgaca tccagatgac ccagtctcca tcctccctgt ctgcatctgt aggggacaga 120
gtcaccatca cttgccgggc aagtcagagc attagcgact atttaaattg gtatcagcag 180
agaccagggg aagccccctaa cctcctgata tttgcttcaa acactttgca aggtgggggtc 240
ccatcaaggt tcagaggcag tggatctggg acagatttca ctctcaccat taacagtctg 300
caacatgaag attttgggaa ttactactgt caacagagtt acagaacccc tctcactttc 360
ggcggaggga ccaaggtgga gatcaagcgt acggtggctg caccatctgt cttcatcttc 420
ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac 480
ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg aaggtggata acgccctcca atcgggtaac 540
tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc aaggacagca cctacagcct cagcagcacc 600
ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat 660
cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc ttcaacaggg gagagtgt 708

<210> 88
<211> 236
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 88

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
20 25 30

202

Listado de Secuencias

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
35 40 45

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

Ala Pro Asn Leu Leu Ile Phe Ala Ser Asn Thr Leu Gln Gly Gly Val
65 70 75 80

Pro Ser Arg Phe Arg Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
85 90 95

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

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

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
130 135 140

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
145 150 155 160

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

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

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

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

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235

<210> 89
<211> 708
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 89
atggacatga ggggtgccccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg 60
cgctgtgaca tccagatgac ccagtctcca ctctccctgt ctgcatctgt aggagacaga 120
gtcgccatca cttgtcgggc aagtcagagc attagcgact ctttaaattg gtatcagcag 180
aaaccgggaa aacctcctaa gatcgtgatc tatgctgcat ccggtttgcc gagtgggggc 240

Listado de Secuencias

ccatcaaggt tcagtggcgg tggctctggg acagatttca ctctcgtcat cagtactcta 300
 caacctgaag attttgcaac ttactactgt caacagagtt acagtgcccc gctcactttc 360
 ggcggaggga ccaaggtgga gatcagtcgt acggtggctg caccatctgt cttcatcttc 420
 ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac 480
 ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg aaggtggata acgccctcca atcgggtaac 540
 tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc aaggacagca cctacagcct cagcagcacc 600
 ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat 660
 cagggcctga gctcgcccggt cacaaagagc ttcaacaggg gagagtgt 708

<210> 90
 <211> 236
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 90

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
 1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser
 20 25 30

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Ala Ile Thr Cys Arg Ala Ser
 35 40 45

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

Pro Pro Lys Ile Val Ile Tyr Ala Ala Ser Gly Leu Pro Ser Gly Val
 65 70 75 80

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Gly Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Val
 85 90 95

Ile Ser Thr Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
 100 105 110

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

Ser Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
 130 135 140

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
 145 150 155 160

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

Listado de Secuencias

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

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

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

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235

<210> 91
<211> 708
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 91
atggacatga ggggtgcccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg 60
cgctgtgaca tccagatgac ccagtcctcca tcctccctgt ctgcgtctat aggagacaga 120
gtcaccatca cttgccaggc gagtcaggac attaacaact atttaaattg gtatcagcag 180
aaacaaggga aagcccctaa ggtcctgata ttcgatgcgt ccaatttggc agcaggcgctc 240
ccatcaagggt tcagtggcag tggatctggg acagatttta ctttaaccat cagcagccta 300
cagcctgaag atattgcaac atattactgt caacaatatg acaatctccc tctgacattc 360
ggccaaggga ccaagggtga caataaacgt acggtggctg caccatctgt cttcatcttc 420
ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac 480
ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg aagggtggata acgccctcca atcgggtaac 540
tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc aaggacagca cctacagcct cagcagcacc 600
ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat 660
cagggcctga gctcgcccggt cacaaagagc ttcaacaggg gagagtgt 708

<210> 92
<211> 236
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 92

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
20 25 30

Leu Ser Ala Ser Ile Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser
35 40 45

Gln Asp Ile Asn Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys
50 55 60

Listado de Secuencias

Ala Pro Lys Val Leu Ile Phe Asp Ala Ser Asn Leu Ala Ala Gly Val
65 70 75 80

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
85 90 95

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
100 105 110

Tyr Asp Asn Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Asn
115 120 125

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
130 135 140

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
145 150 155 160

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

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

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

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

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235

<210> 93
<211> 717
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 93
atggacatga ggggtgcccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg 60
cgctgtcagt ctgtcgtgac gcagccgccc gcagtgtctg gggccccagg acagaggatc 120
accatctcct gcaactgggag cagctccaac atcggggcag gttatgatgt acaactggtac 180
cagcagtttc caggaacagc ccccaaagtc ctcattcttg ctaacgacta tcggccctca 240
gggggtccctg accgattctc tgcctccaag tctgccacct cagcctccct ggccatccgt 300
gggctccagt ctgaggatga ggctgattac tactgccagt cctatgacaa ccgcctgagt 360
ggttatgtct tcggaactgg gaccaaggtc accgtcctag gtcagcccaa ggctgcccc 420
tcggtcacgc tcttcccacc ctcctctgag gagcttcaag ccaacaaggc cacactggtg 480

Listado de Secuencias

tgtctcataa gtgacttcta cccgggagcc gtgacagtgg cctggaaggc agatagcagc	540
cccggtcaagg cgggagtgga gaccaccaca ccctccaaac aaagcaacaa caagtacgcg	600
gccagcagct acctgagcct gacgcctgag cagtggaagt cccacaaaag ctacagctgc	660
caggtcacgc atgaagggag caccgtggag aagacagtgg ccctgcaga atgctct	717

<210> 94
 <211> 239
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 94

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
 1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Gln Ser Val Val Thr Gln Pro Pro Ala Val
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Gly Gln Arg Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser
 35 40 45

Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Phe Pro
 50 55 60

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

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Ala Ser Lys Ser Ala Thr Ser Ala Ser
 85 90 95

Leu Ala Ile Arg Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
 100 105 110

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

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

Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val
 145 150 155 160

Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys
 165 170 175

Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser
 180 185 190

Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr
 195 200 205

Listado de Secuencias

Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Lys Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His
210 215 220

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

<210> 95
<211> 717
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 95
atggacatga ggggtgcccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg 60
cgctgtcagg ctgtgctgac tcagccgtcc tcagtgtctg gggccccagg gcggagggtc 120
accatctcct gcaactgggag cagttccaac atcggggcag gttatgatgt acactggtat 180
caacaacttc caggaaaagc ccccaaactc gtcattctctg ctaacaccaa tcggccctca 240
ggggtccctg accgattctc aggetccaag tctggcacct cagcctccct ggccatcact 300
gggctccagg ctgaggatga ggctgattat tactgccagt cgtatgacaa cagcgtgagt 360
gcttatgtct tcggaactgg gaccaaggtc accgtcctag gtcagcccaa ggctgcccc 420
tcggtcacgc tcttcccacc ctctctgag gagcttcaag ccaacaaggc cacactgggtg 480
tgtctcataa gtgacttcta cccgggagcc gtgacagtgg cctggaaggc agatagcagc 540
cccgtcaagg cgggagtgga gaccaccaca cctccaaac aaagcaacaa caagtacgcg 600
gccagcagct acctgagcct gacgcctgag cagtgggaagt cccacaaaag ctacagctgc 660
caggtcacgc atgaagggag caccgtggag aagacagtgg cccctgcaga atgctct 717

<210> 96
<211> 239
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 96

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Ser Ser Val
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Gly Arg Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser
35 40 45

Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro
50 55 60

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

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser
85 90 95

Listado de Secuencias

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

Gln Ser Tyr Asp Asn Ser Val Ser Ala Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr
115 120 125

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

Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val
145 150 155 160

Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys
165 170 175

Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser
180 185 190

Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr
195 200 205

Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Lys Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His
210 215 220

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

<210> 97
<211> 717
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 97
atggacatga ggggtgcccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg 60
cgctgtcaga gcgctttgac tcagacaccc tcagtgtctg ggacccccgg gcagaggggc 120
accatctcct gcaactgggag cagatccaac atcggggcag gatatgatgt acagtgggtac 180
cagcagtttc ctggaacagc ccccgactc ctcattctatg ctaataacat tcgacacctca 240
ggggtccctg accgattctc tggtcccaag tctggcacct cagcctccct ggccatcact 300
ggactccagg ctgaggatga ggctacttat tactgccagt cctatgacag aagtctcagt 360
ggttatgtct tcggaactgg gaccgaggtc accgtcgtag gtcagcccaa ggctgcccc 420
tcggtcacgc tcttcccacc ctcctctgag gagcttcaag ccaacaaggc cactactgggtg 480
tgtctcataa gtgacttcta cccgggagcc gtgacagtgg cctggaaggc agatagcagc 540
cccgtaagg cgaggagtga gaccaccaca cctccaaac aaagcaaca caagtacgcg 600
gccagcagct acctgagcct gacgcctgag cagtgggaagt ccacaaaag ctacagctgc 660
caggtcacgc atgaaggag caccgtggag aagacagtgg cccctgcaga atgctct 717

Listado de Secuencias

<210> 98
<211> 239
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 98

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Gln Ser Ala Leu Thr Gln Thr Pro Ser Val
20 25 30

Ser Gly Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Arg
35 40 45

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

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

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser
85 90 95

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

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

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

Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val
145 150 155 160

Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys
165 170 175

Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser
180 185 190

Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr
195 200 205

Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Lys Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His
210 215 220

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

Listado de Secuencias

<210> 99
 <211> 717
 <212> DNA
 <213> Mus musculus

<400> 99
 atggacatga ggggtgcccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg 60
 cgctgtcagt ctgtgttgac gcagccgccc tcagtgtctg gggccccagg gcagagggtc 120
 accatctcct gcaactgggag cagctccaac atcggggcag gttatgatgt aacttggtac 180
 cagcagcttc caagaacagc ccccaaactc ctcatctatg gtgacaccaa tcggccctca 240
 ggggtccctg accgattctc tggctccaag tctggcacct cagcctccct ggccatcact 300
 gggctccaga ctgaggatga ggctgattat tattgccagt cctatgacag cagcctgagg 360
 gcttatgtct tcggaactgg gaccaaggtc accgtcctag gtcagcccaa ggctgcccc 420
 tcggtcacgc tcttcccacc ctctctgag gagcttcaag ccaacaaggc cacactggtg 480
 tgtctcataa gtgacttcta cccgggagcc gtgacagtgg cctggaaggc agatagcagc 540
 cccgtcaagg cgggagtggg gaccaccaca ccctccaaac aaagcaacaa caagtacgcg 600
 gccagcagct acctgagcct gacgcctgag cagtggaagt ccacaaaag ctacagctgc 660
 caggtcacgc atgaagggag caccgtggag aagacagtgg cccctgcaga atgctct 717

<210> 100
 <211> 239
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

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

211

Listado de Secuencias

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

Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val
145 150 155 160

Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys
165 170 175

Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser
180 185 190

Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr
195 200 205

Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Lys Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His
210 215 220

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

<210> 101
<211> 717
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 101
atggacatga ggggtgccccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg 60
cgctgtcagt ctgtcgtgac gcagccgccc tcagtgtctg gggccccagg gcagagggtc 120
accatctcct gcaactgggag cagctccaac atcggggcag gttatgatgt tcaactggtac 180
cagcagcttc caggagcagc ccccaaagtc ctcatctttg gtaacaacaa tcggccctca 240
ggaatccctg accgagtctc tggctccaag tctggcacct cagcctccct ggccatcagt 300
ggcctccaga ctgaggatga ggctgtttat tactgccagt cctatgacag cagcctgagt 360
gcttatgtct tcggaggtgg gaccaggtc accgtccttg gtcagcccaa ggctgcccc 420
tcggtcacgc tcttcccacc ctctctgag gagcttcaag ccaacaaggc cacactgggtg 480
tgtctcataa gtgacttcta cccgggagcc gtgacagtgg cctggaaggc agatagcagc 540
cccgtaagg cgggagtgga gaccaccaca ccctccaaac aaagcaacaa caagtacgcg 600
gccagcagct acctgagcct gacgcctgag cagtgggaagt cccacaaaag ctacagctgc 660
caggtcacgc atgaagggag caccgtggag aagacagtgg cccctgcaga atgctct 717

<210> 102
<211> 239
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 102

Listado de Secuencias

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Gln Ser Val Val Thr Gln Pro Pro Ser Val
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser
35 40 45

Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro
50 55 60

Gly Ala Ala Pro Lys Val Leu Ile Phe Gly Asn Asn Asn Arg Pro Ser
65 70 75 80

Gly Ile Pro Asp Arg Val Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser
85 90 95

Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln Thr Glu Asp Glu Ala Val Tyr Tyr Cys
100 105 110

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

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

Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val
145 150 155 160

Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys
165 170 175

Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser
180 185 190

Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr
195 200 205

Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Lys Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His
210 215 220

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

<210> 103
<211> 720
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 103
atggacatga ggggtgcccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg

60

Listado de Secuencias

cgctgtaatt ttatgctgac tcagccccac tctgtgtcgg agtctccggg gaagacggtt 120
accatctcct gcacccgcaa cagtggcagc attgccagca actatgtgca gtggtaccag 180
cagcgccccg gcagttcccc cgccactgtg atctatgagg ataatcaaag accctctggg 240
gtccctgatc ggttctctgg ctccatcgac atctctcca actctgcctc cctcaccatc 300
tctggcctga agactgagga cgaggctgac tactactgtc agtcttatga tagcagcaat 360
cccttttatg tcttcggaac tgggaccaag gtcaccgtcc tcggtcagcc caaggctgcc 420
ccctcggtca cgctcttccc accctctctt gaggagcttc aagccaacaa ggccacactg 480
gtgtgtctca taagtgactt ctacccggga gccgtgacag tggcctggaa ggcagatagc 540
agccccgtca aggcgggagt ggagaccacc acaccctcca aacaaagcaa caacaagtac 600
gcggccagca gctacctgag cctgacgcct gagcagtgga agtcccacaa aagctacagc 660
tgccagggtca cgcataaagg gagcaccgtg gagaagacag tggcccctgc agaatgctct 720

<210> 104
<211> 240
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 104

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

Listado de Secuencias

Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp
165 170 175

Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro
180 185 190

Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu
195 200 205

Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Lys Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr
210 215 220

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

<210> 105
<211> 717
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 105
atggacatga ggggtgcccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg 60
cgctgtaatt ttatgctgac tcagcccccac tctgtgtcgg agtctccggg gaagacgatt 120
accatctcct gcacccgcag cagtggcagc atttccagca actatgtgca gtggtaccaa 180
cagcgcgccg gcagctcccc caggatcgta atgtctgagg atgaccaaag accctctggg 240
gtctctgatc gattctctgg ctccatcgac atatcctcca actctgcctt cctcaccatc 300
tctggactga agcctgagga cgagggtgat tactactgtc agtcttatga taccgacatc 360
ccttatgtct tcggaactgg gaccaaggtc accgtcctag gtcagcccaa ggctgcccc 420
tcggtcacgc tcttcccacc ctctctgag gagcttcaag ccaacaaggc cactctggtg 480
tgtctcataa gtgacttcta cccgggagcc gtgacagtgg cctggaaggc agatagcagc 540
cccgtcaagg cgggagtgga gaccaccaca cctccaaac aaagcaacaa caagtacgcg 600
gccagcagct acctgagcct gacgcctgag cagtggaagt cccacaaaag ctacagctgc 660
caggtcacgc atgaaggagg caccgtggag aagacagtgg cccctgcaga atgctct 717

<210> 106
<211> 239
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 106
Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15
Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro His Ser Val
20 25 30

Listado de Secuencias

Ser Glu Ser Pro Gly Lys Thr Ile Thr Ile Ser Cys Thr Arg Ser Ser
35 40 45

Gly Ser Ile Ser Ser Asn Tyr Val Gln Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly
50 55 60

Ser Ser Pro Arg Ile Val Met Ser Glu Asp Asp Gln Arg Pro Ser Gly
65 70 75 80

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

Phe Leu Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Glu Asp Glu Gly Asp Tyr Tyr
100 105 110

Cys Gln Ser Tyr Asp Thr Asp Ile Pro Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr
115 120 125

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

Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val
145 150 155 160

Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys
165 170 175

Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser
180 185 190

Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr
195 200 205

Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Lys Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His
210 215 220

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

<210> 107
<211> 708
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 107
atggacatga ggggtgcccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg 60
cgctgtgaca tccagatgac ccagtcctca tcttcctgt ctgcatctgt aggagacaga 120
atcaccataa gttgccaggc gagtcaagac attgacaact atttaaattg gtatcagcag 180
aaatcaggga aagcccctaa actcctgac tacgatgcat acaatttgaa ggcaggggtc 240
ccctcaagat tccgtggaag tagatctggg acagattttt ttttgactat cagcagcctg 300

Listado de Secuencias

cagcctgaag attttgcaac ctattactgt ctacagcaat atagatatcc cctcactttc	360
ggcggaggga ctaaggtgga gatcaaacgt acggtggctg caccatctgt cttcatcttc	420
ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac	480
ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg aaggtggata acgccctcca atcgggtaac	540
tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc aaggacagca cctacagcct cagcagcacc	600
ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat	660
cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc ttcaacaggg gagagtgt	708

<210> 108
 <211> 236
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 108

Met	Asp	Met	Arg	Val	Pro	Ala	Gln	Leu	Leu	Gly	Leu	Leu	Leu	Leu	Trp
1				5				10						15	

Leu	Arg	Gly	Ala	Arg	Cys	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser
			20					25					30		

Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg	Ile	Thr	Ile	Ser	Cys	Gln	Ala	Ser
		35					40					45			

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

Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Asp	Ala	Tyr	Asn	Leu	Lys	Ala	Gly	Val
65					70					75					80

Pro	Ser	Arg	Phe	Arg	Gly	Ser	Arg	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Phe	Leu	Thr
			85						90					95	

Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Leu	Gln
			100					105					110		

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

Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp
	130					135					140				

Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn
145					150					155					160

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

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

Listado de Secuencias

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

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

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235

<210> 109
<211> 717
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 109
atggacatga ggggtgcccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg 60
cgctgtcagt ctgtgttgac gcagccgccc tcagtgtctg gggccccagg gcagagggtc 120
accatctcct gcaactggggg cagctccaac atcggggcag gttatgaagt ccaactggtac 180
cagttggtcc caggaagagc ccccagattc ctcattcatg gtgacaacga tcggccctca 240
ggggtccctg accgattctc ggctcccgag tctggctcct catccttcct ggccatcagt 300
gggctccagg atgatgatga ggctgattat tactgccagt cctatgacac cagcctgagt 360
gcttggggtgt tcggcgggcg gaccaagctg accgtcctag gtcagcccaa ggctgcccc 420
tcggtcacgc tcttcccacc ctctctgag gagcttcaag ccaacaaggc cacactgggtg 480
tgtctcataa gtgacttcta cccgggagcc gtgacagtgg cctggaaggc agatagcagc 540
cccgtcaagg cgggagtgga gaccaccaca cctccaaac aaagcaaca caagtacgcg 600
gccagcagct acctgagcct gacgcctgag cagtgggaagt cccacaaaag ctacagctgc 660
caggtcacgc atgaagggag caccgtggag aagacagtgg cccctgcaga atgctct 717

<210> 110
<211> 239
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 110

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Gly Ser
35 40 45

Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Glu Val His Trp Tyr Gln Leu Val Pro
50 55 60

Listado de Secuencias

Gly Arg Ala Pro Arg Phe Leu Ile His Gly Asp Asn Asp Arg Pro Ser
65 70 75 80

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Ala Ser Glu Ser Gly Ser Ser Ser Phe
85 90 95

Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln Asp Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
100 105 110

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

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

Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val
145 150 155 160

Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys
165 170 175

Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser
180 185 190

Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr
195 200 205

Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Lys Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His
210 215 220

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

<210> 111
<211> 711
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 111
atggacatga ggggtgcccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg 60
cgctgtgaca tccagatgac ccagtcctcca ggcaccctgt ctttgtctcc aggggaaaga 120
gccaccctct cctgcaggac cagtcagagt gttagcagta cctccgtagc ctggtaccag 180
cagaaacctg gccaggctcc caggctcctc atgtatgatg catccagtag ggccgctggc 240
atcccgagaca ggttcagtg ggtggtgct gtgacagact tcaactctac catcagcaga 300
ctggagcctg aagattttgc aacttactac tgtcaacaga gttacagtct tccgtacact 360
tttgccagg ggaccaagggt ggagatcaaa cgtacgggtg ctgcaccatc tgtcttcac 420
ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat 480
aacttctatc ccagagagggc caaagtacag tggaagggtg ataacgccct ccaatcgggt 540

Listado de Secuencias

aactcccagg agagtgtcac agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc 600
accctgacgc tgagcaaagc agactacgag aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc 660
catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag agcttcaaca ggggagagtg t 711

<210> 112
<211> 237
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 112

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr
20 25 30

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser
35 40 45

Gln Ser Val Ser Ser Thr Ser Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
50 55 60

Gln Ala Pro Arg Leu Leu Met Tyr Asp Ala Ser Ser Arg Ala Ala Gly
65 70 75 80

Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Val Thr Asp Phe Thr Leu
85 90 95

Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
100 105 110

Gln Ser Tyr Ser Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu
115 120 125

Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
130 135 140

Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
145 150 155 160

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
165 170 175

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

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

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

Listado de Secuencias

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235

<210> 113
<211> 711
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 113
atggacatga ggggtgcccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagagggtgcg 60
cgctgtaaca tccagatgac ccagtctcca ggcaccctgt ctttgtctcc aggggaaaga 120
gccaccctct cctgcagggc cagtcagagt gttaccggca accacttagc ctggtaccag 180
cagaagcctg gccaggctcc cagggtcctc atgtatgata catccagtag ggccactggc 240
atcccagaca ggttcagtgg cagtgggtct gggacagatt tcactctcac catcagcagc 300
ctgcagcctg aagatattgc aacatattac tgtcaacagt ttgataatct cccgtacact 360
tttgccagg ggaccaagct ggagatcaaa cgtacgggtg ctgcaccatc tgtcttcatc 420
ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct ggaactgcct ctgttggtg cctgctgaat 480
aacttctatc ccagagaggc caaagtacag tggaagggtg ataacgccct ccaatcgggt 540
aactcccagg agagtgtcac agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc 600
accctgacgc tgagcaaagc agactacgag aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc 660
catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag agcttcaaca ggggagagtg t 711

<210> 114
<211> 237
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 114
Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15
Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asn Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr
20 25 30
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser
35 40 45
Gln Ser Val Thr Gly Asn His Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
50 55 60
Gln Ala Pro Arg Val Leu Met Tyr Asp Thr Ser Ser Arg Ala Thr Gly
65 70 75 80
Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
85 90 95

Listado de Secuencias

Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Ile	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln
			100					105					110		
Gln	Phe	Asp	Asn	Leu	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu
		115					120					125			
Ile	Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser
	130					135					140				
Asp	Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn
145					150					155					160
Asn	Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala
				165					170					175	
Leu	Gln	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys
			180					185					190		
Asp	Ser	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp
		195					200					205			
Tyr	Glu	Lys	His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu
	210					215					220				
Ser	Ser	Pro	Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys			
225					230					235					

<210> 115
 <211> 708
 <212> DNA
 <213> Mus musculus

<400> 115	
atggacatga ggggtgcccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg	60
cgctgtgaca tccagatgac ccagtcctcca tcttcctgt cagcatctgt aggagacaga	120
gtcaccatta cttgtcgggc aagtcgagac attagtgtct atgtaaattg gtatcaactg	180
aaaccagggc aggcccctag actcctcatc tatggtgcat ccaatttggg gtttggtgtc	240
ccatcccgtt tcagcggcag tggatatggg acagatttcg ctctcaccat cagcggctctg	300
cagcctgaag attttgcaac ttactcctgt caacagagtt atagtatccc tctgacgttc	360
ggccaaggga ccagggtaga caccaaactg acggtggctg caccatctgt cttcatcttc	420
ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac	480
ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg aagggtggata acgccctcca atcgggtaac	540
tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc aaggacagca cctacagcct cagcagcacc	600
ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat	660
cagggcctga gctcgcccggt cacaaagagc ttcaacaggg gagagtgt	708

<210> 116

Listado de Secuencias

<211> 236
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 116

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
20 25 30

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
35 40 45

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

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Leu Gly Phe Gly Val
65 70 75 80

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

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

Ser Tyr Ser Ile Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Val Asp Thr
115 120 125

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
130 135 140

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
145 150 155 160

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

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

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

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

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235

<210> 117
<211> 708

Listado de Secuencias

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 117

```

atggacatga ggggtgcccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg      60
cgctgtgaca tccagatgac ccagtctcca gactccctgt ctgcatctgt aggagacaga      120
atcaccataa gttgccaggc gagtcaagac attgacaact atttaaattg gtatcagcag      180
agatcaggga aagccccctaa actcctgata tacgatgcat acaatttgaa ggcaggggctc      240
ccctcaagat tccgtggaag tagatctggg acagattttt ttttgaccat cagcagcctg      300
cagcctgaag attttggaac ttattactgt ctacagcaga gtagttaccc cctcacgttc      360
ggccaaggga ccaagggtgga aatcaaactg acggtggctg caccatctgt cttcatcttc      420
ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac      480
ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg aagggtggata acgccctcca atcgggtaac      540
tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc aaggacagca cctacagcct cagcagcacc      600
ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat      660
cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc ttcaacaggg gagagtgt      708

```

<210> 118

<211> 236

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 118

```

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Trp
1          5          10          15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser
20          25          30

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Ile Thr Ile Ser Cys Gln Ala Ser
35          40          45

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

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Tyr Asn Leu Lys Ala Gly Val
65          70          75          80

Pro Ser Arg Phe Arg Gly Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Phe Leu Thr
85          90          95

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Gly Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln
100         105         110

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

```

Listado de Secuencias

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
130 135 140

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
145 150 155 160

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

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

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

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

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235

<210> 119
<211> 708
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 119
atggacatga ggggtgcccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg 60
cgctgtgaca tccagatgac ccagtctcca gctaccctgt ctctgtctcc aggggaaaga 120
gccaccctct cctgcagggc cagtcggagt gttagcagca acttagcctg gtaccagcag 180
aaacctggcc gggccccag gctcctcatg tttggtgcat ccaccagggc cactggtgtc 240
ccagcccggg tcagtggcag tgggtctggg acagagttca ctctcaccat cagcagcctg 300
cagtctgagg atgttgcaac ttattactgt cagcagcaga atgagttgcc gctcactttc 360
ggcggaggga caaaggtgga gctcaaacgt acggtggctg caccatctgt cttcatcttc 420
ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac 480
ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg aaggtggata acgccctcca atcgggtaac 540
tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc aaggacagca cctacagcct cagcagcacc 600
ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat 660
cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc ttcaacaggg gagagtgt 708

<210> 120
<211> 236
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 120

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Listado de Secuencias

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr
20 25 30

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser
35 40 45

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

Ala Pro Arg Leu Leu Met Phe Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Val
65 70 75 80

Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr
85 90 95

Ile Ser Ser Leu Gln Ser Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His
100 105 110

Asp Asn Glu Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Leu
115 120 125

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
130 135 140

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
145 150 155 160

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

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

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

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

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235

<210> 121
<211> 720
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 121
atggacatga ggggtgcccg tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg 60
cgctgtgaca ttcagatgac tcagtcctcc tctctctct ccgcttcagt cggggacaga 120

226

Listado de Secuencias

gtgactatca gctgccgagc cagtgagtca gtcgataatt atggctcatc cttcatgaat	180
tggtttcagc agaagccggg aaaagcccca aagctcctca ttacgccgc ttcaaaccag	240
ggttcagggg ttccctccc cttctccgc tctgggtctg gcactgattt tacactgact	300
attagctccc tccagcctga agactttgct acctatTTTT gccagcagag caaagaggtc	360
ccctatacct tcggacaggg tactaaactg gagattaaac gtacggtggc tgcaccatct	420
gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc	480
ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgccctc	540
caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc	600
ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc	660
gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt	720

<210> 122
 <211> 240
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 122

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

227

Listado de Secuencias

Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val
165 170 175

Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln
180 185 190

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

Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His
210 215 220

Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235 240

<210> 123
<211> 16
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 123

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

<210> 124
<211> 7
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 124

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
1 5

<210> 125
<211> 9
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 125

Ser Gln Ser Thr His Val Pro Leu Thr
1 5

<210> 126
<211> 112
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 126

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Glu His Ser
20 25 30

Listado de Secuencias

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

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe 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 Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Val Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Val Glu Leu Lys
100 105 110

<210> 127
<211> 5
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 127

Thr Tyr Gly Met Ser
1 5

<210> 128
<211> 17
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 128

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

Gly

<210> 129
<211> 12
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 129

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

<210> 130
<211> 121
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 130

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

Listado de Secuencias

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

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

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

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

Val Arg Gly Arg Glu Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Ile Ala Phe Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115 120

<210> 131
<211> 15
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 131

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

<210> 132
<211> 7
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 132

Ala Ala Ser Asn Gln Gly Ser
1 5

<210> 133
<211> 9
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 133

Gln Gln Ser Lys Glu Val Pro Tyr Thr
1 5

<210> 134
<211> 111
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 134

Listado de Secuencias

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Pro Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

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

Gly Ser Ser Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

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

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

Pro Met Glu Glu Asp Asp Ala Ala Met Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Lys
85 90 95

Glu Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 135
<211> 5
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 135

Ser Thr Tyr Ile Ser
1 5

<210> 136
<211> 17
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 136

Trp Ile Tyr Ala Gly Thr Gly Gly Thr Arg Tyr Asn Arg Lys Phe Thr
1 5 10 15

Gly

<210> 137
<211> 9
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 137

Glu Gly Val Asp Gly Trp Phe Thr Tyr
1 5

<210> 138
<211> 118
<212> PRT

Listado de Secuencias

<213> Mus musculus

<400> 138

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

Ser Val Gln Leu Ser Cys Lys Thr Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Thr
20 25 30

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

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

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

Met Gln Phe Ser Ser Leu Thr Thr Glu Asp Ser Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Leu Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 139

<211> 15

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 139

Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr Gly Ile Ser Phe Met Asn
1 5 10 15

<210> 140

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 140

Asp Ala Ser Asn Gln Gly Tyr
1 5

<210> 141

<211> 9

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 141

Gln Gln Ser Lys Glu Val Pro Tyr Thr
1 5

Listado de Secuencias

<210> 142
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 142

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15

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

Gly Ile Ser Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
 35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Gln Gly Tyr Gly Val Pro Ala
 50 55 60

Arg Phe Ser Ala Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ser Leu Asn Ile His
 65 70 75 80

Pro Met Glu Glu Asp Asp Ile Ala Met Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Lys
 85 90 95

Glu Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 143
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 143

Ser His Tyr Ile Ser
 1 5

<210> 144
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 144

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

Gly

<210> 145
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 145

Listado de Secuencias

Glu Gly Val Asp Gly Trp Phe Thr Tyr
1 5

<210> 146
<211> 118
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 146

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

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Thr Ser Gly Phe Thr Phe Asn Ser His
20 25 30

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

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

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

Met Gln Phe Ser Ser Leu Thr Thr Glu Asp Ser Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Leu Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 147
<211> 15
<212> PRT
<213> Rattus norvegicus

<400> 147

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ile Ser Gly His Asn Leu Met His
1 5 10 15

<210> 148
<211> 7
<212> PRT
<213> Rattus norvegicus

<400> 148

Arg Ala Ser Asn Leu Pro Ser
1 5

<210> 149
<211> 9

Listado de Secuencias

<212> PRT
<213> Rattus norvegicus

<400> 149

Gln Gln Ser Arg Glu Ser Pro Trp Thr
1 5

<210> 150
<211> 110
<212> PRT
<213> Rattus norvegicus

<400> 150

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Leu Ala Val Ser Leu Gly Gln
1 5 10 15

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

His Asn Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Gln Pro Lys
35 40 45

Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Pro Ser Gly Ile Pro Ala Arg
50 55 60

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

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

Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Thr Leu Glu Leu Lys
100 105 110

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

<400> 151

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

<210> 152
<211> 17
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 152

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

Gly

Listado de Secuencias

<210> 153
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 153

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

<210> 154
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 154

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

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Pro Phe Ser Asn Tyr
 20 25 30

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

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

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

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

Thr Ser Ser Asp Thr Thr Asp Tyr Tyr His Gly Gly Phe Trp Phe Ala
 100 105 110

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

<210> 155
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 155

Ser Ser Tyr Ile Ser
 1 5

<210> 156
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

Listado de Secuencias

<400> 156

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

Gly

<210> 157

<211> 9

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 157

Glu Gly Val Asp Gly Trp Phe Thr Tyr
1 5

<210> 158

<211> 15

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 158

Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr Gly Ile Ser Phe Met Asn
1 5 10 15

<210> 159

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 159

Asp Ala Ser Asn Gln Gly Tyr
1 5

<210> 160

<211> 9

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 160

Gln Gln Ser Lys Glu Val Pro Tyr Thr
1 5

<210> 161

<211> 5

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 161

Ser Ser Tyr Ile Ser
1 5

<210> 162

<211> 17

<212> PRT

Listado de Secuencias

<213> Mus musculus

<400> 162

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

Gly

<210> 163

<211> 9

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 163

Glu Gly Val Asp Gly Trp Phe Thr Tyr
1 5

<210> 164

<211> 15

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 164

Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Ser Gly Ile Cys Phe Met Asn
1 5 10 15

<210> 165

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 165

Asp Ala Ser Asn Gln Gly Tyr
1 5

<210> 166

<211> 9

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 166

Gln Gln Ser Lys Glu Val Pro Tyr Thr
1 5

<210> 167

<211> 5

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 167

Ser Thr Tyr Ile Ser
1 5

<210> 168

Listado de Secuencias

<211> 17
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 168

Trp Ile Tyr Ala Gly Thr Gly Gly Thr Arg Tyr Asn Arg Lys Phe Thr
1 5 10 15

Gly

<210> 169
<211> 9
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 169

Glu Gly Val Asp Gly Trp Phe Thr Tyr
1 5

<210> 170
<211> 15
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 170

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

<210> 171
<211> 7
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 171

Ala Ala Ser Asn Gln Gly Ser
1 5

<210> 172
<211> 9
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 172

Gln Gln Ser Lys Glu Val Pro Tyr Thr
1 5

<210> 173
<211> 14
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 173

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

Listado de Secuencias

<210> 174
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 174

Gly Asn Glu Ile Arg Pro Ser
 1 5

<210> 175
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 175

Glu Thr Trp Asp Ser Ser Leu Ser Thr Val Val
 1 5 10

<210> 176
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 176

Gln Ser Val Val Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
 1 5 10 15

Arg Val Thr Met Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Leu Gly Ala Gly
 20 25 30

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

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

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

Gln Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Glu Thr Trp Asp Ser Ser
 85 90 95

Leu Ser Thr Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105 110

<210> 177
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 177

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

Listado de Secuencias

<210> 178
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 178

Gly Val Ser Thr Arg Ala Thr
 1 5

<210> 179
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 179

Gln Gln Asp Tyr Asn Val Pro Tyr Thr
 1 5

<210> 180
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 180

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Glu Tyr
 20 25 30

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

Tyr Gly Val Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Ala Ala 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 Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Tyr Asn Val Pro Tyr
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 181
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 181

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

241

Listado de Secuencias

<210> 182
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 182

Ala Ala Ser Thr Ser Gln Ser
 1 5

<210> 183
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 183

Gln Gln Asn Asp Ser Met Pro Phe Thr
 1 5

<210> 184
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 184

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Phe 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 Asp Asn
 20 25 30

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

Phe Ala Ala Ser Thr Ser Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

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

Glu Asp Val Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asp Ser Met Pro Phe
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Asp Ile Lys
 100 105

<210> 185
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 185

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

Listado de Secuencias

<210> 186
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 186

Asp Thr Ser Asn Leu Glu Thr
 1 5

<210> 187
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 187

Gln Gln Ser Asp Asn Leu Pro Tyr Thr
 1 5

<210> 188
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 188

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

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

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

Tyr Asp Thr Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asp Asn Leu Pro Tyr
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 189
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 189

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

Listado de Secuencias

<210> 190
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 190

Gly Thr Ser Ser Trp Ala Thr
 1 5

<210> 191
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 191

Gln Gln Ser Ser Ser Ile Pro Tyr Thr
 1 5

<210> 192
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 192

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Phe Cys Arg Ala Ser Gln Arg Val Ser Ser Ser
 20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
 35 40 45

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

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
 65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Ser Ile Pro
 85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 193
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 193

Arg Ala Ser Gln Thr Leu Ser Phe Asp Phe Phe Ala
 1 5 10

Listado de Secuencias

<210> 194
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 194

Gly Ile Ser Thr Arg Ala Ala
 1 5

<210> 195
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 195

Gln Gln Ser Ser Ser Leu Pro Leu Thr
 1 5

<210> 196
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 196

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Thr Leu Ser Phe Asp
 20 25 30

Phe Phe Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ser Leu Leu
 35 40 45

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

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asp Arg Leu Glu
 65 70 75 80

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

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg
 100 105

<210> 197
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 197

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

Listado de Secuencias

<210> 198
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 198

Ala Ser Asn Thr Leu Gln Gly
 1 5

<210> 199
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 199

Gln Gln Ser Tyr Arg Thr Pro Leu Thr
 1 5

<210> 200
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 200

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

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

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

Phe Ala Ser Asn Thr Leu Gln Gly Gly Val Pro Ser Arg Phe Arg Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln His
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Arg Thr Pro Leu
 85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 201
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 201

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

Listado de Secuencias

<210> 202
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 202

Ala Ala Ser Gly Leu Pro Ser
 1 5

<210> 203
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 203

Gln Gln Ser Tyr Ser Ala Pro Leu Thr
 1 5

<210> 204
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 204

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Ala Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asp Ser
 20 25 30

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

Tyr Ala Ala Ser Gly Leu Pro Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Gly Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Val Ile Ser Thr Leu Gln Pro
 65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Ser
 100 105

<210> 205
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 205

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

Listado de Secuencias

<210> 206
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 206

Asp Ala Ser Asn Leu Ala Ala
 1 5

<210> 207
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 207

Gln Gln Tyr Asp Asn Leu Pro Leu Thr
 1 5

<210> 208
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 208

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Ile Gly
 1 5 10 15

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

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

Phe Asp Ala Ser Asn Leu Ala Ala 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 Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Asn Leu Pro Leu
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Asn Lys
 100 105

<210> 209
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 209

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

Listado de Secuencias

<210> 210
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 210

Ala Asn Asp Tyr Arg Pro Ser
 1 5

<210> 211
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 211

Gln Ser Tyr Asp Asn Arg Leu Ser Gly Tyr Val
 1 5 10

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

<400> 212

Gln Ser Val Val Thr Gln Pro Pro Ala Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
 1 5 10 15

Arg Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
 20 25 30

Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Phe Pro Gly Thr Ala Pro Lys Val
 35 40 45

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

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

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

Leu Ser Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
 100 105 110

<210> 213
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 213

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

Listado de Secuencias

<210> 214
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 214

Ala Asn Thr Asn Arg Pro Ser
 1 5

<210> 215
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 215

Gln Ser Tyr Asp Asn Ser Val Ser Ala Tyr Val
 1 5 10

<210> 216
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 216

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

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

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

Val Ile Ser Ala 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 Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Asn Ser
 85 90 95

Val Ser Ala Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
 100 105 110

<210> 217
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 217

Thr Gly Ser Arg Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Asp Val Gln
 1 5 10

Listado de Secuencias

<210> 218
<211> 7
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 218

Ala Asn Asn Ile Arg Ser Ser
1 5

<210> 219
<211> 11
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 219

Gln Ser Tyr Asp Arg Ser Leu Ser Gly Tyr Val
1 5 10

<210> 220
<211> 111
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 220

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

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

Tyr Asp Val Gln Trp Tyr Gln Gln Phe Pro Gly Thr Ala Pro Arg Leu
35 40 45

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

Leu Ser Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Glu Val Thr Val Val
100 105 110

<210> 221
<211> 14
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 221

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

Listado de Secuencias

<210> 222
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 222

Gly Asp Thr Asn Arg Pro Ser
 1 5

<210> 223
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 223

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

<210> 224
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 224

Gln Ser 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 Ala Gly
 20 25 30

Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Arg Thr Ala Pro Lys Leu
 35 40 45

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

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

<210> 225
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 225

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

Listado de Secuencias

<210> 226
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 226

Gly Asn Asn Asn Arg Pro Ser
 1 5

<210> 227
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 227

Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu Ser Ala Tyr Val
 1 5 10

<210> 228
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 228

Gln Ser Val Val 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 Ala Gly
 20 25 30

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

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

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

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

Leu Ser Ala Tyr Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln Val Thr Val Leu
 100 105 110

<210> 229
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 229

Thr Arg Asn Ser Gly Ser Ile Ala Ser Asn Tyr Val Gln
 1 5 10

Listado de Secuencias

<210> 230
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 230

Glu Asp Asn Gln Arg Pro Ser
 1 5

<210> 231
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 231

Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Asn Pro Phe Tyr Val
 1 5 10

<210> 232
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 232

Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser Glu Ser Pro Gly Lys
 1 5 10 15

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

Tyr Val Gln Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Ser Ser Pro Ala Thr Val
 35 40 45

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

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

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

Ser Asn Pro Phe Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
 100 105 110

<210> 233
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 233

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

Listado de Secuencias

<210> 234
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 234

Glu Asp Asp Gln Arg Pro Ser
 1 5

<210> 235
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 235

Gln Ser Tyr Asp Thr Asp Ile Pro Tyr Val
 1 5 10

<210> 236
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 236

Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser Glu Ser Pro Gly Lys
 1 5 10 15

Thr Ile Thr Ile Ser Cys Thr Arg Ser Ser Gly Ser Ile Ser Ser Asn
 20 25 30

Tyr Val Gln Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Ser Ser Pro Arg Ile Val
 35 40 45

Met Ser Glu Asp Asp Gln Arg Pro Ser Gly Val Ser Asp Arg Phe Ser
 50 55 60

Gly Ser Ile Asp Ile Ser Ser Asn Ser Ala Phe Leu Thr Ile Ser Gly
 65 70 75 80

Leu Lys Pro Glu Asp Glu Gly Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Thr
 85 90 95

Asp Ile Pro Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
 100 105 110

<210> 237
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 237

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

Listado de Secuencias

<210> 238
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 238

Asp Ala Tyr Asn Leu Lys Ala
 1 5

<210> 239
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 239

Leu Gln Gln Tyr Arg Tyr Pro Leu Thr
 1 5

<210> 240
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 240

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

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

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

Tyr Asp Ala Tyr Asn Leu Lys Ala Gly Val Pro Ser Arg Phe Arg Gly
 50 55 60

Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Phe Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Gln Tyr Arg Tyr Pro Leu
 85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 241
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 241

Thr Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Glu Val His
 1 5 10

256

Listado de Secuencias

<210> 242
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 242

Gly Asp Asn Asp Arg Pro Ser
 1 5

<210> 243
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 243

Gln Ser Tyr Asp Thr Ser Leu Ser Ala Trp Val
 1 5 10

<210> 244
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 244

Gln Ser 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 Gly Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
 20 25 30

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

Leu Ile His Gly Asp Asn Asp Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
 50 55 60

Ser Ala Ser Glu Ser Gly Ser Ser Ser Phe Leu Ala Ile Ser Gly Leu
 65 70 75 80

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

Leu Ser Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105 110

<210> 245
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 245

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

Listado de Secuencias

<210> 246
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 246

Asp Ala Ser Ser Arg Ala Ala
 1 5

<210> 247
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 247

Gln Gln Ser Tyr Ser Leu Pro Tyr Thr
 1 5

<210> 248
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 248

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Gln Ser Val Ser Ser Thr
 20 25 30

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

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

Gly Ser Gly Ser Val Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
 65 70 75 80

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

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 249
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 249

Arg Ala Ser Gln Ser Val Thr Gly Asn His Leu Ala
 1 5 10

258

Listado de Secuencias

<210> 250
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 250

Asp Thr Ser Ser Arg Ala Thr
 1 5

<210> 251
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 251

Gln Gln Phe Asp Asn Leu Pro Tyr Thr
 1 5

<210> 252
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 252

Asn Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Thr Gly Asn
 20 25 30

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

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

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
 65 70 75 80

Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Asp Asn Leu Pro
 85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 253
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 253

Arg Ala Ser Arg Asp Ile Ser Val Tyr Val Asn
 1 5 10

259

Listado de Secuencias

<210> 254
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 254

Gly Ala Ser Asn Leu Gly Phe
 1 5

<210> 255
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 255

Gln Gln Ser Tyr Ser Ile Pro Leu Thr
 1 5

<210> 256
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 256

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 Arg Asp Ile Ser Val Tyr
 20 25 30

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

Tyr Gly Ala Ser Asn Leu Gly Phe Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Ala Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Ser Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Ile Pro Leu
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Val Asp Thr Lys
 100 105

<210> 257
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 257

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

260

Listado de Secuencias

<210> 258
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 258

Asp Ala Tyr Asn Leu Lys Ala
 1 5

<210> 259
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 259

Leu Gln Gln Ser Ser Tyr Pro Leu Thr
 1 5

<210> 260
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 260

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

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

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

Tyr Asp Ala Tyr Asn Leu Lys Ala Gly Val Pro Ser Arg Phe Arg Gly
 50 55 60

Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Phe Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Gly Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Gln Ser Ser Tyr Pro Leu
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 261
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 261

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

Listado de Secuencias

<210> 262
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 262

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr
 1 5

<210> 263
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 263

Gln His Asp Asn Glu Leu Pro Leu Thr
 1 5

<210> 264
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 264

Asp Ile Gln Met 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 Arg Ser Val Ser Ser Asn
 20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Arg Ala Pro Arg Leu Leu Met
 35 40 45

Phe Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
 65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Asp Asn Glu Leu Pro Leu
 85 90 95

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

<210> 265
 <211> 711
 <212> DNA
 <213> Rattus norvegicus

<400> 265

atggagacag acagactcct gctatgggca ctgctgctct gggttccagg ctccactggt 60

gacattgtct tgaccagtc tcctgctttg gctgtgtctc tagggcagag ggccacactc 120

262

Listado de Secuencias

tcctgtaggg ccagccaaag tgtcagtata tctggacata atcttatgca ctggtaccaa	180
cagaaaccag gacagcaacc caaactcctc atctatcgtg catccaacct accatctggg	240
atccctgcca ggttcagtgg cagtgggtct gggacaggct tcaccctcac catcaatcct	300
gtgcaggctg atgacattgc aacctattac tgtcagcaga gtagggagtc tccgtggacg	360
ttcgggtggag gcaccacggt ggaattgaaa cgaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcatc	420
ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat	480
aacttctatc ccagagagggc caaagtacag tggaagggtg ataacgccct ccaatcgggt	540
aactcccagg agagtgtcac agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc	600
accctgacgc tgagcaaagc agactacgag aaacacaaaag tctacgcctg cgaagtcacc	660
catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaaag agcttcaaca ggggagagtg t	711

<210> 266
 <211> 234
 <212> PRT
 <213> Rattus norvegicus

<400> 266

Met Thr Trp Thr Leu Leu Phe Leu Ala Phe Leu Tyr His Leu Thr Gly
 1 5 10 15

Ser Cys Ala Gln Val Met Leu Thr Gln Pro Lys Ser Val Ser Thr Ser
 20 25 30

Leu Glu Ser Thr Val Lys Leu Ser Cys Lys Leu Asn Ser Asp Asn Ile
 35 40 45

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

Thr Thr Met Ile Tyr Gly Asp Asp Lys Arg Pro Asp Gly Val Pro Asp
 65 70 75 80

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

Ile Asn Asn Val Gln Thr Glu Asp Glu Ala Ile Tyr Phe Cys His Ser
 100 105 110

Tyr Asp Asp His Ile Pro Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val
 115 120 125

Leu Gly Gln Pro Lys Ser Thr Pro Thr Leu Thr Val Phe Pro Pro Ser
 130 135 140

Thr Glu Glu Leu Gln Gly Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser
 145 150 155 160

Listado de Secuencias

Asp Phe Tyr Pro Ser Asp Val Glu Val Ala Trp Lys Ala Asn Gly Ala
165 170 175

Pro Ile Ser Gln Gly Val Asp Thr Ala Asn Pro Thr Lys Gln Gly Asn
180 185 190

Lys Tyr Ile Ala Ser Ser Phe Leu Arg Leu Thr Ala Glu Gln Trp Arg
195 200 205

Ser Arg Asn Ser Phe Thr Cys Gln Val Thr His Glu Gly Asn Thr Val
210 215 220

Glu Lys Ser Leu Ser Pro Ala Glu Cys Val
225 230

<210> 267
<211> 1380
<212> DNA
<213> Rattus norvegicus

<400> 267
atggctgtcc tgggtgctgtt gctctgcctg gtgacatttc caagctgtgt cctgtcccag 60
gtgcagctga tggagtcagg acctggcctg gtgcagccct cagagaccct gtccctcacc 120
tgcactgtct ctgggttctc actgaccagc tataacgtgc actgggttcg acagcctcca 180
ggaaaaggtc tggagtggat gggagtattg tggagtgatg gagacacaga ttataattca 240
gctctcaaat cccgactgag catcagaagg gacacctcca agaaccaagt tttcttaaaa 300
atgaacagtc tgcaaagtga agacacaaat acttactact gtgtcagagg ggggttatta 360
cccgggggct actttgatta ctggggccaa ggagtcatgg tcacagtctc ctcagctgaa 420
acaacagccc catctgtcta tccactggct cctggaactg ctctcaaaaag taactccatg 480
gtgaccctgg gatgcctggg caagggctat ttccctgagc cagtcaccgt gacctggaac 540
tctggagccc tgtccagcgg tgtgcacacc ttccagctg tcctgcagtc tggactctac 600
actctacca gctcagtgac tgtaccctcc agcacctggg ccagccaggc cgtcacctgc 660
aacgtagccc acccgccag cagcaccaag gtggacaaga aaattgtgcc aagggaatgc 720
aatccttgat gatgtacagg ctcaagaagta tcactgtgtc tcactctccc cccaaagacc 780
aaagatgtgc tcaccatcac tctgactcct aaggtcacgt gtgttggtgt agacattagc 840
cagaatgatc ccgaggtccg gttcagctgg ttatagatg acgtggaagt ccacacagct 900
cagactcatg ccccgagaa gcagtccaac agcactttac gctcagtcag tgaactcccc 960
atcgtgcacc gggactggct caatggcaag acgttcaaag gcaaagtcaa cagtggagca 1020
ttccctgccc ccatcgagaa aagcatctcc aaaccgaag gcacaccacg aggtccacag 1080
gtataacca tggcgctcc caaggaagag atgaccaga gtcaagtcag tatcacctgc 1140
atggtaaaag gcttctatcc cccagacatt taccggagt ggaagatgaa cgggcagcca 1200
caggaaaact acaagaacac tccacctacg atggacacag atgggagtta cttcctctac 1260

Listado de Secuencias

agcaagctca atgtaaagaa agaaacatgg cagcagggaa acactttcac gtgtttctgtg 1320
ctgcatgagg gcctgcacaa ccaccatact gagaagagtc tctcccactc tccgggtaaa 1380

<210> 268
<211> 460
<212> PRT
<213> Rattus norvegicus

<400> 268

Met Ala Val Leu Val Leu Leu Leu Cys Leu Val Thr Phe Pro Ser Cys
1 5 10 15

Val Leu Ser Gln Val Gln Leu Met Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln
20 25 30

Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu
35 40 45

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

Glu Trp Met Gly Val Leu Trp Ser Asp Gly Asp Thr Asp Tyr Asn Ser
65 70 75 80

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

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

Tyr Cys Val Arg Gly Gly Leu Leu Pro Gly Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp
115 120 125

Gly Gln Gly Val Met Val Thr Val Ser Ser Ala Glu Thr Thr Ala Pro
130 135 140

Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Thr Ala Leu Lys Ser Asn Ser Met
145 150 155 160

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

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

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

Pro Ser Ser Thr Trp Ser Ser Gln Ala Val Thr Cys Asn Val Ala His
210 215 220

Listado de Secuencias

Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Glu Cys
225 230 235 240

Asn Pro Cys Gly Cys Thr Gly Ser Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe
245 250 255

Pro Pro Lys Thr Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val
260 265 270

Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Gln Asn Asp Pro Glu Val Arg Phe
275 280 285

Ser Trp Phe Ile Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr His Ala
290 295 300

Pro Glu Lys Gln Ser Asn Ser Thr Leu Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro
305 310 315 320

Ile Val His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Thr Phe Lys Cys Lys Val
325 330 335

Asn Ser Gly Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Ser Ile Ser Lys Pro
340 345 350

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

Glu Glu Met Thr Gln Ser Gln Val Ser Ile Thr Cys Met Val Lys Gly
370 375 380

Phe Tyr Pro Pro Asp Ile Tyr Thr Glu Trp Lys Met Asn Gly Gln Pro
385 390 395 400

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

Tyr Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Asn Val Lys Lys Glu Thr Trp Gln Gln
420 425 430

Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn His
435 440 445

His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
450 455 460

<210> 269

<211> 235

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<400> 269

Met Thr Trp Thr Leu Leu Phe Leu Ala Phe Leu Tyr His Leu Thr Gly
Página 143

266

Listado de Secuencias

1	5	10	15
Ser Cys Ala	Gln Val Met Leu Thr	Gln Pro Lys Ser Val	Ser Thr Ser
	20	25	30
Leu Glu Ser Thr Val	Lys Leu Ser Cys Lys Leu Asn	Ser Asp Asn Ile	
	35	40	45
Gly Thr Tyr Tyr Ile His	Trp Tyr Gln Gln His	Glu Gly Arg Ser Pro	
	50	55	60
Thr Thr Met Ile Tyr	Gly Asp Asp Lys Arg	Pro Asp Gly Val Pro	Asp
	65	70	75
Arg Phe Ser Gly Ser Ile Asp Ser Ser	Ser Asn Ser Ala Phe	Leu Thr	
	85	90	95
Ile Asn Asn Val	Gln Thr Glu Asp	Glu Ala Ile Tyr Phe	Cys His Ser
	100	105	110
Tyr Asp Asp His Ile Pro Ile	Phe Gly Gly Gly Thr	Lys Leu Thr Val	
	115	120	125
Leu Gly Gln Pro Lys Ala	Asn Pro Thr Val Thr	Leu Phe Pro Pro Ser	
	130	135	140
Ser Glu Glu Leu Gln	Ala Asn Lys Ala Thr	Leu Val Cys Leu Ile	Ser
	145	150	155
Asp Phe Tyr Pro	Gly Ala Val Thr Val	Ala Trp Lys Ala Asp	Gly Ser
	165	170	175
Pro Val Lys Ala Gly Val	Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys	Gln Ser Asn	
	180	185	190
Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser	Tyr Leu Ser Leu Thr	Pro Glu Gln Trp	
	195	200	205
Lys Ser His Arg Ser Tyr	Ser Cys Gln Val Thr	His Glu Gly Ser Thr	
	210	215	220
Val Glu Lys Thr Val	Ala Pro Thr Glu Cys	Ser	
	225	230	235

<210> 270
 <211> 464
 <212> PRT
 <213> Rattus norvegicus
 <400> 270

Met Ala Val	Leu Val	Leu Leu Leu Cys	Leu Val Thr Phe Pro	Ser Cys
1	5	10	15	

267

Listado de Secuencias

Val Leu Ser Gln Val Gln Leu Met Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln
20 25 30

Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu
35 40 45

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

Glu Trp Met Gly Val Leu Trp Ser Asp Gly Asp Thr Asp Tyr Asn Ser
65 70 75 80

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

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

Tyr Cys Val Arg Gly Gly Leu Leu Pro Gly Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp
115 120 125

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

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr
145 150 155 160

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

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

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

Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp
210 215 220

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

Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser
245 250 255

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

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

Listado de Secuencias

Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
290 295 300

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val
305 310 315 320

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

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

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

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

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

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp
405 410 415

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

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

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

<210> 271
<211> 238
<212> PRT
<213> Rattus norvegicus

<400> 271

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Gln Val Met Leu Thr Gln Pro His Ser Val
20 25 30

Ser Glu Ser Pro Gly Lys Thr Val Thr Ile Ser Cys Lys Leu Asn Ser
35 40 45

Asp Asn Ile Gly Thr Tyr Tyr Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Glu Gly
50 55 60

Listado de Secuencias

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

Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ile Asp Ser Ser Ser Asn Ser Ala
85 90 95

Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Lys Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Phe
100 105 110

Cys His Ser Tyr Asp Asp His Ile Pro Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys
115 120 125

Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe
130 135 140

Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys
145 150 155 160

Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala
165 170 175

Asp Gly Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys
180 185 190

Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro
195 200 205

Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu
210 215 220

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

<210> 272
<211> 467
<212> PRT
<213> Rattus norvegicus

<400> 272

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly
20 25 30

Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly
35 40 45

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

Listado de Secuencias

Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Leu Trp Ser Asp Gly Asp Thr Asp
 65 70 75 80
 Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser
 85 90 95
 Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr
 100 105 110
 Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg Gly Gly Leu Leu Pro Gly Gly Tyr Phe
 115 120 125
 Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
 130 135 140
 Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser
 145 150 155 160
 Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
 165 170 175
 Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
 180 185 190
 Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
 195 200 205
 Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys
 210 215 220
 Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu
 225 230 235 240
 Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala
 245 250 255
 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 260 265 270
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 275 280 285
 Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 290 295 300
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe
 305 310 315 320
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 325 330 335

Listado de Secuencias

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

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

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

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

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

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

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

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

Pro Gly Lys
465

<210> 273
<211> 13
<212> PRT
<213> Rattus norvegicus

<400> 273

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

<210> 274
<211> 7
<212> PRT
<213> Rattus norvegicus

<400> 274

Gly Asp Asp Lys Arg Pro Asp
1 5

<210> 275
<211> 9
<212> PRT
<213> Rattus norvegicus

<400> 275

His Ser Tyr Asp Asp His Ile Pro Ile
1 5

272

Listado de Secuencias

<210> 276
 <211> 129
 <212> PRT
 <213> Rattus norvegicus

<400> 276

Met Thr Trp Thr Leu Leu Phe Leu Ala Phe Leu Tyr His Leu Thr Gly
 1 5 10 15

Ser Cys Ala Gln Val Met Leu Thr Gln Pro Lys Ser Val Ser Thr Ser
 20 25 30

Leu Glu Ser Thr Val Lys Leu Ser Cys Lys Leu Asn Ser Asp Asn Ile
 35 40 45

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

Thr Thr Met Ile Tyr Gly Asp Asp Lys Arg Pro Asp Gly Val Pro Asp
 65 70 75 80

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

Ile Asn Asn Val Gln Thr Glu Asp Glu Ala Ile Tyr Phe Cys His Ser
 100 105 110

Tyr Asp Asp His Ile Pro Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val
 115 120 125

Leu

<210> 277
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Rattus norvegicus

<400> 277

Ser Tyr Asn Val His
 1 5

<210> 278
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Rattus norvegicus

<400> 278

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

<210> 279
 <211> 11

Listado de Secuencias

<212> PRT
<213> Rattus norvegicus

<400> 279

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

<210> 280
<211> 138
<212> PRT
<213> Rattus norvegicus

<400> 280

Met Ala Val Leu Val Leu Leu Leu Cys Leu Val Thr Phe Pro Ser Cys
1 5 10 15

Val Leu Ser Gln Val Gln Leu Met Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln
20 25 30

Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu
35 40 45

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

Glu Trp Met Gly Val Leu Trp Ser Asp Gly Asp Thr Asp Tyr Asn Ser
65 70 75 80

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

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

Tyr Cys Val Arg Gly Gly Leu Leu Pro Gly Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp
115 120 125

Gly Gln Gly Val Met Val Thr Val Ser Ser
130 135

<210> 281
<211> 49
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 281
ccgttcgtgg cccagccggc ctctgctcag gttcagctgg tgcagtctg

49

<210> 282
<211> 51
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 282
gtgatggtga tgatgatgtg cggccgcaca ttgctgtca actgtcttgt c

51

274

Figura 1

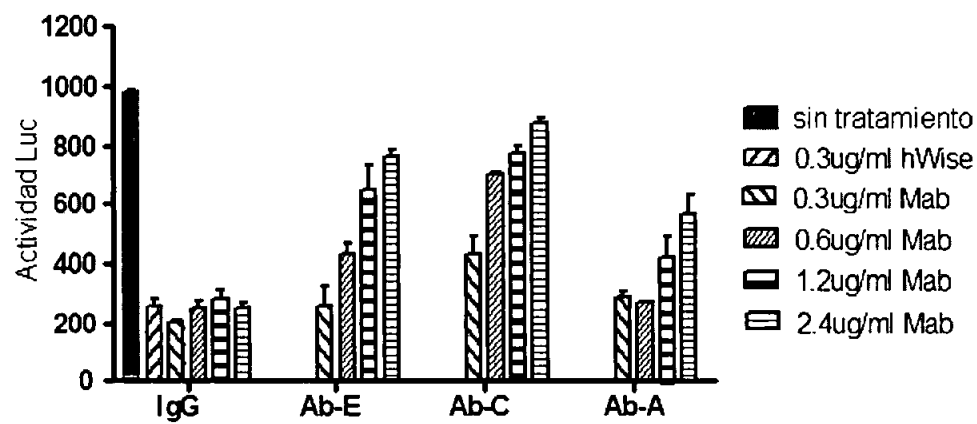


Figura 2

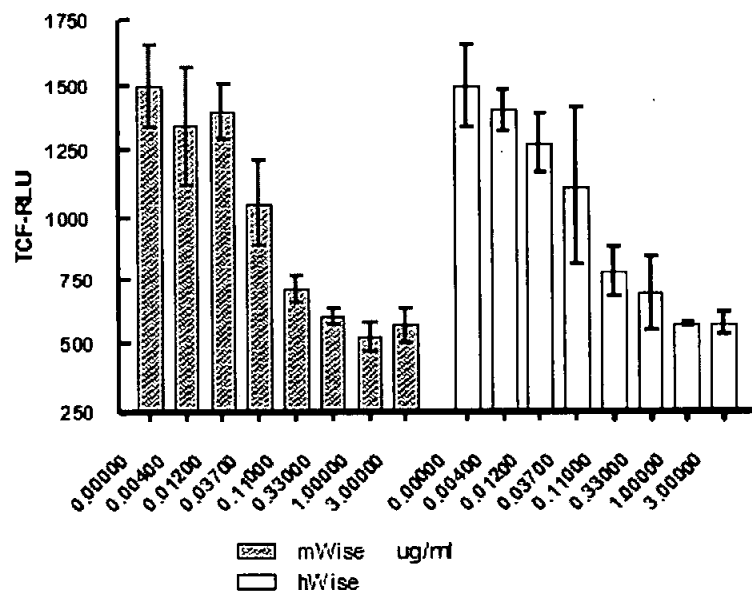


Figura 3

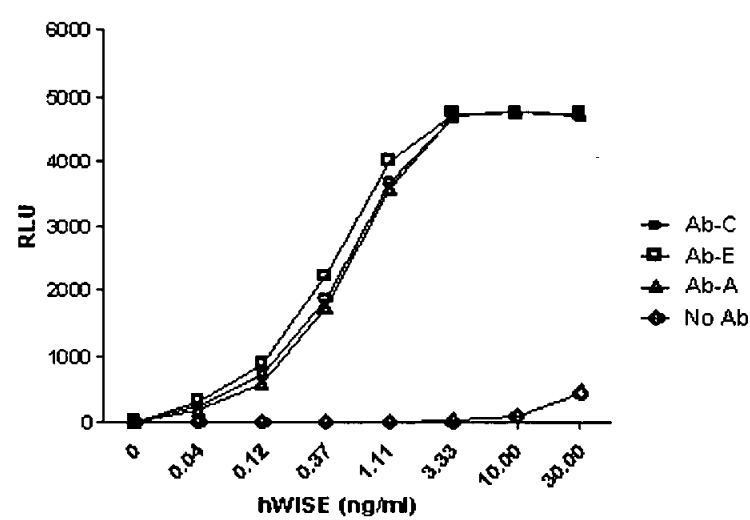


Figura 4

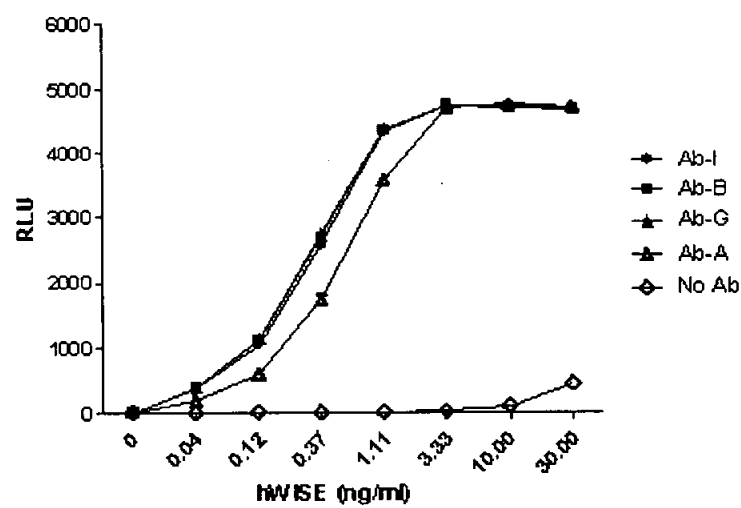


Figura 5

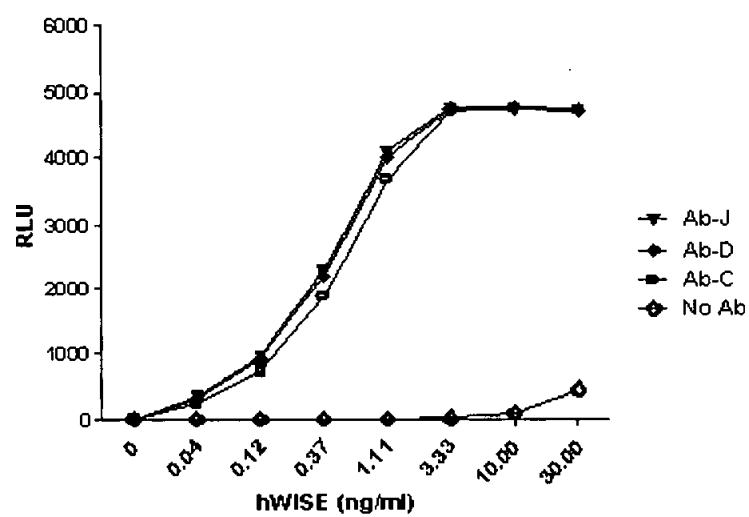


Figura 6

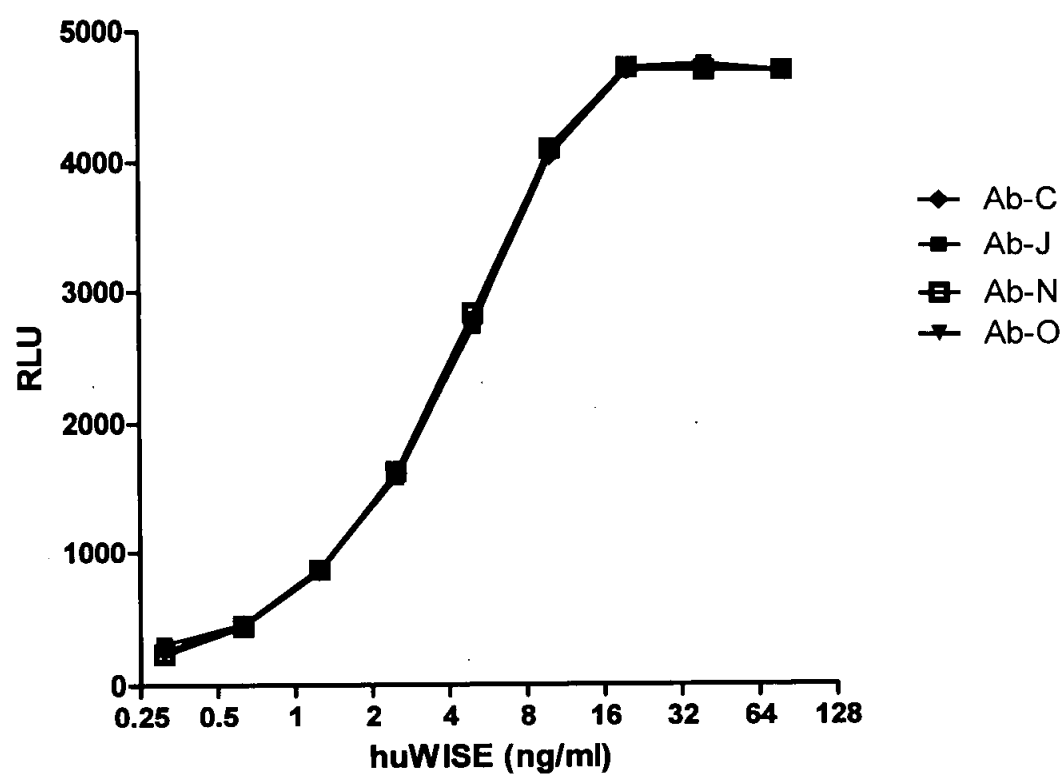


Figura 7

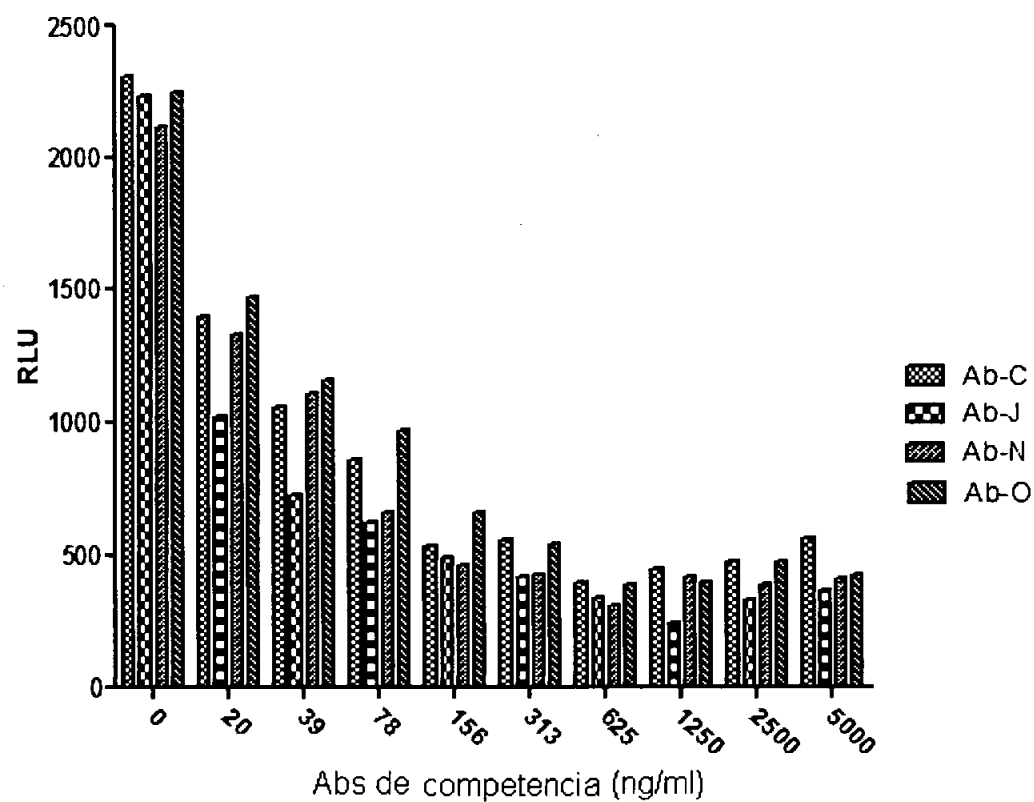


Figura 8

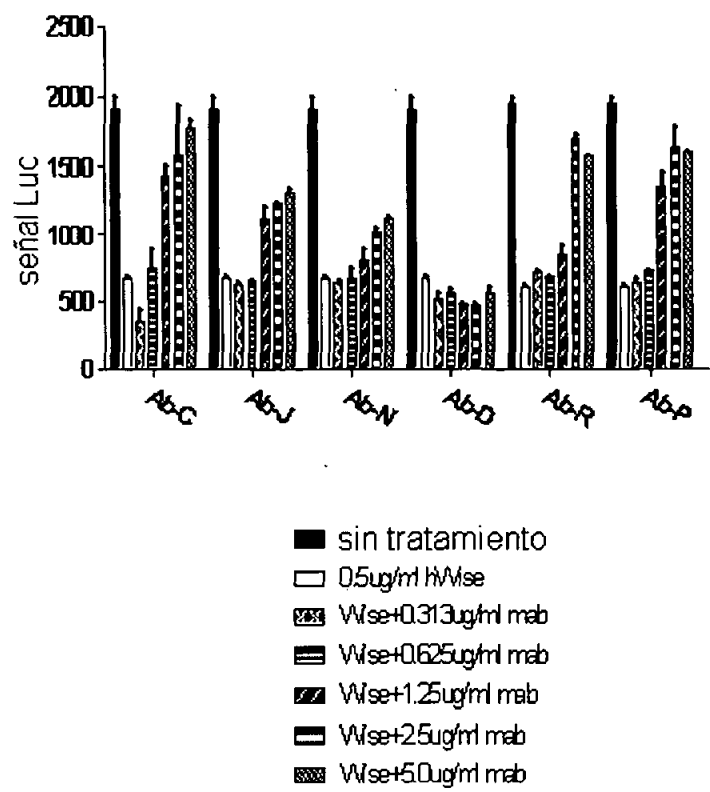


Figura 9A

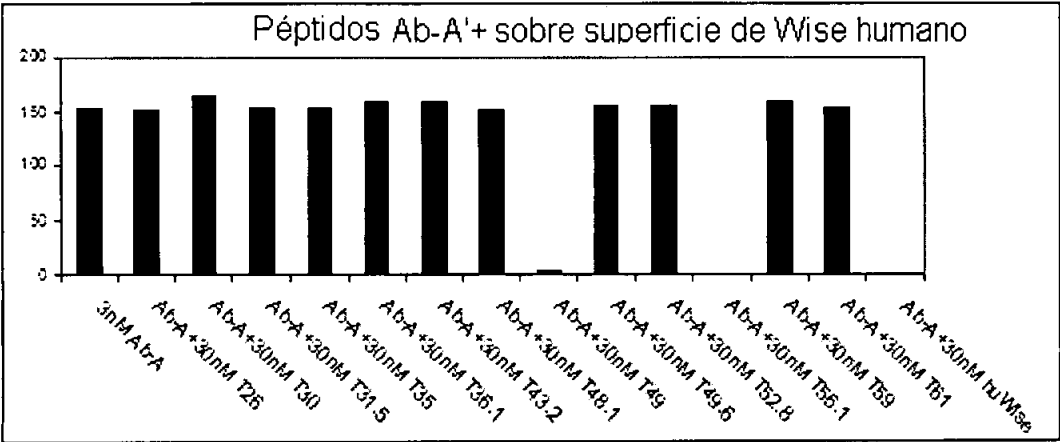
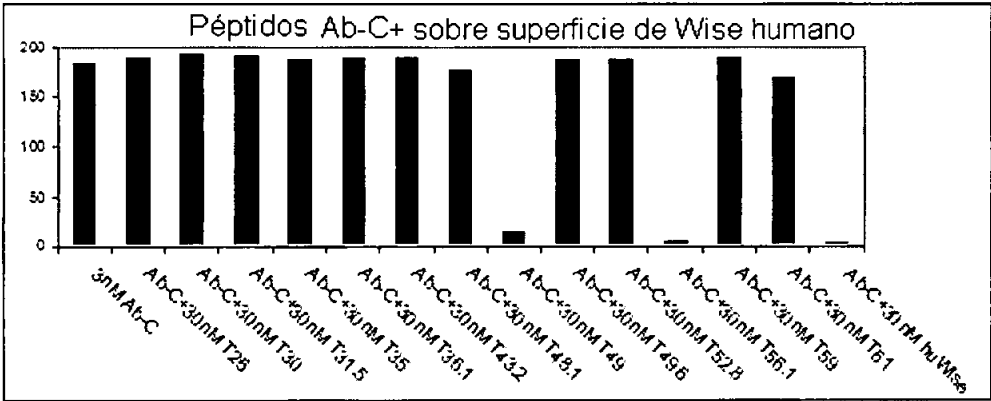
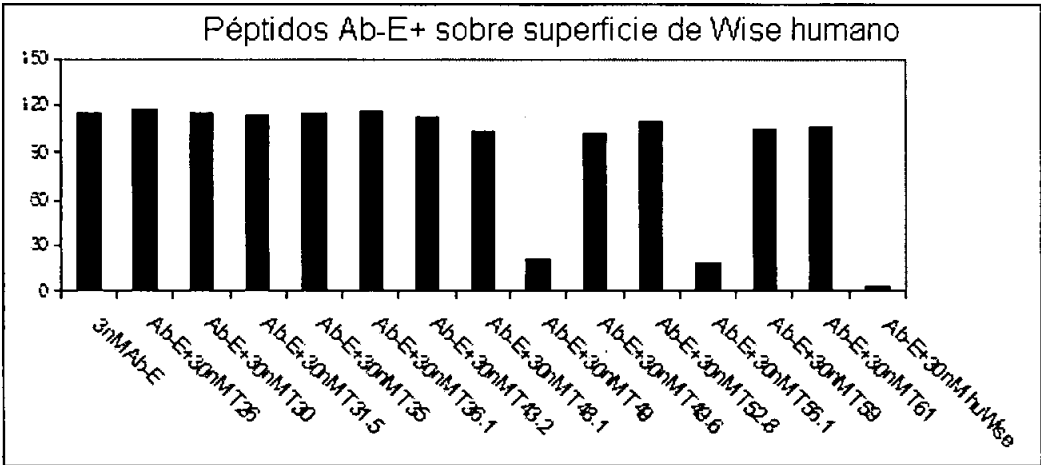


Figura 9B

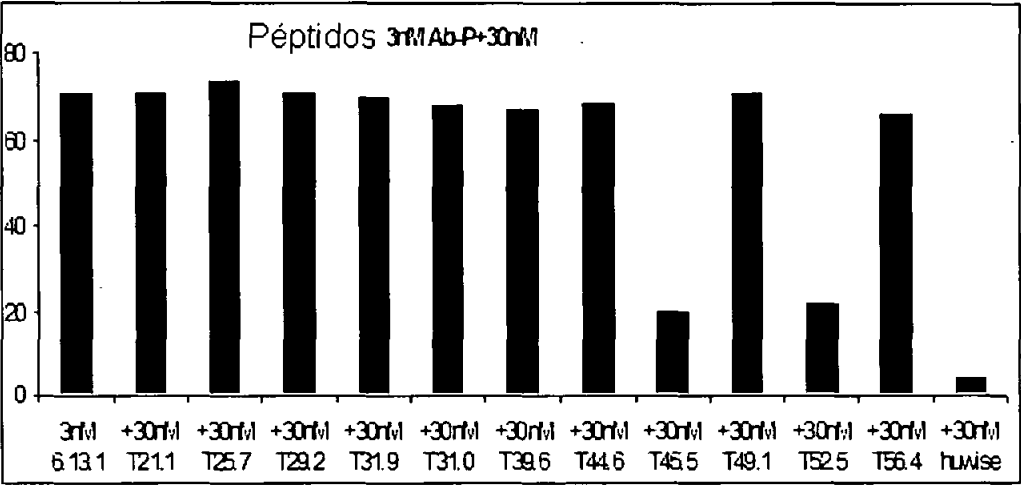


Figura 10

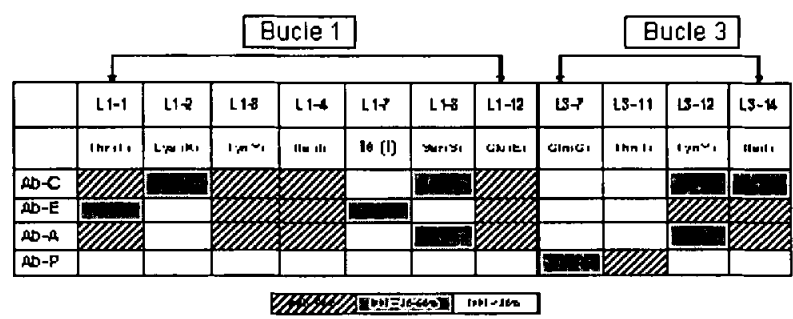


Figura 11

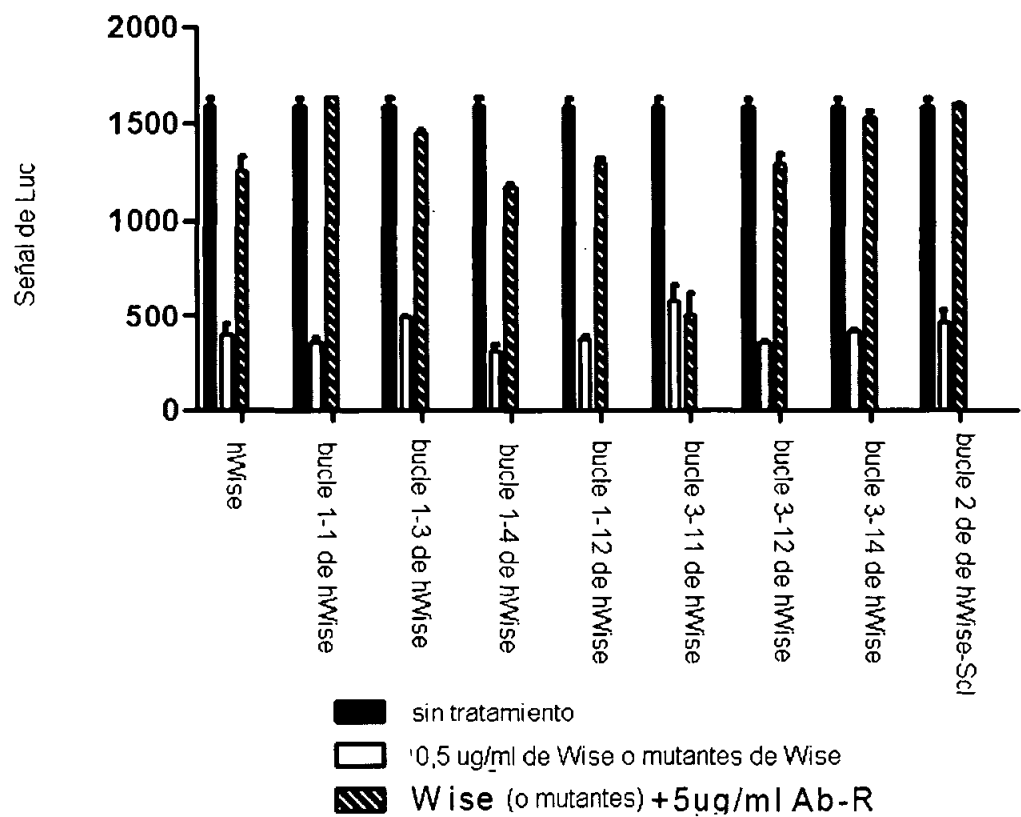


Figura 12

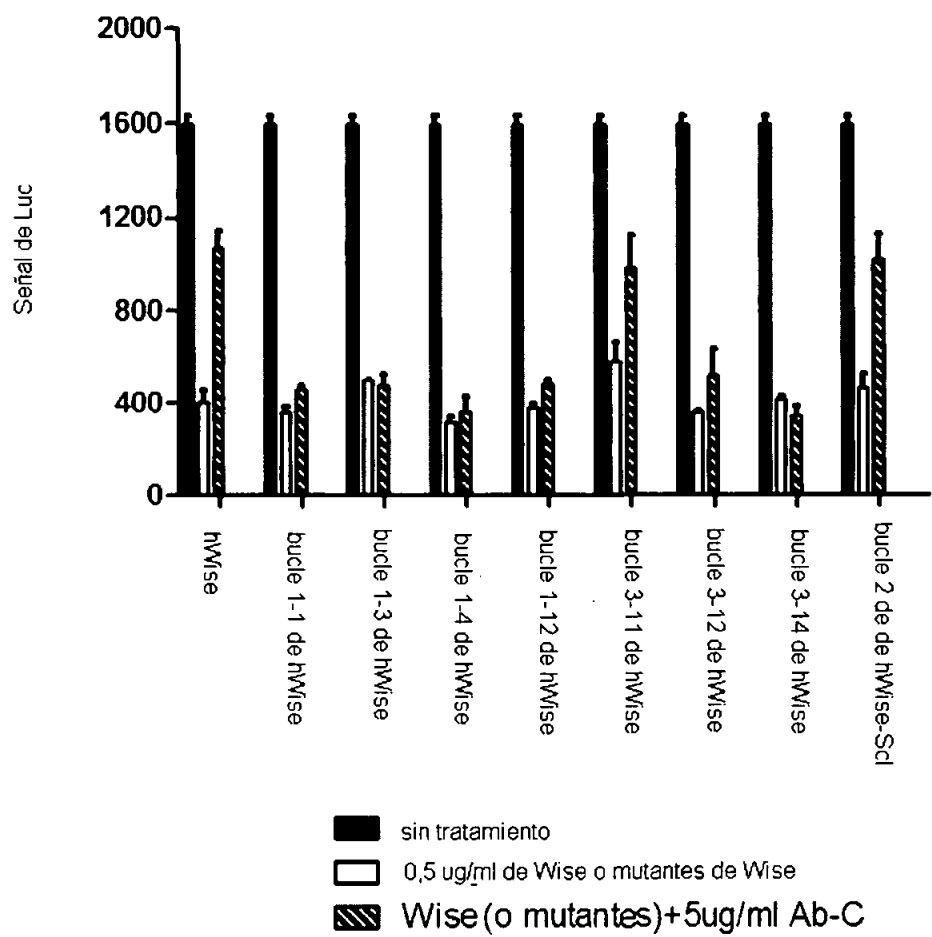


Figura 13

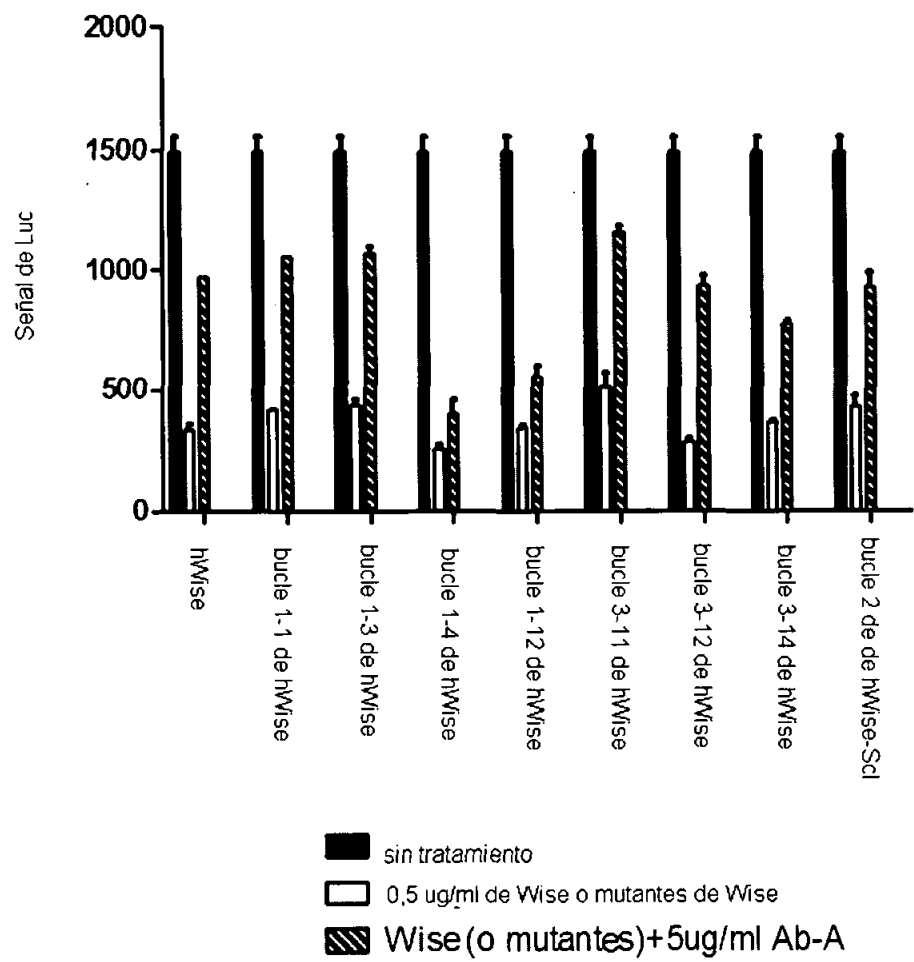


Figura 14

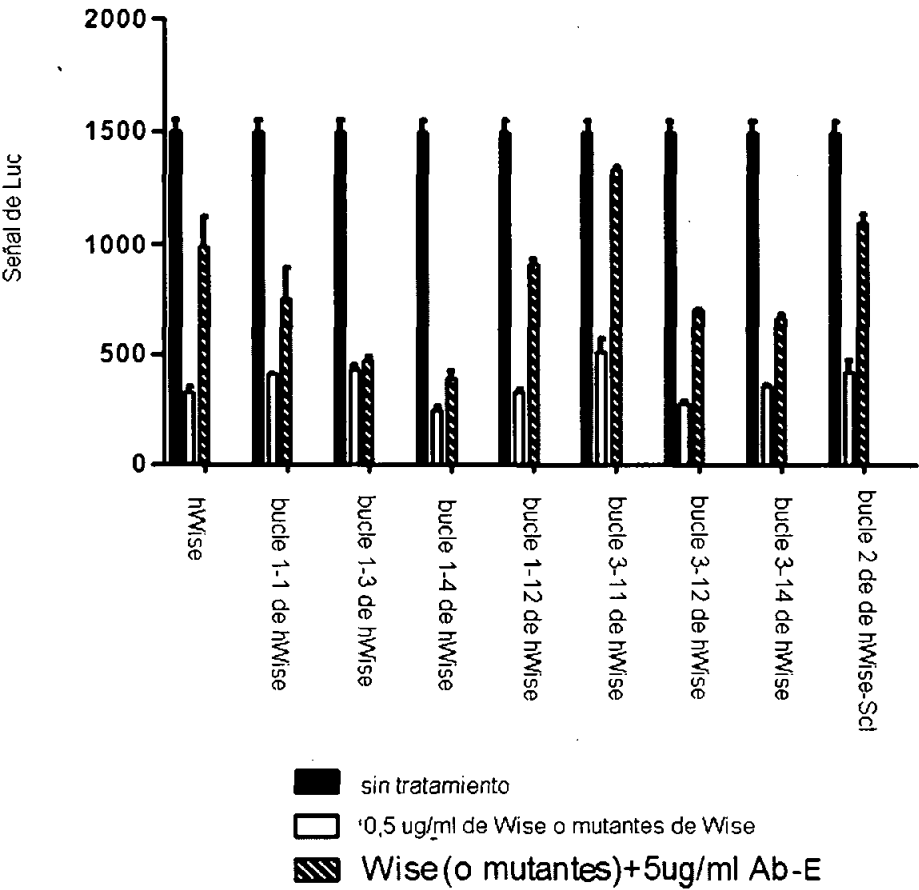


Figura 15

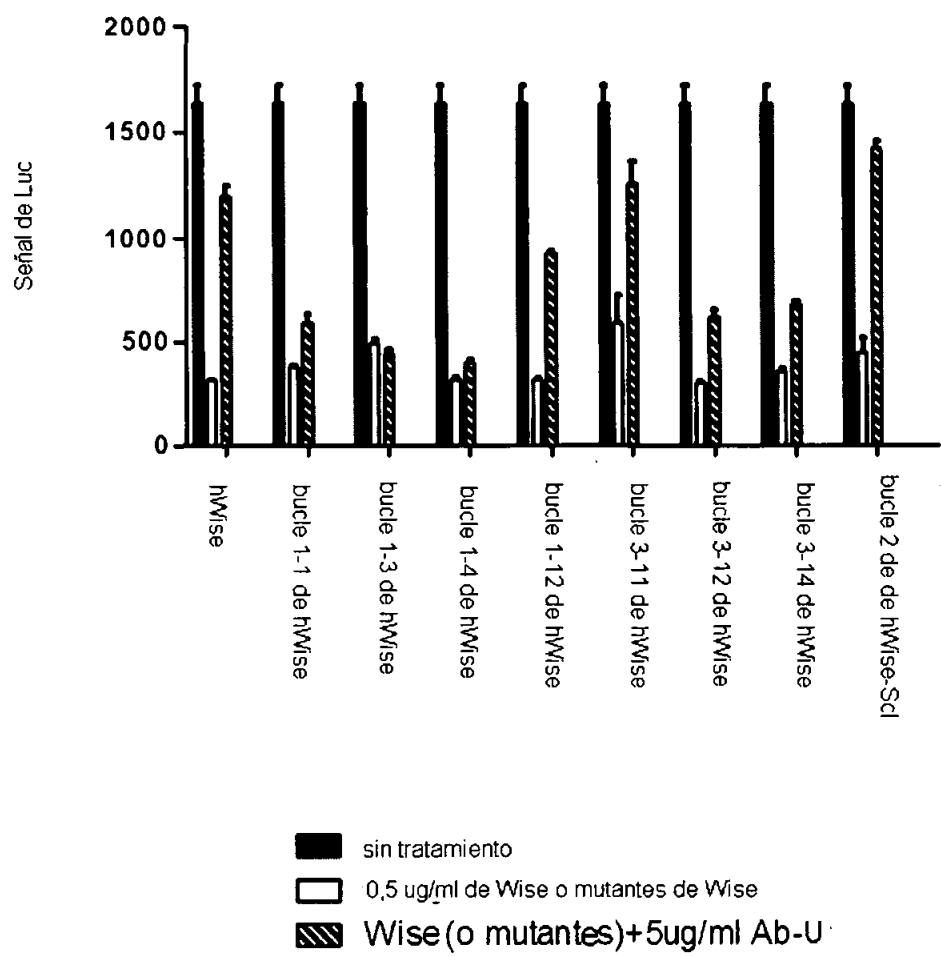


Figura 16

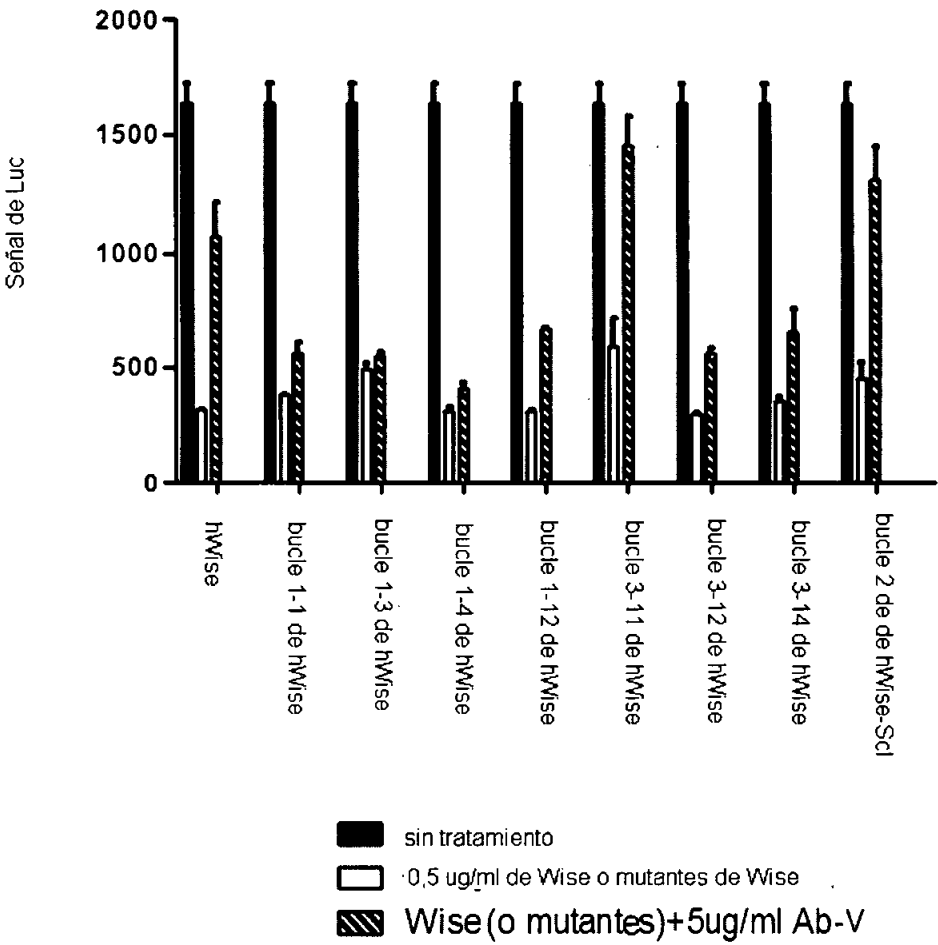


Figura 17

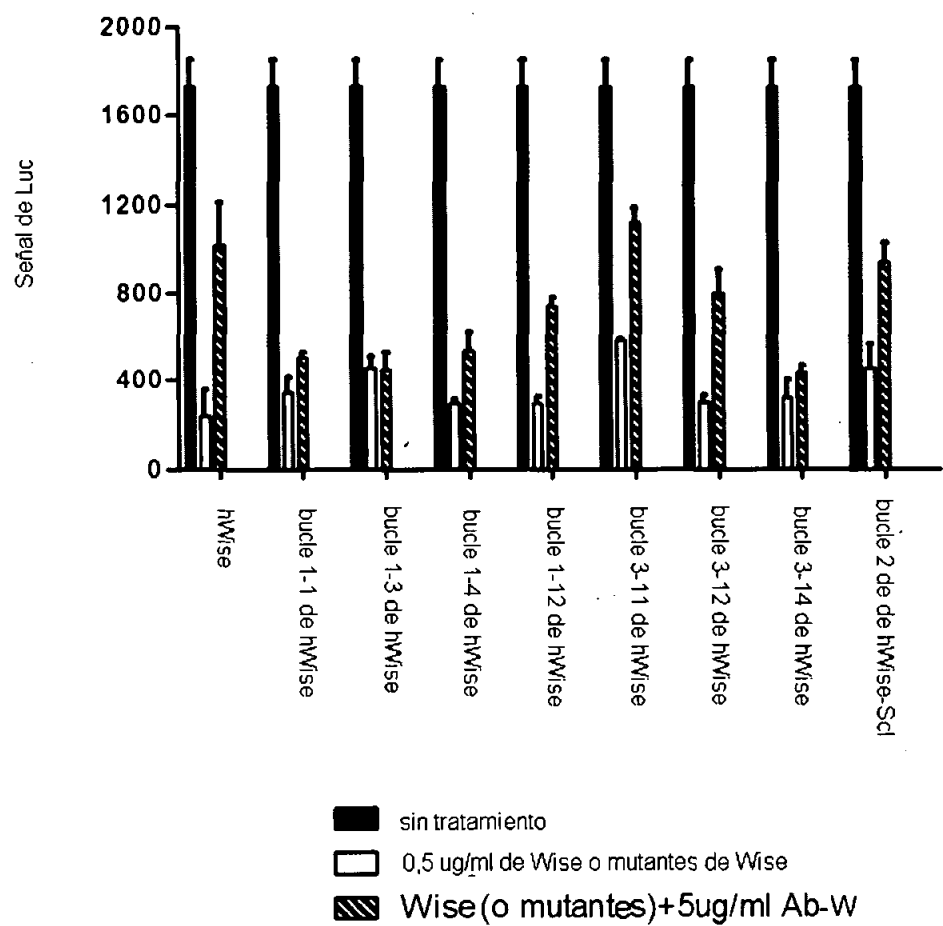


Figura 18

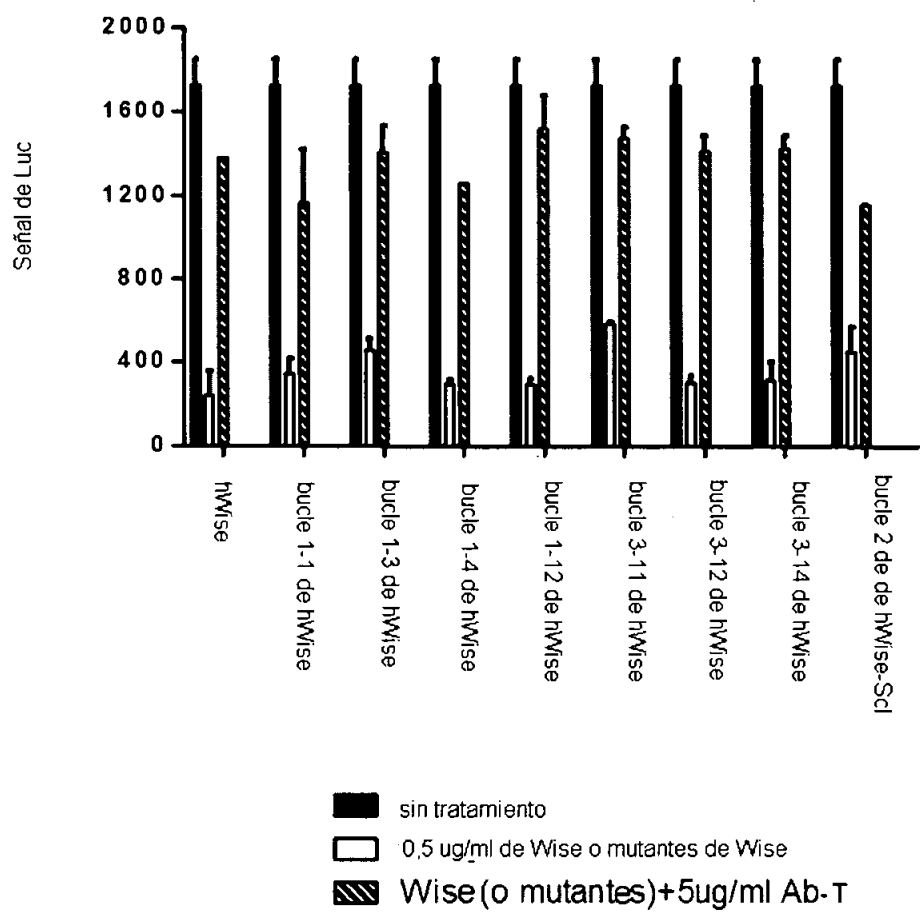


Figura 19

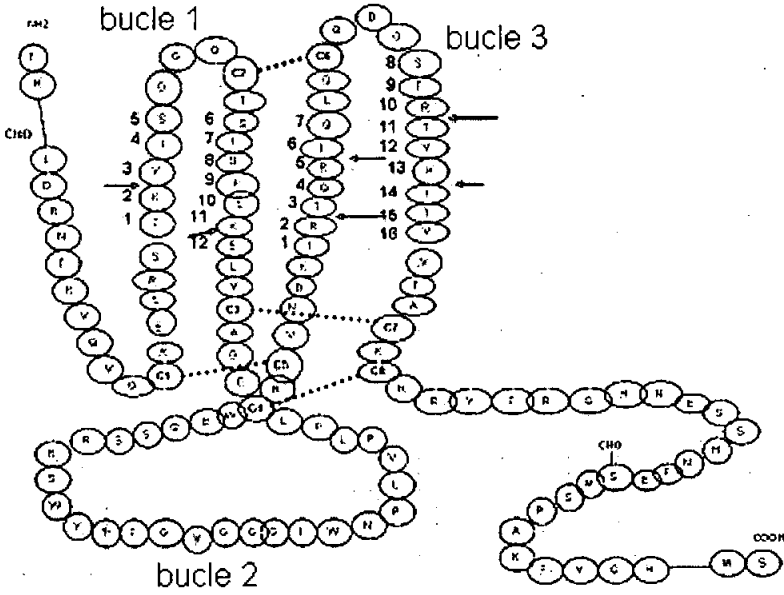


Figura 20

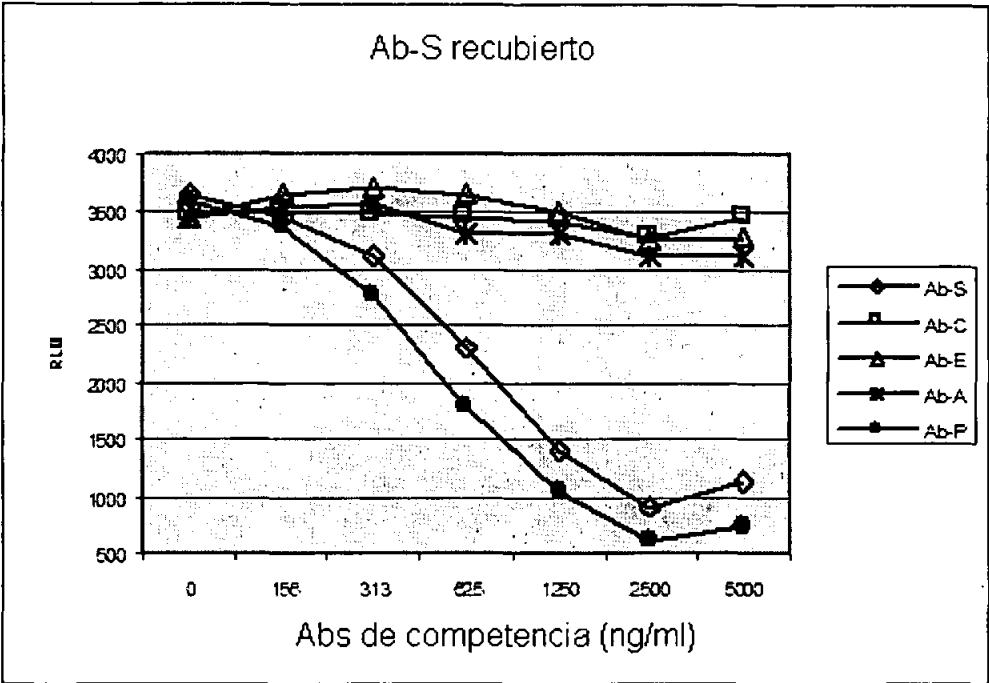


Figura 21

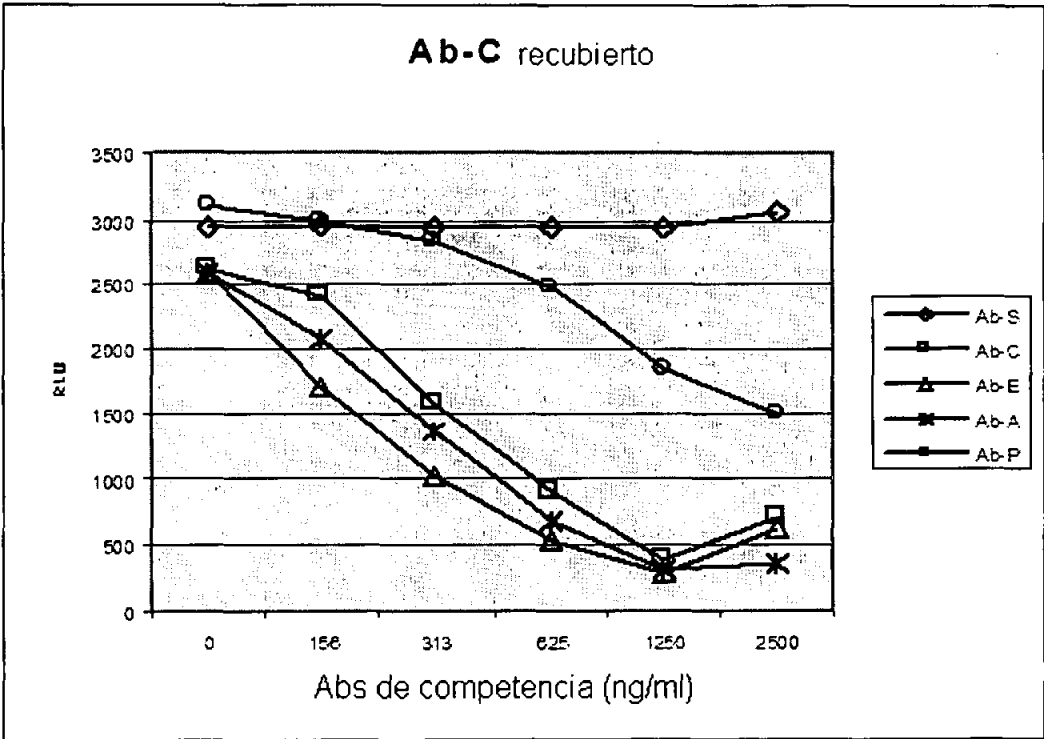


Figura 22

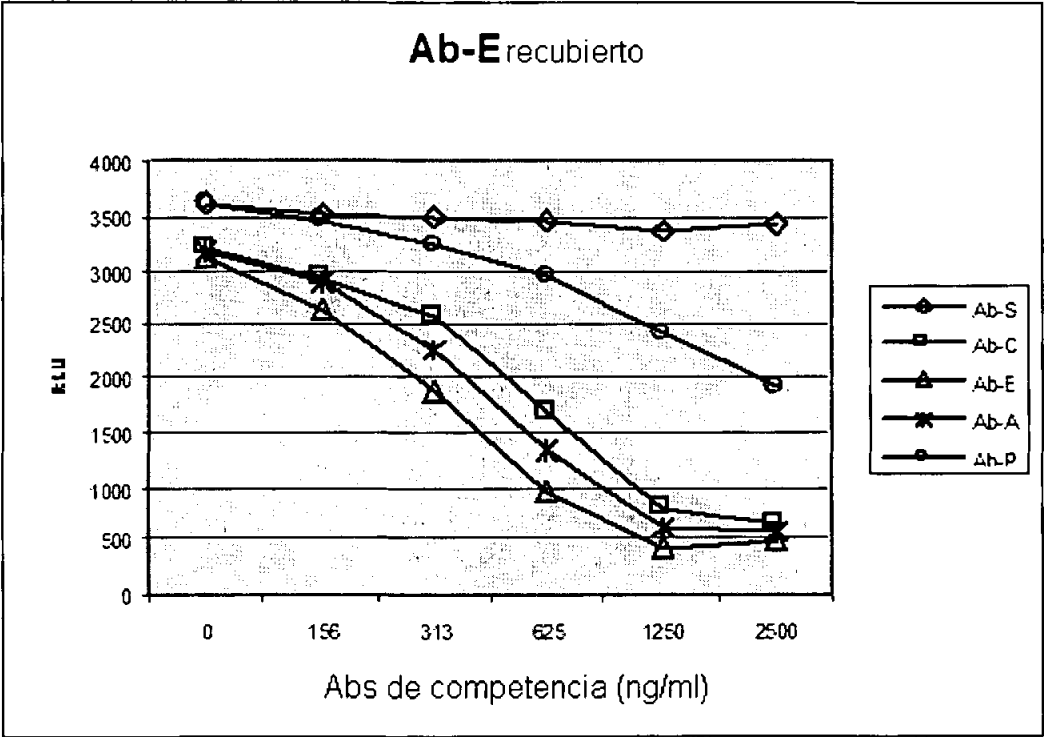


Figura 23

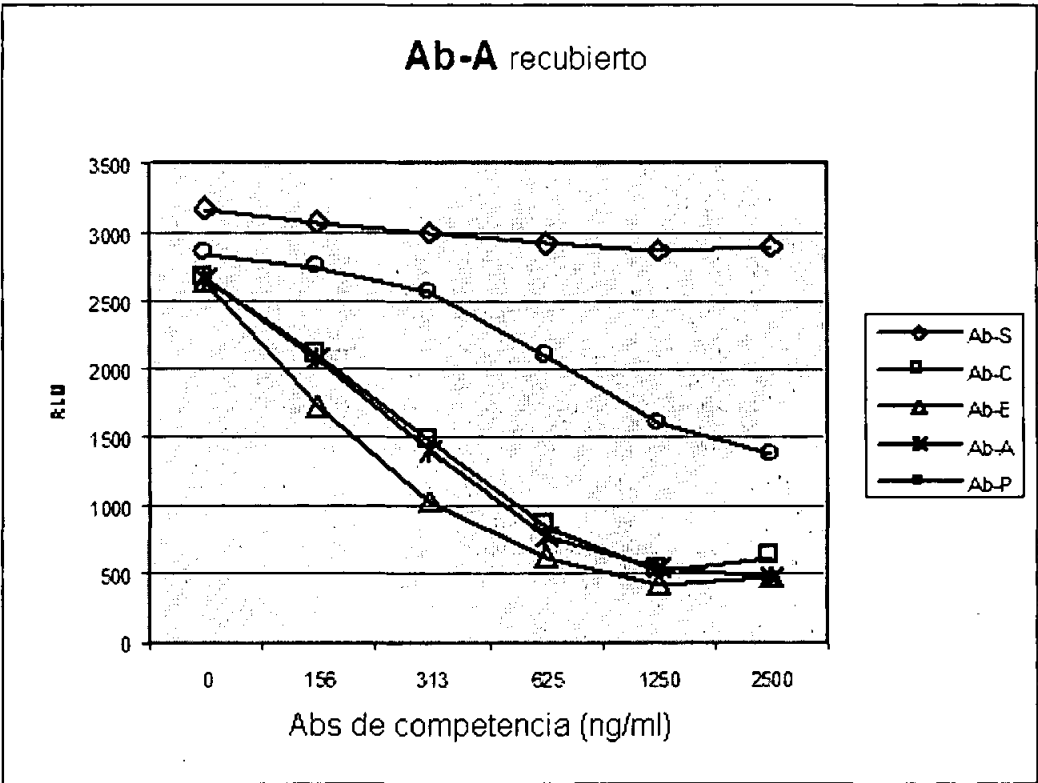


Figura 24

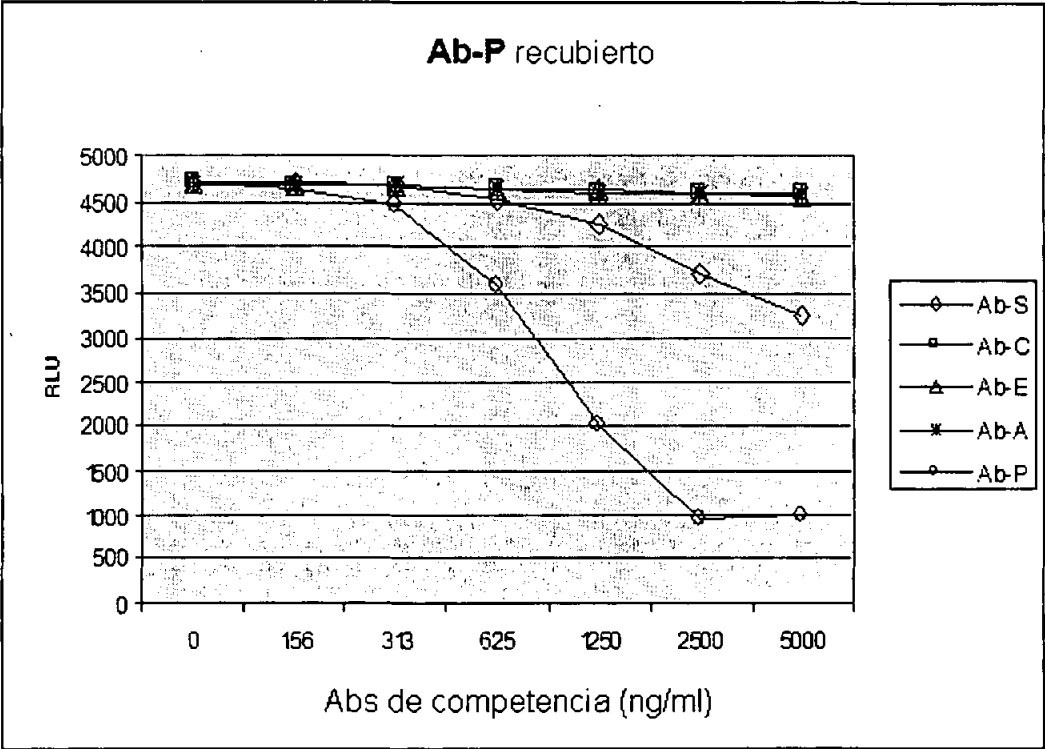
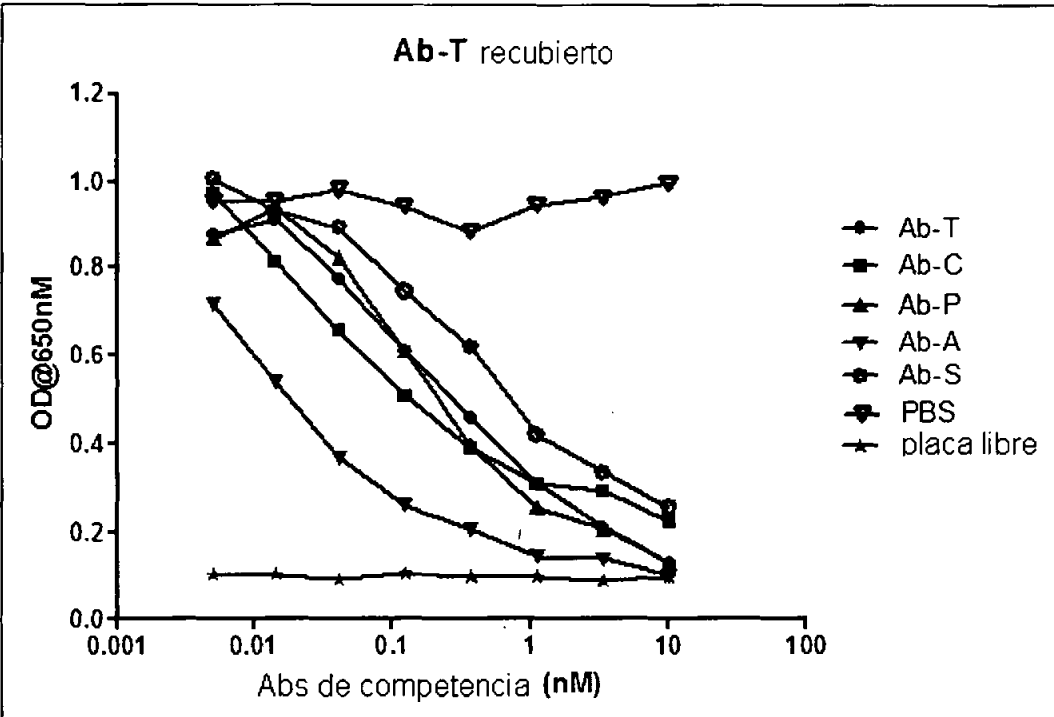


Figura 25



300

Figura 26

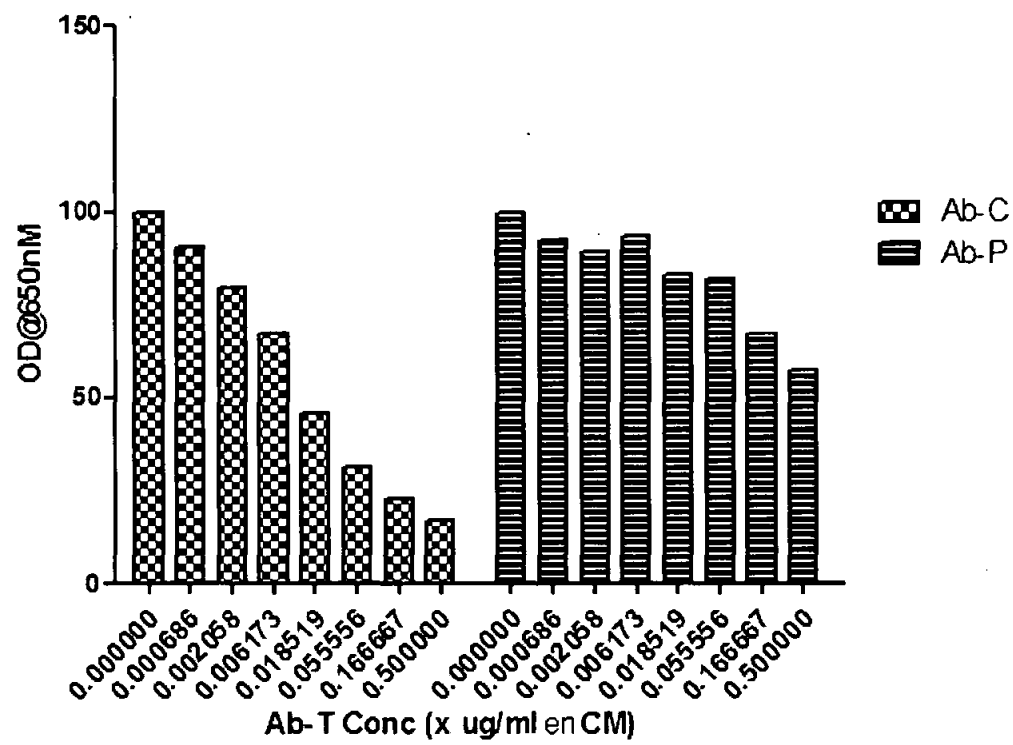


Figura 27

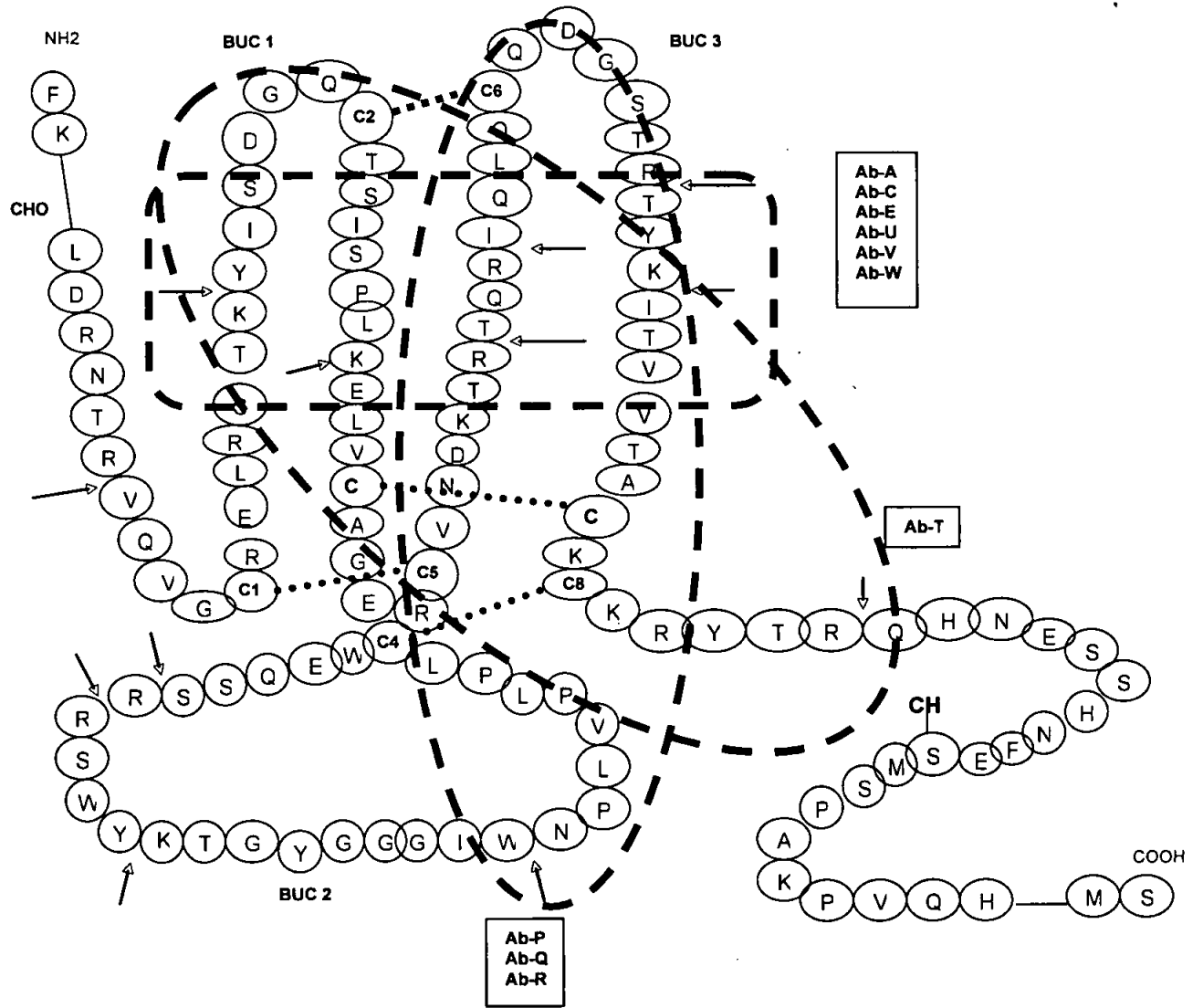


Figura 28

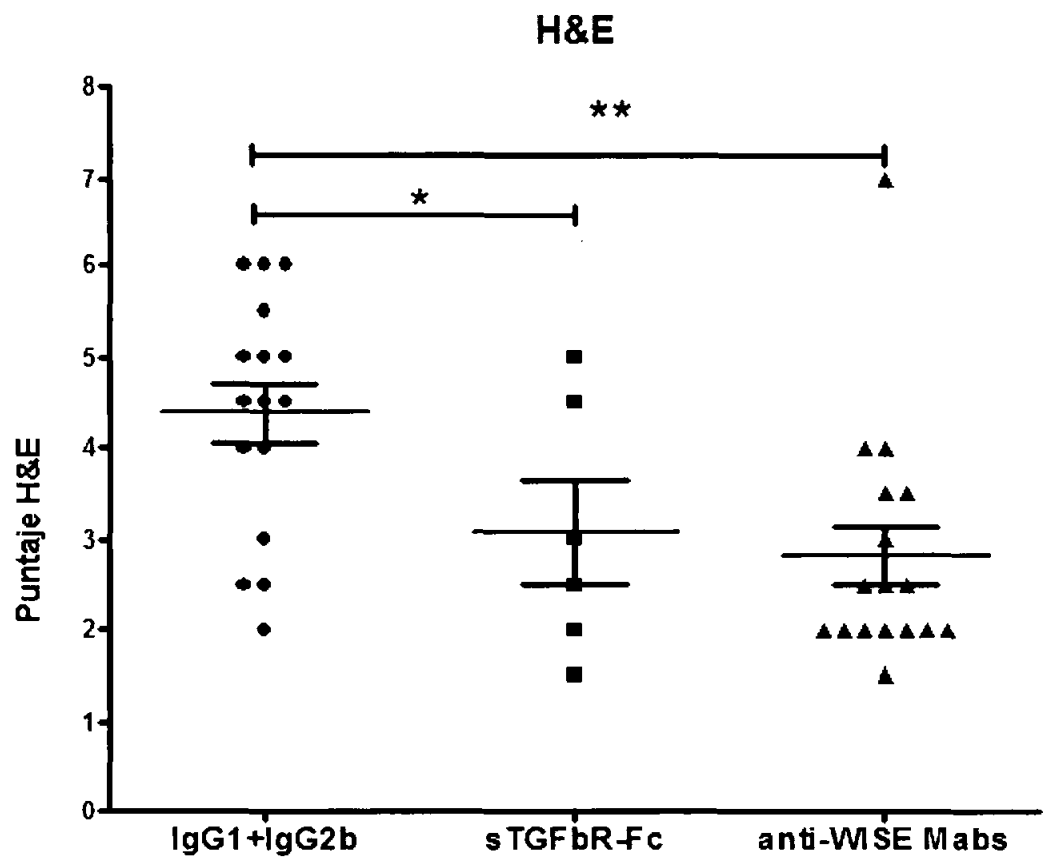


Figura 29

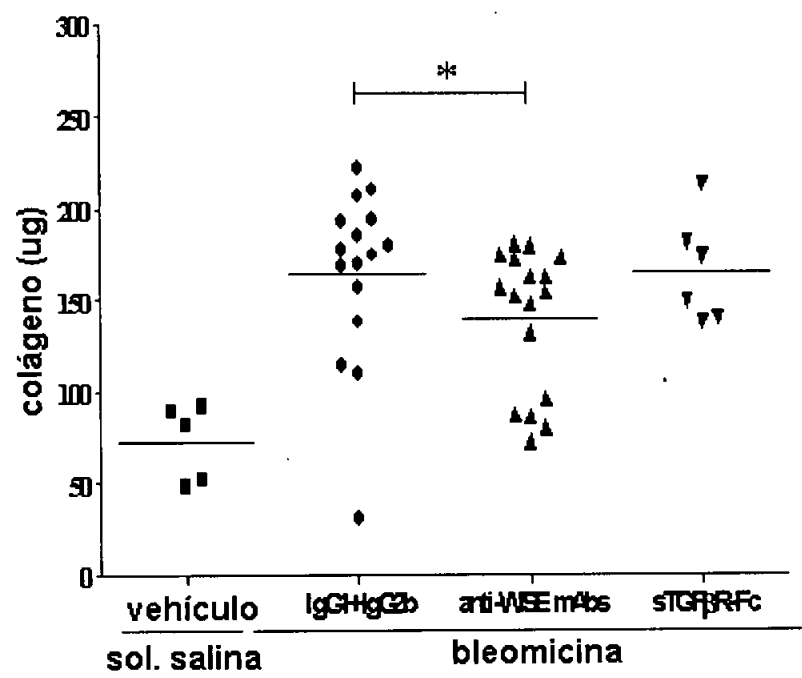


Figura 30

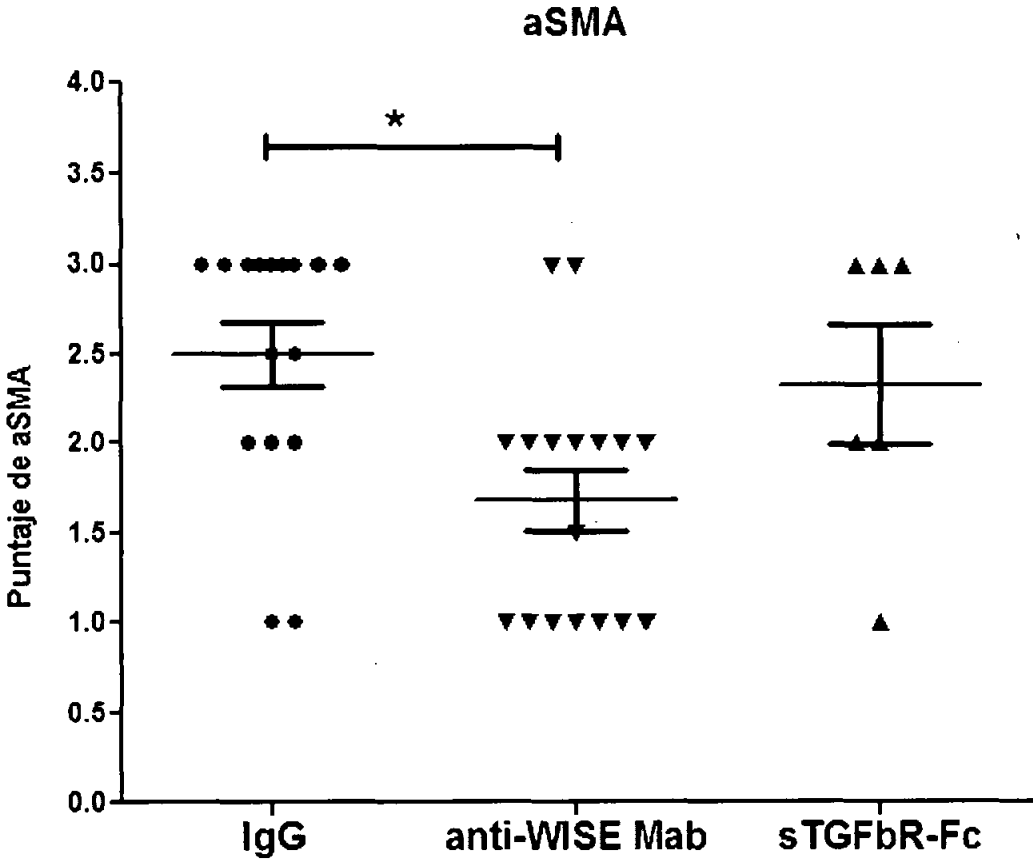


Figura 31

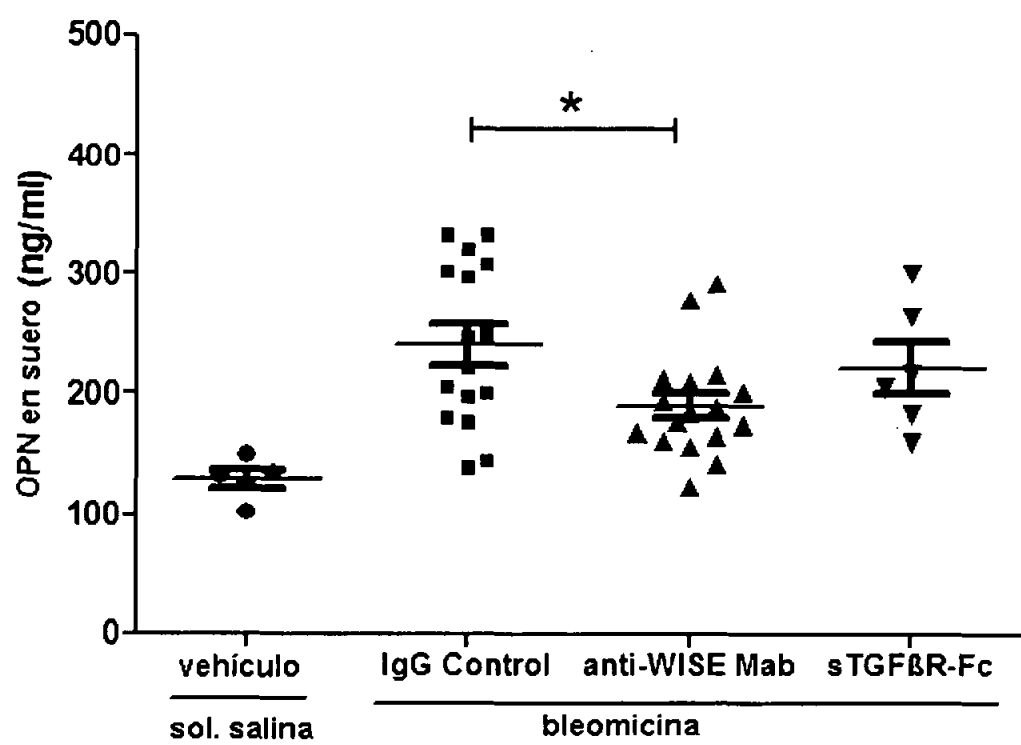


Figura 32

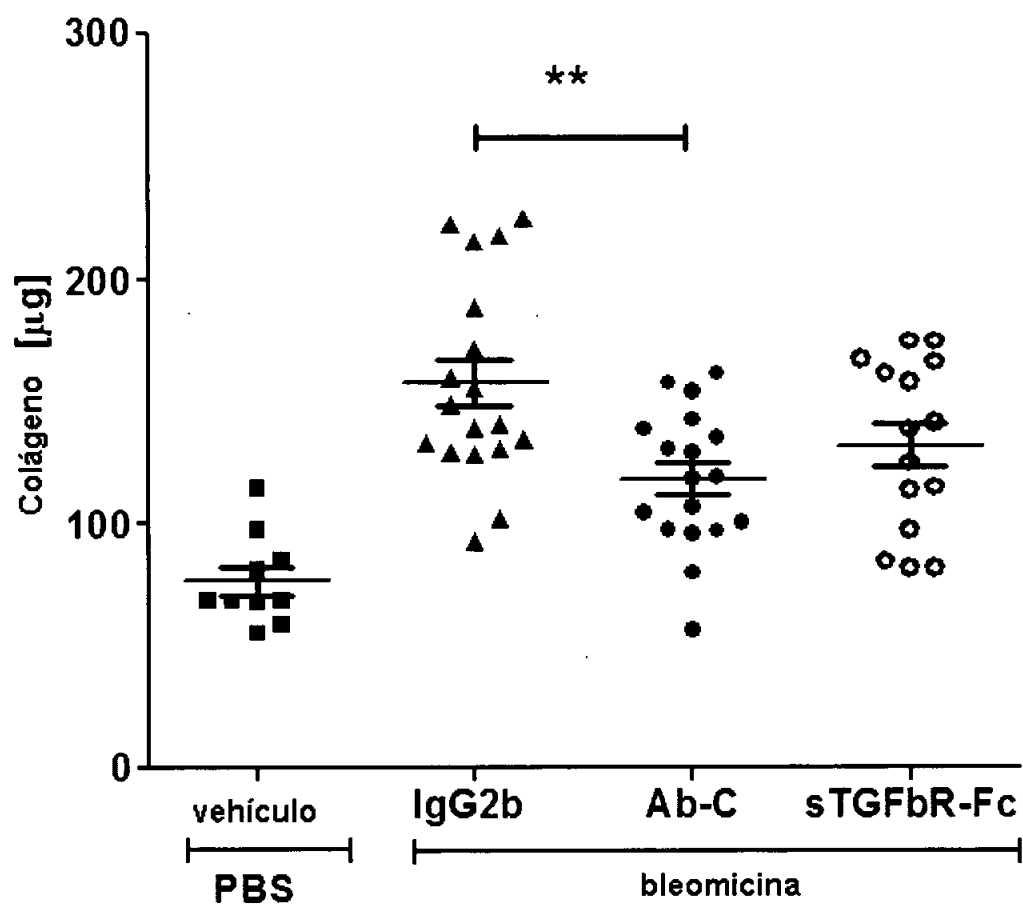


Figura 33

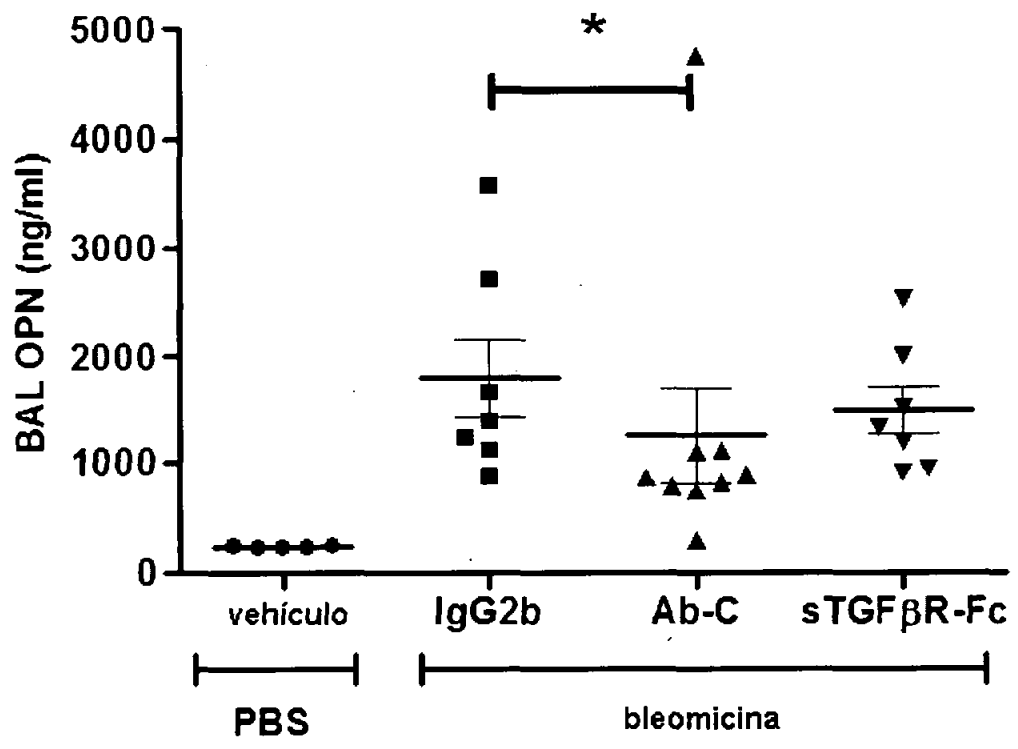


Figura 34

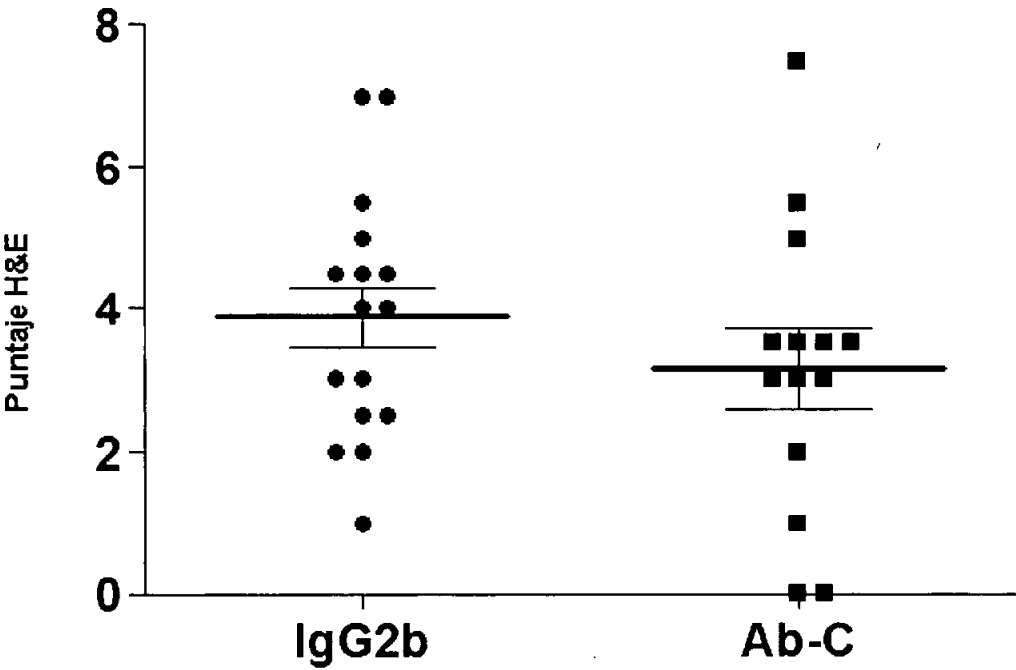


Figura 35

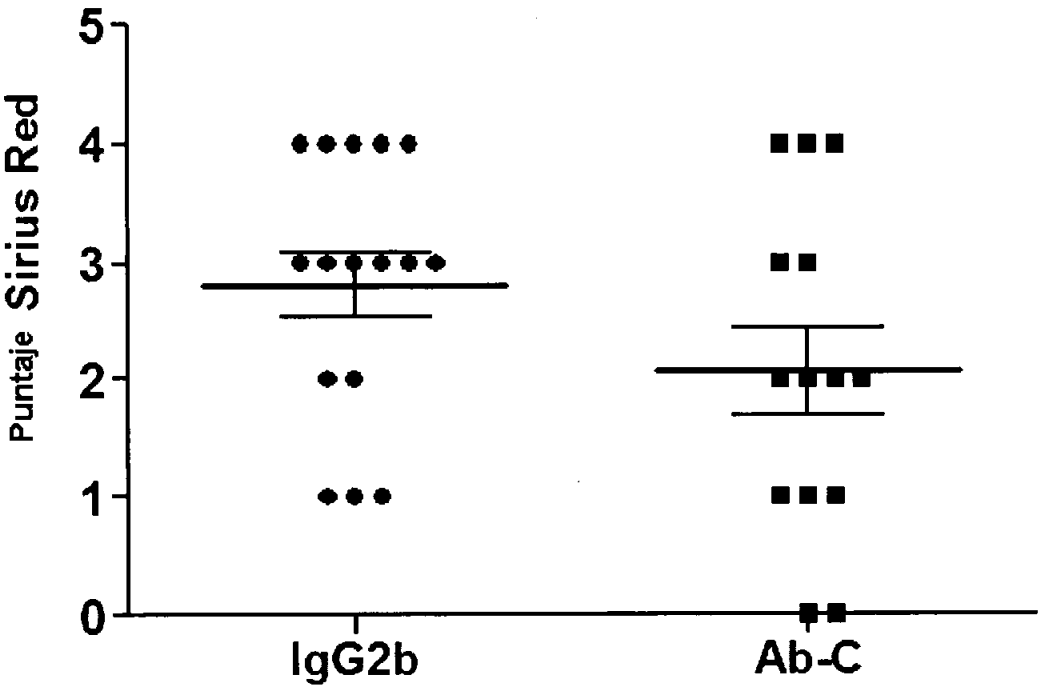


Figura 36

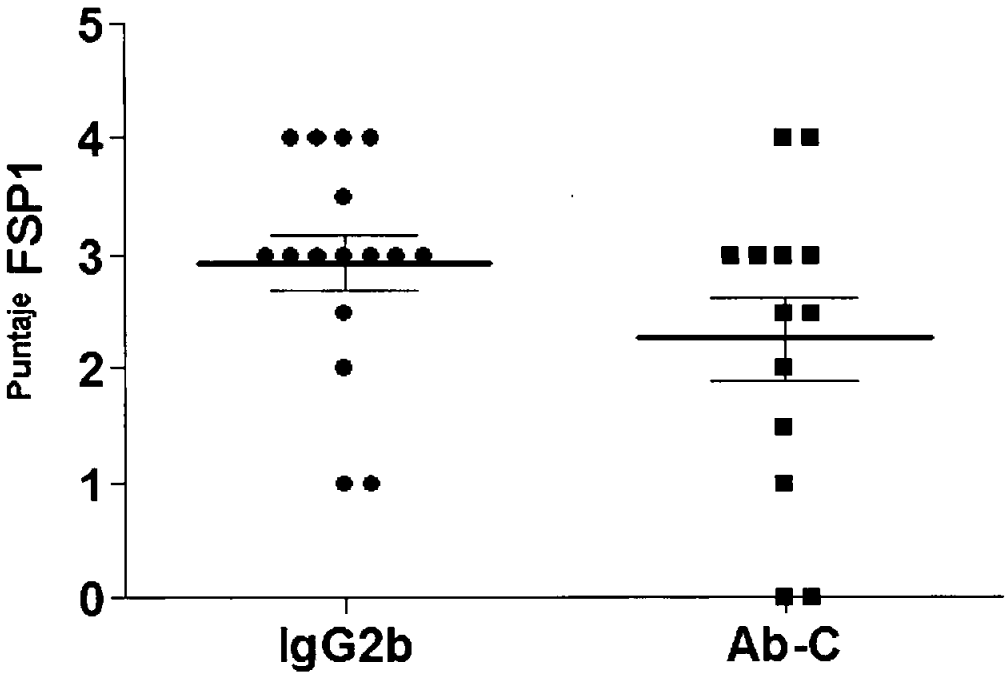


Figura 37

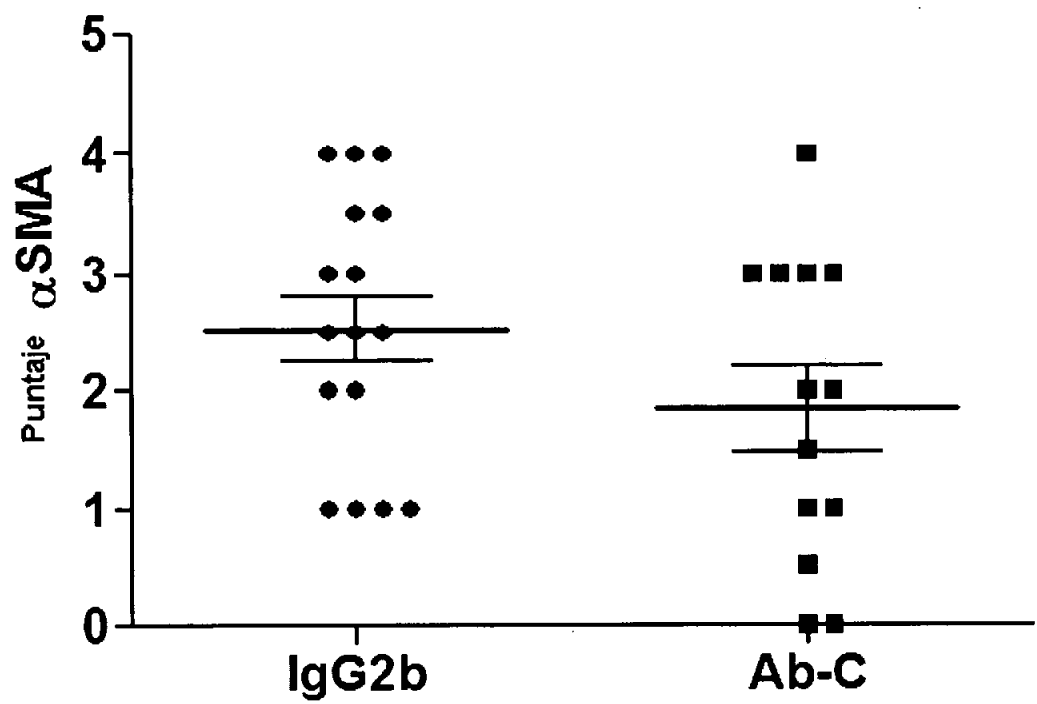


Figura 38

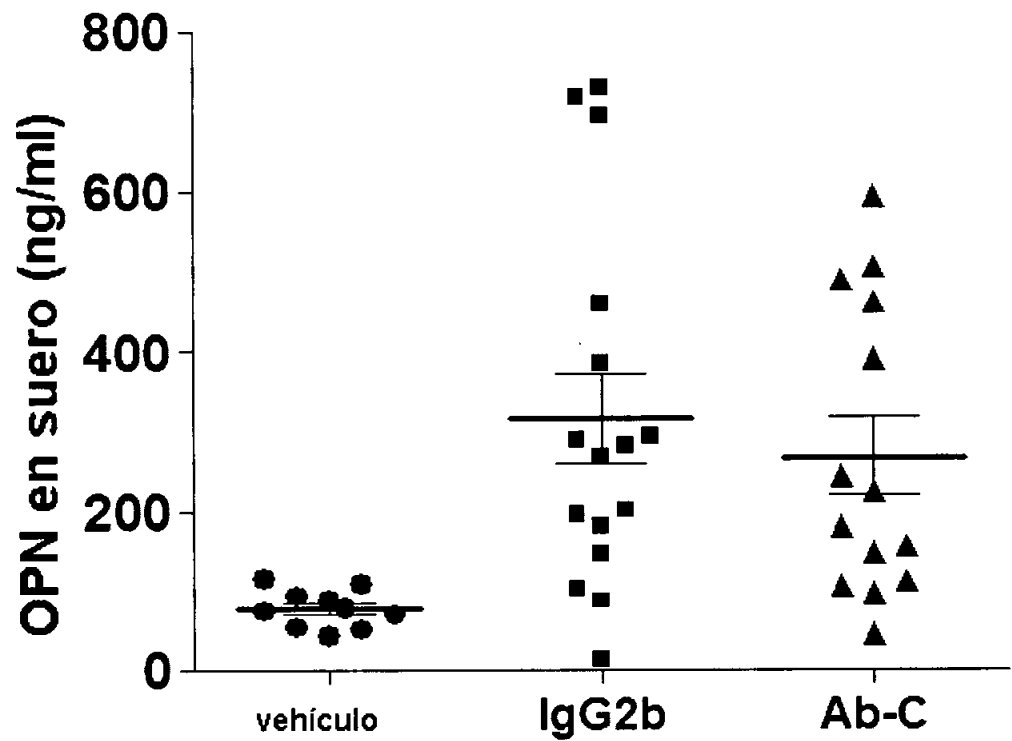
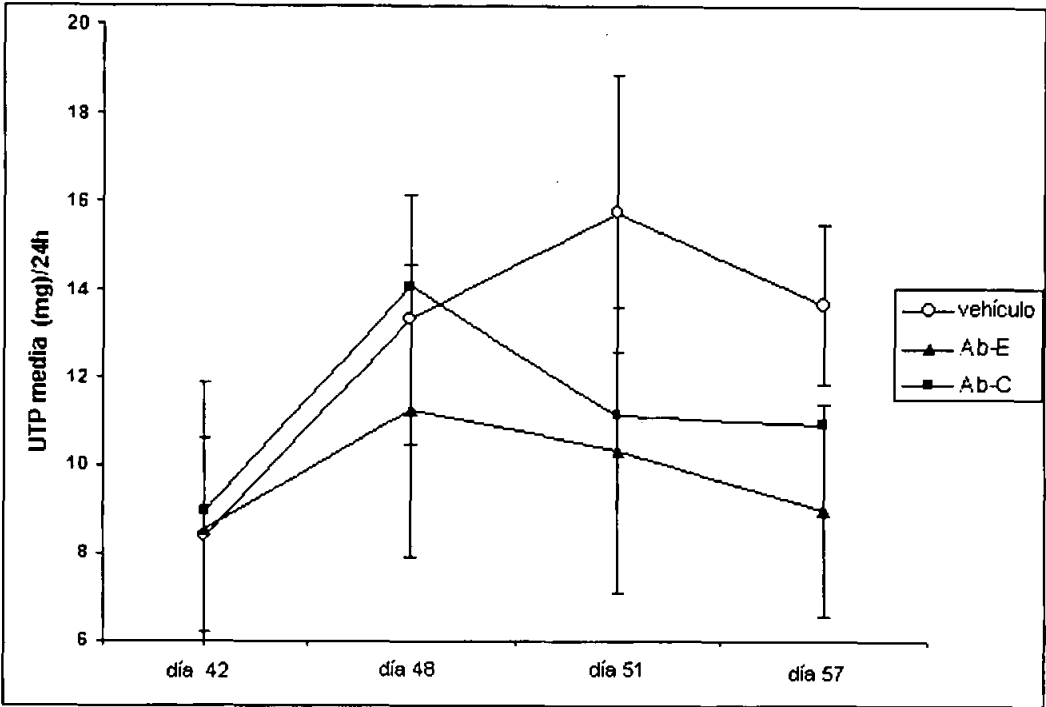


Figura 39



PCT/US2008/012987

A-1378-PCT

1/7

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	PCT/US 08/12987
0-2	International Filing Date	21 NOV 2008 (21.11.08)
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	PCT INTERNATIONAL APPLICATION RO/US
0-4	Form PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared Using	PCT-SAFE [EASY model] Version 3.51.029.204 MT/FOP 20080917/0.20.5.12
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
0-7	Applicant's or agent's file reference	A-1378-PCT
I	Title of Invention	WISE BINDING AGENTS AND EPITOPES
II	Applicant	
II-1	This person is	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	AMGEN INC.
II-5	Address	M/S 28-2-C One Amgen Center Drive Thousand Oaks, California 91320-1799 United States of America
II-6	State of nationality	US
II-7	State of residence	US
II-8	Telephone No.	805 447-3299
II-9	Facsimile No.	805 499-8011
III-1	Applicant and/or Inventor	
III-1-1	This person is	inventor only
III-1-4	Name (LAST, First)	QIAN, Xueming
III-1-5	Address	596 Myrtle Court Oak Park, California 91377 United States of America

315

PCT/US2008/012987

A-1378-PCT

2/7

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

III-2	Applicant and/or inventor	
III-2-1	This person is	inventor only
III-2-4	Name (LAST, First)	GRAHAM, Kevin
III-2-5	Address	1627 Charterwood Court Thousand Oaks, California 91362 United States of America
III-3	Applicant and/or inventor	
III-3-1	This person is	inventor only
III-3-4	Name (LAST, First)	SHIMAMOTO, Grant
III-3-5	Address	3483 Brokenhill Street Newbury Park, California 91320 United States of America
III-4	Applicant and/or inventor	
III-4-1	This person is	inventor only
III-4-4	Name (LAST, First)	TIPTON, Barbara S.
III-4-5	Address	2847 Capella Way Thousand Oaks, California 91362 United States of America
III-5	Applicant and/or inventor	
III-5-1	This person is	inventor only
III-5-4	Name (LAST, First)	TSAI, Mei-Mei
III-5-5	Address	87 East Gainsborough Road Thousand Oaks, California 91360 United States of America
III-6	Applicant and/or inventor	
III-6-1	This person is	inventor only
III-6-4	Name (LAST, First)	WINTERS, Aaron George
III-6-5	Address	2501 Pierpont Blvd. Ventura, California 93001 United States of America
III-7	Applicant and/or inventor	
III-7-1	This person is	inventor only
III-7-4	Name (LAST, First)	ZHANG, Li
III-7-5	Address	5243 Via Capote Thousand Oaks, California 91320 United States of America

316

A-1378-PCT

3/7

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence The person identified below is hereby/ has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV-1-1	Name (LAST, First)	MOHR, Randolph N.
IV-1-2	Address	AMGEN INC. M/S 28-2-C One Amgen Center Drive Thousand Oaks, California 91320-1799 United States of America
IV-1-3	Telephone No.	805 447-8949
IV-1-4	Facsimile No.	805 499-8011
IV-1-6	Agent's registration No.	45,590
V	DESIGNATIONS	
V-1	The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.	
VI-1	Priority claim of earlier national application	
VI-1-1	Filing date	21 November 2007 (21.11.2007)
VI-1-2	Number	61/004,037
VI-1-3	Country	US
VI-2	Priority document request The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s):	VI-1
VI-3	Incorporation by reference : where an element of the international application referred to in Article 11(1)(iii)(d) or (e) or a part of the description, claims or drawings referred to in Rule 20.5(a) is not otherwise contained in this international application but is completely contained in an earlier application whose priority is claimed on the date on which one or more elements referred to in Article 11(1)(iii) were first received by the receiving Office, that element or part is, subject to confirmation under Rule 20.6, incorporated by reference in this international application for the purposes of Rule 20.6.	

317

A-1378-PCT

4/7

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

VII-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)	
VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	1	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	

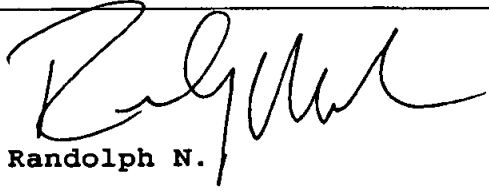
VIII-2-1	Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	in relation to this international application AMGEN INC. is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1(i) v)		an assignment from QIAN, Xueming to AMGEN INC., dated 19 November 2008 (19.11.2008)
VIII-2-1(i) v)		an assignment from GRAHAM, Kevin to AMGEN INC., dated 19 November 2008 (19.11.2008)
VIII-2-1(i) v)		an assignment from SHIMAMOTO, Grant to AMGEN INC., dated 20 November 2008 (20.11.2008)
VIII-2-1(i) v)		an assignment from TIPTON, Barbara S. to AMGEN INC., dated 19 November 2008 (19.11.2008)
VIII-2-1(i) v)		an assignment from TSAI, Mei-Mei to AMGEN INC., dated 19 November 2008 (19.11.2008)
VIII-2-1(i) v)		an assignment from WINTERS, Aaron George to AMGEN INC., dated 19 November 2008 (19.11.2008)
VIII-2-1(i) v)		an assignment from ZHANG, Li to AMGEN INC., dated 19 November 2008 (19.11.2008)

A-1378-PCT

6/7

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	7	✓
IX-2	Description (excluding sequence listing part)	79	-
IX-3	Claims	9	-
IX-4	Abstract	1	✓
IX-5	Drawings	40	-
IX-7a	Sub-total number of sheets	136	
IX-6a	Sequence listing part of description	152	-
IX-7	TOTAL	288	
	Accompanying Items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-11	Copy of general power of attorney	✓	-
IX-16(A)	Sequence listing in electronic form		
IX-16(A) - (ii)	additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter	-	1 Diskette
IX-18	PCT-SAFE physical media	-	✓
IX-19	other	PCT Transmittal Sheet	
IX-19	other	Return Postcard	
IX-20	Figure of the drawings which should accompany the abstract	27	
IX-21	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative	 MOHR, Randolph N.	
X-1-1	Name (LAST, First)		
X-1-2	Name of signatory		
X-1-3	Capacity		

PCT/US2008/012987

A-1378-PCT

7/7

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

21-11-2008

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	JAP04Rec'd PCT 21 NOV 2008
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/EP
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

321

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
4 June 2009 (04.06.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/070243 A2

(51) International Patent Classification:
C07K 16/18 (2006.01) A61K 39/395 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2008/012987

(22) International Filing Date:
21 November 2008 (21.11.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/004,037 21 November 2007 (21.11.2007) US

(71) Applicant (for all designated States except US): AMGEN INC. [US/US]; M/S 28-2-c, One Amgen Center Drive, Thousand Oaks, California 91320-1799 (US).

(72) Inventors: QIAN, Xueming; 596 Myrtle Court, Oak Park, California 91377 (US). GRAHAM, Kevin; 1627

Charterwood Court, Thousand Oaks, California 91362 (US). SHIMAMOTO, Grant; 3483 Brokenhill Street, Newbury Park, California 91320 (US). TIPTON, Barbara S.; 2847 Capella Way, Thousand Oaks, California 91362 (US). TSAI, Mei-Mei; 87 East Gainsborough Road, Thousand Oaks, California 91360 (US). WINTERS, Aaron George; 2501 Pierpont Blvd., Ventura, California 93001 (US). ZHANG, Li; 5243 Via Capote, Thousand Oaks, California 91320 (US).

(74) Agent: MOHR, Randolph N.; Amgen Inc., M/S 28-2-C, One Amgen Center Drive, Thousand Oaks, California 91320-1799 (US).

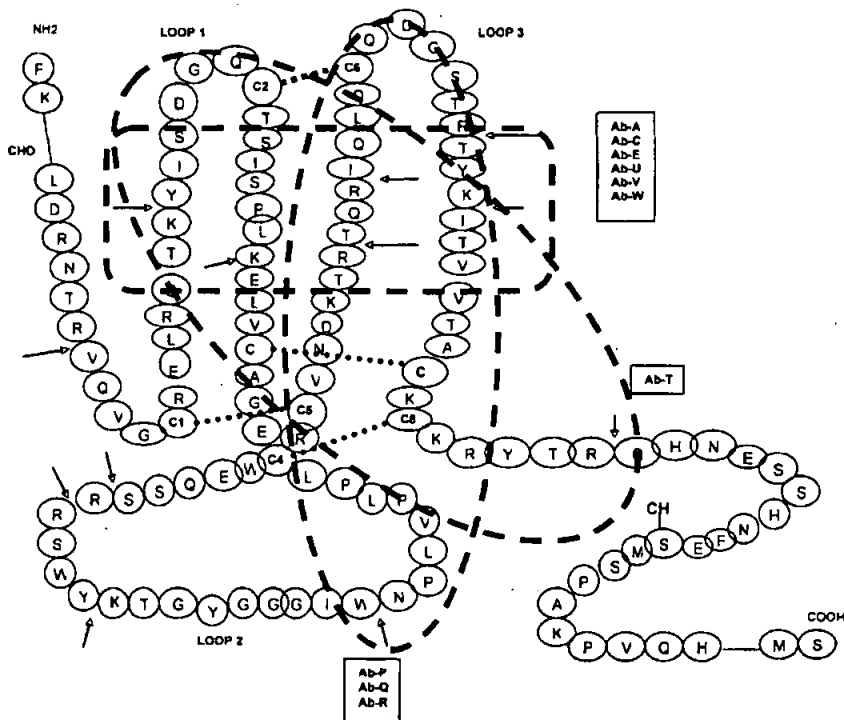
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT,

[Continued on next page]

(54) Title: WISE BINDING AGENTS AND EPITOPES

(57) Abstract: The present invention relates to binding agents for WISE, and includes for their manufacture and use.

Figure 27



322



RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

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

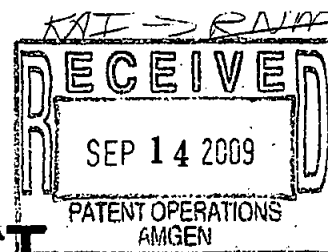
Declaration under Rule 4.17:

— *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))*

Published:

— *without international search report and to be republished upon receipt of that report*
 — *with sequence listing part of description published separately in electronic form and available upon request from the International Bureau*

PATENT COOPERATION TREATY



From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To: AMGEN INC. Attn. Mohr, Randolph N. M/S 28-2-C One Amgen Center Drive Thousand Oaks, CA 91320-1799 ETATS-UNIS D'AMERIQUE		DOCKETED <i>- Art. 19 Amendments</i> <i>credited based on ISR mail</i> <i>Due 11/11/09</i> <i>- Art. 34 Amendments</i> <i>(credited based on ISR mail)</i> <i>Due 12/11/09</i>	NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION <i>Docketed in A-1378-US-NP:</i> <i>- IDS (PTA) Due 10/14/09</i> <i>- Supp IDS Due 12/11/09</i> <i>(PCT Rule 44.1)</i>
Date of mailing (day/month/year) 11/09/2009		REMOVED FROM DOCKET <i>IDS 7/15/09</i>	
Applicant's or agent's file reference A-1378-PCT		FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below	
International application No. PCT/US2008/012987 ✓		International filing date (day/month/year) 21/11/2008 ✓	
Applicant AMGEN INC. ✓			

1. ☒ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the International Search Report.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: (41-22) 338.82.70

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no International search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.
3. ☐ **With regard to the protest** against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:
- ☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.
- ☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Reminders

Shortly after the expiration of **18 months** from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

Within **19 months** from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until **30 months** from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, **within 20 months** from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of **30 months** (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

Name and mailing address of the International Searching Authority  European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Stefanie Büchler
--	--

NOTES TO FORM PCT/ISA/220

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under Article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the *PCT Applicant's Guide*, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions, respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report and the written opinion of the International Searching Authority, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, Annexes B1 and B2).

The attention of the applicant is drawn to the fact that amendments to the claims under Article 19 are not allowed where the International Searching Authority has declared, under Article 17(2), that no international search report would be established (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, paragraph 296).

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

How?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

NOTES TO FORM PCT/ISA/220 (continued)

The letter must indicate the differences between the claims as filed and the claims as amended. It must, in particular, indicate, in connection with each claim appearing in the international application (it being understood that identical indications concerning several claims may be grouped), whether

- (i) the claim is unchanged;
- (ii) the claim is cancelled;
- (iii) the claim is new;
- (iv) the claim replaces one or more claims as filed;
- (v) the claim is the result of the division of a claim as filed.

The following examples illustrate the manner in which amendments must be explained in the accompanying letter:

1. [Where originally there were 48 claims and after amendment of some claims there are 51]:
"Claims 1 to 29, 31, 32, 34, 35, 37 to 48 replaced by amended claims bearing the same numbers; claims 30, 33 and 36 unchanged; new claims 49 to 51 added."
2. [Where originally there were 15 claims and after amendment of all claims there are 11]:
"Claims 1 to 15 replaced by amended claims 1 to 11."
3. [Where originally there were 14 claims and the amendments consist in cancelling some claims and in adding new claims]:
"Claims 1 to 6 and 14 unchanged; claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added." or
"Claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added; all other claims unchanged."
4. [Where various kinds of amendments are made]:
"Claims 1-10 unchanged; claims 11 to 13, 18 and 19 cancelled; claims 14, 15 and 16 replaced by amended claim 14; claim 17 subdivided into amended claims 15, 16 and 17; new claims 20 and 21 added."

"Statement under article 19(1)" (Rule 46.4)

The amendments may be accompanied by a statement explaining the amendments and indicating any impact that such amendments might have on the description and the drawings (which cannot be amended under Article 19(1)).

The statement will be published with the international application and the amended claims.

It must be in the language in which the international application is to be published.

It must be brief, not exceeding 500 words if in English or if translated into English.

It should not be confused with and does not replace the letter indicating the differences between the claims as filed and as amended. It must be filed on a separate sheet and must be identified as such by a heading, preferably by using the words "Statement under Article 19(1)."

It may not contain any disparaging comments on the international search report or the relevance of citations contained in that report. Reference to citations, relevant to a given claim, contained in the international search report may be made only in connection with an amendment of that claim.

Consequence if a demand for international preliminary examination has already been filed

If, at the time of filing any amendments and any accompanying statement, under Article 19, a demand for international preliminary examination has already been submitted, the applicant must preferably, at the time of filing the amendments (and any statement) with the International Bureau, also file with the International Preliminary Examining Authority a copy of such amendments (and of any statement) and, where required, a translation of such amendments for the procedure before that Authority (see Rules 55.3(a) and 62.2, first sentence). For further information, see the Notes to the demand form (PCT/IPEA/401).

If a demand for international preliminary examination is made, the written opinion of the International Searching Authority will, except in certain cases where the International Preliminary Examining Authority did not act as International Searching Authority and where it has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b), be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority. If a demand is made, the applicant may submit to the International Preliminary Examining Authority a reply to the written opinion together, where appropriate, with amendments before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later (Rule 43bis.1(c)).

Consequence with regard to translation of the international application for entry into the national phase

The applicant's attention is drawn to the fact that, upon entry into the national phase, a translation of the claims as amended under Article 19 may have to be furnished to the designated/elected Offices, instead of, or in addition to, the translation of the claims as filed.

For further details on the requirements of each designated/elected Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference A-1378-PCT	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2008/012987	International filing date (day/month/year) 21/11/2008	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 21/11/2007
Applicant AMGEN INC.		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 9 sheets.

☐ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of:

☒

the international application in the language in which it was filed

☐

a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐

This international search report has been established taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☒

With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐

Certain claims were found unsearchable (See Box No. II)

3. ☒

Unity of invention is lacking (see Box No. III)

4. With regard to the title,

☐

the text is approved as submitted by the applicant

☒

the text has been established by this Authority to read as follows:

WISE BINDING ANTIBODIES AND EPITOPES

5. With regard to the abstract,

☐

the text is approved as submitted by the applicant

☒

the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the drawings,

a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. 27

☒

as suggested by the applicant

☐

as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure

☐

as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention

b. ☐

none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2008/012987

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.b of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, the international search was carried out on the basis of:
 - a. type of material
 - ☒ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material
 - ☒ on paper
 - ☒ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing
 - ☒ contained in the international application as filed
 - ☒ filed together with the international application in electronic form
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purpose of search
2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

international application No.

PCT/US2008/012987

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

The present invention relates to binding agents for WISE such as antibodies, and includes for their manufacture and use.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

national application No
PCT/US2008/012987

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07K16/18 A61K39/395

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BIOSIS, EMBASE, Sequence Search

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE Geneseq [Online] 19 July 2002 (2002-07-19), "Human angiogenesis related protein PR0532 SEQ ID NO: 70." XP002524001 retrieved from EBI accession no. GSP:ABB95457 Database accession no. ABB95457 abstract	1,2.
X	-& WO 02/08284 A2 (GENENTECH INC [US]; BAKER KEVIN P [US]; FERRARA NAPOLEONE [US]; GERBER) 31 January 2002 (2002-01-31) claims 20,30,31,33; sequence 70 ----- -/--	1,2.

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 May 2009

Date of mailing of the international search report

11/09/2009

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Weikl, Martina

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2008/012987

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	YANAGITA M ET AL: "Uterine sensitization associated gene-1 (USAG-1), a novel BMP antagonist expressed in the kidney, accelerates tubular injury" JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION, AMERICAN SOCIETY FOR CLINICAL INVESTIGATION, US, vol. 116, no. 1, 1 January 2006 (2006-01-01), pages 70-79, XP003020472 ISSN: 0021-9738 cited in the application the whole document	1-16, 18-30
X	YANAGITA MOTOKO: "Balance between bone morphogenetic proteins and their antagonists in kidney injury." THERAPEUTIC APHERESIS AND DIALYSIS : OFFICIAL PEER-REVIEWED JOURNAL OF THE INTERNATIONAL SOCIETY FOR APHERESIS, THE JAPANESE SOCIETY FOR APHERESIS, THE JAPANESE SOCIETY FOR DIALYSIS THERAPY OCT 2007, vol. 11 Suppl 1, October 2007 (2007-10), pages S38-S43, XP002524000 ISSN: 1744-9979 the whole document	1-16, 18-30
A	YANAGITA M ET AL: "USAG-1: a bone morphogenetic protein antagonist abundantly expressed in the kidney" BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS, ACADEMIC PRESS INC. ORLANDO, FL, US, vol. 316, no. 2, 2 April 2004 (2004-04-02), pages 490-500, XP004495910 ISSN: 0006-291X the whole document	1-16, 18-30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2008/012987

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

see additional sheet(s)

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-16, 18-30 (all partially)

Claims relating to (neutralizing) WISE antibodies with heavy chain CDR sequences SEQ ID Nos 127-129 and light chain CDR sequences SEQ ID Nos 123-125; corresponding WISE epitopes.

2. claims: 1-16 (partially), 17 (completely), 19-30 (partially)

Claims relating to (neutralizing) WISE antibodies with heavy chain CDR sequences SEQ ID Nos 135-137 and light chain CDR sequences SEQ ID Nos 131-133, 173-175, 177-179, 181-183, 185-187, 189-191, 193-195, 197-199, 201-203, 205-207, 209-211, 213-215, 217-219, 221-223, 225-227, 229-231, 233-235, 237-239, 241-243, 245-247, 249-251, 253-255, 257-259 and 261-263; corresponding WISE epitopes

3. claims: 1-14, 19-30 (all partially)

Claims relating to (neutralizing) WISE antibodies with heavy chain CDR sequences SEQ ID Nos 143-145 and light chain CDR sequences SEQ ID Nos 139-141; corresponding WISE epitopes

4. claims: 1-16, 18-30 (all partially)

Claims relating to (neutralizing) WISE antibodies with heavy chain CDR sequences SEQ ID Nos 151-153 and light chain CDR sequences SEQ ID Nos 147-149; corresponding WISE epitopes

5. claims: 1-12, 19-30 (all partially)

Claims relating to (neutralizing) WISE antibodies with heavy chain CDR sequences SEQ ID Nos 158-160 and light chain CDR sequences SEQ ID Nos 155-157; corresponding WISE epitopes

6. claims: 1-12, 19-30 (all partially)

Claims relating to (neutralizing) WISE antibodies with heavy chain CDR sequences SEQ ID Nos 164-166 and light chain CDR sequences SEQ ID Nos 161-163; corresponding WISE epitopes

7. claims: 1-12, 19-30 (all partially)

Claims relating to (neutralizing) WISE antibodies with heavy chain CDR sequences SEQ ID Nos 170-172 and light chain CDR sequences SEQ ID Nos 167-169; corresponding WISE epitopes

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

8. claims: 1-16, 18-30 (all partially)

Claims relating to (neutralizing) WISE antibodies with heavy chain CDR sequences SEQ ID Nos 277-279 and light chain CDR sequences SEQ ID Nos 273-275; corresponding WISE epitopes

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members.

national application No.

PCT/US2008/012987

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0208284	A2	31-01-2002	
		AU 7197301 A	05-02-2002
		CA 2416538 A1	31-01-2002
		EP 1309685 A2	14-05-2003
		JP 2004516013 T	03-06-2004

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/US2008/012987

International filing date (day/month/year)
21.11.2008

Priority date (day/month/year)
21.11.2007

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07K16/18 A61K39/395

Applicant
AMGEN INC.

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☒ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Weigl, Martina

Telephone No. +49 89 2399-7518



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2008/012987

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed.
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a)).
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☒ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☒ on paper
 - ☒ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☒ contained in the international application as filed.
 - ☒ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2008/012987

Box No. IV Lack of unity of invention

1. ☒ In response to the invitation (Form PCT/ISA/206) to pay additional fees, the applicant has, within the applicable time limit:
- ☐ paid additional fees
 - ☐ paid additional fees under protest and, where applicable, the protest fee
 - ☐ paid additional fees under protest but the applicable protest fee was not paid
 - ☒ not paid additional fees
2. ☐ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose not to invite the applicant to pay additional fees.
3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rule 13.1, 13.2 and 13.3 is
- ☐ complied with
 - ☒ not complied with for the following reasons:
see separate sheet
4. Consequently, this report has been established in respect of the following parts of the international application:
- ☐ all parts.
 - ☒ the parts relating to claims Nos. 1-16, 18-30 (all partially)

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>3-26, 28-30</u>
	No: Claims	<u>1, 2, 27</u>
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-30</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-30</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2008/012987

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Item IV.

The separate inventions/groups of inventions are:

Group 1: Claims 1-16, 18-30 (all partially)

Claims relating to (neutralizing) WISE antibodies with heavy chain CDR sequences SEQ ID Nos 127-129 and light chain CDR sequences SEQ ID Nos 123-125; corresponding WISE epitopes

Group 2: Claims 1-16 (partially), 17 (completely), 19-30 (partially)

Claims relating to (neutralizing) WISE antibodies with heavy chain CDR sequences SEQ ID Nos 135-137 and light chain CDR sequences SEQ ID Nos 131-133, 173-175, 177-179, 181-183, 185-187, 189-191, 193-195, 197-199, 201-203, 205-207, 209-211, 213-215, 217-219, 221-223, 225-227, 229-231, 233-235, 237-239, 241-243, 245-247, 249-251, 253-255, 257-259 and 261-263; corresponding WISE epitopes

Group 3: Claims 1-14, 19-30 (all partially)

Claims relating to (neutralizing) WISE antibodies with heavy chain CDR sequences SEQ ID Nos 143-145 and light chain CDR sequences SEQ ID Nos 139-141; corresponding WISE epitopes

Group 4: Claims 1-16, 18-30 (all partially)

Claims relating to (neutralizing) WISE antibodies with heavy chain CDR sequences SEQ ID Nos 151-153 and light chain CDR sequences SEQ ID Nos 147-149; corresponding WISE epitopes

Group 5: Claims 1-12, 19-30 (all partially)

Claims relating to (neutralizing) WISE antibodies with heavy chain CDR sequences SEQ ID Nos 158-160 and light chain CDR sequences SEQ ID Nos 155-157; corresponding WISE epitopes

Group 6: Claims 1-12, 19-30 (all partially)

Claims relating to (neutralizing) WISE antibodies with heavy chain CDR sequences SEQ ID Nos 164-166 and light chain CDR sequences SEQ ID Nos 161-163; corresponding WISE epitopes

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2008/012987

Group 7: Claims 1-12, 19-30 (all partially)

Claims relating to (neutralizing) WISE antibodies with heavy chain CDR sequences SEQ ID Nos 170-172 and light chain CDR sequences SEQ ID Nos 167-169; corresponding WISE epitopes

Group 8: Claims 1-16, 18-30 (all partially)

Claims relating to (neutralizing) WISE antibodies with heavy chain CDR sequences SEQ ID Nos 277-279 and light chain CDR sequences SEQ ID Nos 273-275; corresponding WISE epitopes

They are not so linked as to form a single general inventive concept (Rule 13.1 PCT) for the following reasons:

Article 3(4)(iii) in combination with Rule 13.1 PCT stipulates that the international application shall relate to one invention only or to a group so linked as to form a single general inventive concept. Rule 13.2 PCT stipulates that where a group of inventions is claimed in one and the same international application, the requirement of unity of invention shall be fulfilled only when there is a technical relationship among those inventions involving one or more of the same or corresponding 'special technical features', i.e. technical features that define a novel and inventive contribution which each of the claimed inventions, considered as a whole, makes over the prior art.

The only common concept (technical relationship) linking the above groups of inventions is that they relate to (neutralizing) antibodies against WISE protein.

However, this concept cannot be regarded as the 'single general inventive concept' required by Rule 13.1 PCT because it is not novel (respectively inventive).

WO02/08284 (cited in the international search report) already discloses WISE antagonistic antibodies in the context of therapeutic applications (see SEQ ID No 70 and e.g. claims 20 and 30 of WO02/08284).

Since no other 'special technical feature' (Rule 13.2 PCT) could be identified to provide a linking concept between the different groups there is lack of unity and each group must be regarded as a separate group of inventions.

It must furthermore be pointed out that the identification of an epitope must *a priori* be regarded as a routine procedure without inventive activity. Hence, the identification of

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2008/012987

the immunogenic WISE epitopes can not serve to establish unity among the groups of inventions as set out above.

In response to the invitation to restrict or pay additional fees, the applicant has not paid additional fees. The following examination report thus only relates to the invention first mentioned in the claims (i.e. group 1 of inventions as set out above).

Re Item V.

1. Documents

Reference is made to the following documents:

- D1: WO 02/08284 A (GENENTECH INC [US]; BAKER KEVIN P [US]; FERRARA NAPOLEONE [US]; GERBER) 31 January 2002 (2002-01-31)
- D1a: GENESEQ database entry accession number ABB95457
- D2: YANAGITA M ET AL: "Uterine sensitization associated gene-1 (USAG-1), a novel BMP antagonist expressed in the kidney, accelerates tubular injury" JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION, AMERICAN SOCIETY FOR CLINICAL INVESTIGATION, US, vol. 116, no. 1, 1 January 2006 (2006-01-01), pages 70-79, XP003020472 ISSN: 0021-9738 cited in the application
- D3: YANAGITA MOTOKO: "Balance between bone morphogenetic proteins and their antagonists in kidney injury." THERAPEUTIC APHERESIS AND DIALYSIS : OFFICIAL PEER-REVIEWED JOURNAL OF THE INTERNATIONAL SOCIETY FOR APHERESIS, THE JAPANESE SOCIETY FOR APHERESIS, THE JAPANESE SOCIETY FOR DIALYSIS THERAPY OCT 2007, vol. 11 Suppl 1, October 2007 (2007-10), pages S38-S43, XP002524000 ISSN: 1744-9979
- D4: YANAGITA M ET AL: "USAG-1: a bone morphogenetic protein antagonist abundantly expressed in the kidney" BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS, ACADEMIC PRESS INC. ORLANDO, FL, US, vol. 316, no. 2, 2 April 2004 (2004-04-02), pages 490-500, XP004495910 ISSN: 0006-291X

2. Subject-matter of the application

The application relates to neutralizing WISE (USAG-1; SOSTDC1; ECTODIN) antibodies for the treatment of fibrosis and proteinuria. WISE is an antagonist of bone morphogenetic protein (BMP).

3. Novelty (Article 33(2) PCT)

- 3.1 Claims 1 and 2 read onto neutralizing WISE antibodies, i.e. antibodies which are able of counteracting the physiological effects of WISE.

Document D1 already discloses the complete sequence of human WISE (note that SEQ ID NO 70 of D1 is 100% identical to SEQ ID No 2 of the present application) and furthermore discloses antagonistic antibodies to WISE (see e.g. claims 20 and 30 of D1).

Hence, the subject-matter of claims 1 and 2 is not novel over D1.

- 3.2 Claim 27 relates to an immunogenic WISE polypeptide which is suitable for use in producing inhibitory antibodies. According to the teaching of the present application inhibitory antibodies can be raised against the full length wildtype WISE, so that claim 27 is not novel over the sequence of WISE as e.g. disclosed in D1.

4. Inventive Step (Article 33(3) PCT)

- 4.1 Documents D2 and D3 have already elucidated the role of WISE as an BMP antagonist and its concomitant involvement in renal damage and fibrosis by WISE knockout experiments. Both documents strongly correlate the inhibition of WISE with therapeutic benefits.

The difference between the subject-matter of D2 or D3 and the subject-matter of current claims 1 and 2 hence merely lies in the fact that in the latter the inhibition of WISE is achieved by neutralizing (antagonistic) antibodies as opposed to WISE knockout.

However, antagonistic antibodies are the standard tool of choice for the skilled person who is aiming to inhibit a biological pathway or molecule. Hence, no

inventive activity can be acknowledged for the subject-matter of claims 1 and 2.

- 4.2 The identification of epitopes must *a priori* be regarded as a routine procedure without inventive activity. Hence, the further definition of the antibodies as binding to the epitopes as set out in claims 3-7 can not serve to establish an inventive step.

The same objection applies *mutatis mutandis* to claims 28-30.

- 4.3 Claims 8-18 relate to neutralizing WISE antibodies which are further defined by structural features. The antibodies of group 1 of inventions are characterized by heavy chain CDR sequences SEQ ID Nos 127-129 and light chain CDR sequences SEQ ID Nos 123-125 (heavy chain sequence SEQ ID No 16 and light chain sequence SEQ ID No 14 corresponding to antibody AbB).

Such antibodies do not seem to exhibit a technical effect which would set them apart from neutralizing antibodies *in general* as they have already been disclosed in document D1 or suggested in D2/D3.

Hence, no inventive step can be acknowledged for the subject-matter of claims 8-18.

(Note that inventive step could only be acknowledged for an antibody which would have a technical effect that sets it apart from neutralizing antibodies *in general*). Such an antibody would however have to be defined by the structural features which are responsible for achieving this particular technical effect, i.e. the sequence of **all six** CDR regions or the sequences of **both** heavy and light variable chain. In many of the present claims the antibodies are however only defined by less than six CDRs or only one variable chain. This is not sufficient to properly characterize an antibody.

Similarly, claims which define variabilities in the CDR regions (e.g. claims 8 or 13) must be objected to for the same reasons as it is common knowledge that the residues in the CDR regions are crucial for antigen binding and that substitution of a single residue can already significantly alter the binding behaviour of an antibody.

A similar argumentation applies *mutatis mutandis* to claims 15-18 wherein sequence variation is allowed for the variable regions. In an extreme scenario, wherein the mutations giving rise to this degree of sequence variation are strictly

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2008/012987

localized to the CDR regions, then the antibodies are structurally only defined by a common framework structure).

- 4.4 Dependent claims 19-26 do not seem to disclose additional features which are on their own sufficient to establish an inventive step of the claimed subject-matter.

Re Item VIII.

1. Designations such as Ab-A, Ab-B, etc, WISE, Loop 1 epitope, Loop 3 epitope, T49 epitope or T56.1 epitope (claims 1, 3-5, 23, 28-30 etc) are arbitrary and without meaning to the skilled person so that they render the scope of the claims unclear.
2. Claim 8 relates to a CDR represented by SEQ ID No 184. However, SEQ ID NO 184 does not seem to define a CDR but a longer sequence.

Possible steps after receipt of the international search report (ISR) and written opinion of the International Searching Authority (WO-ISA)

General information

For all international applications filed on or after 01/01/2004 the competent ISA will establish an ISR. It is accompanied by the WO-ISA. Unlike the former written opinion of the IPEA (Rule 66.2 PCT), the WO-ISA is not meant to be responded to, but to be taken into consideration for further procedural steps. This document explains about the possibilities.

Amending claims under Art. 19 PCT

Within 2 months after the date of mailing of the ISR and the WO-ISA the applicant may file amended claims under Art. 19 PCT directly with the International Bureau of WIPO. The PCT reform of 2004 did not change this procedure. For further information please see Rule 46 PCT as well as form PCT/ISA/220 and the corresponding Notes to form PCT/ISA/220.

Filing a demand for international preliminary examination

In principle, the WO-ISA will be considered as the written opinion of the IPEA. This should, in many cases, make it unnecessary to file a demand for international preliminary examination. If the applicant nevertheless wishes to file a demand this must be done before expiry of 3 months after the date of mailing of the ISR/ WO-ISA or 22 months after priority date, whichever expires later (Rule 54bis PCT). Amendments under Art. 34 PCT can be filed with the IPEA as before, normally at the same time as filing the demand (Rule 66.1 (b) PCT).

If a demand for international preliminary examination is filed and no comments/amendments have been received the WO-ISA will be transformed by the IPEA into an IPRP (International Preliminary Report on Patentability) which would merely reflect the content of the WO-ISA. The demand can still be withdrawn (Art. 37 PCT).

Filing informal comments

After receipt of the ISR/WO-ISA the applicant may file informal comments on the WO-ISA directly with the International Bureau of WIPO. These will be communicated to the designated Offices together with the IPRP (International Preliminary Report on Patentability) at 30 months from the priority date. Please also refer to the next box.

End of the international phase

At the end of the international phase the International Bureau of WIPO will transform the WO-ISA or, if a demand was filed, the written opinion of the IPEA into the IPRP, which will then be transmitted together with possible informal comments to the designated Offices. The IPRP replaces the former IPER (international preliminary examination report).

Relevant PCT Rules and more information

Rule 43 PCT, Rule 43bis PCT, Rule 44 PCT, Rule 44bis PCT, PCT Newsletter 12/2003, OJ 11/2003, OJ 12/2003

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/US2008/012987

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

date of mailing (day/month/year) 15 December 2008 (15.12.2008)	To: MOHR, Randolph N. Amgen Inc. M/S 28-2-C One Amgen Center Drive Thousand Oaks, California 91320-1799 ETATS-UNIS D'AMERIQUE	
applicant's or agent's file reference A-1378-PCT		IMPORTANT NOTIFICATION
national application No. PCT/US2008/012987		International filing date (day/month/year) 21 November 2008 (21.11.2008)
national publication date (day/month/year) Not yet published		Priority date (day/month/year) 21 November 2007 (21.11.2007)
applicant AMGEN INC.		

By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).

(If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

(If applicable) An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
21 November 2007 (21.11.2007)	61/004,037	US	08 December 2008 (08.12.2008)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Nora Lindner e-mail PT11.PCT@WIPO.INT Telephone No. +41 22 338 74 11
---	--

fax No: +41 22 338 82 70

PCT/IB/304 (October 2005)

1/DV1SLEFLO

347

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(10) International Publication Number
WO 2009/070243 A3

(43) International Publication Date
4 June 2009 (04.06.2009)

(51) International Patent Classification:
C07K 16/18 (2006.01) A61K 39/395 (2006.01)

California 93001 (US). **ZHANG, Li**; 5243 Via Capote,
Thousand Oaks, California 91320 (US).

(21) International Application Number: PCT/US2008/012987

(74) Agent: **MOHR, Randolph N.**; Amgen Inc., M/S 28-2-C,
One Amgen Center Drive, Thousand Oaks, California
91320-1799 (US).

(22) **International Filing Date:**
21 November 2008 (21.11.2008)

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

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/004,037 21 November 2007 (21.11.2007) US

(71) **Applicant** (for all designated States except US): AM-GEN INC. [US/US]; M/S 28-2-c, One Amgen Center Drive, Thousand Oaks, California 91320-1799 (US).

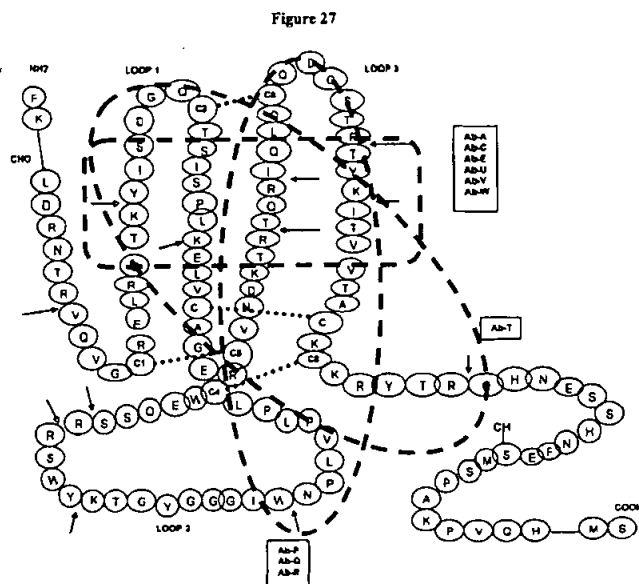
(72) **Inventors:** QIAN, Xueming; 596 Myrtle Court, Oak Park, California 91377 (US). GRAHAM, Kevin; 1627 Charterwood Court, Thousand Oaks, California 91362 (US). SHIMAMOTO, Grant; 3483 Brokenhill Street, Newbury Park, California 91320 (US). TIPTON, Barbara S.; 2847 Capella Way, Thousand Oaks, California 91362 (US). TSAI, Mei-Mei; 87 East Gainsborough Road, Thousand Oaks, California 91360 (US). WINTERS, Aaron George; 2501 Pierpont Blvd., Ventura,

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

[Continued on next page]

(54) Title: WISE BINDING ANTIBODIES AND EPITOPES

(57) Abstract: The present invention relates to binding agents for WISE such as antibodies, and includes for their manufacture and use.



WO 2009/070243 A3

348

WO 2009/070243 A3



Declarations under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))

— with sequence listing part of description (Rule 5.2(a))

(88) Date of publication of the international search report:

29 October 2009

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2008/012987

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07K16/18 A61K39/395

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BIOSIS, EMBASE, Sequence Search

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE Geneseq [Online] 19 July 2002 (2002-07-19), "Human angiogenesis related protein PRO532 SEQ ID NO: 70." XP002524001 retrieved from EBI accession no. GSP:ABB95457 Database accession no. ABB95457 abstract	1,2
X	-& WO 02/08284 A2 (GENENTECH INC [US]; BAKER KEVIN P [US]; FERRARA NAPOLEONE [US]; GERBER) 31 January 2002 (2002-01-31) claims 20,30,31,33; sequence 70 ----- -/-	1,2

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 May 2009

Date of mailing of the international search report

11/09/2009

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Weikl, Martina

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2008/012987

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	YANAGITA M ET AL: "Uterine sensitization associated gene-1 (USAG-1), a novel BMP antagonist expressed in the kidney, accelerates tubular injury" JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION, AMERICAN SOCIETY FOR CLINICAL INVESTIGATION, US, vol. 116, no. 1, 1 January 2006 (2006-01-01), pages 70-79, XP003020472 ISSN: 0021-9738 cited in the application the whole document	1-16, 18-30
X	YANAGITA MOTOKO: "Balance between bone morphogenetic proteins and their antagonists in kidney injury." THERAPEUTIC APHERESIS AND DIALYSIS : OFFICIAL PEER-REVIEWED JOURNAL OF THE INTERNATIONAL SOCIETY FOR APHERESIS, THE JAPANESE SOCIETY FOR APHERESIS, THE JAPANESE SOCIETY FOR DIALYSIS THERAPY OCT 2007, vol. 11 Suppl 1, October 2007 (2007-10), pages S38-S43, XP002524000 ISSN: 1744-9979 the whole document	1-16, 18-30
A	YANAGITA M ET AL: "USAG-1: a bone morphogenetic protein antagonist abundantly expressed in the kidney" BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS, ACADEMIC PRESS INC. ORLANDO, FL, US, vol. 316, no. 2, 2 April 2004 (2004-04-02), pages 490-500, XP004495910 ISSN: 0006-291X the whole document	1-16, 18-30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2008/012987

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

see additional sheet(s)

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-16, 18-30 (all partially)

Claims relating to (neutralizing) WISE antibodies with heavy chain CDR sequences SEQ ID Nos 127-129 and light chain CDR sequences SEQ ID Nos 123-125; corresponding WISE epitopes

2. claims: 1-16 (partially), 17 (completely), 19-30 (partially)

Claims relating to (neutralizing) WISE antibodies with heavy chain CDR sequences SEQ ID Nos 135-137 and light chain CDR sequences SEQ ID Nos 131-133, 173-175, 177-179, 181-183, 185-187, 189-191, 193-195, 197-199, 201-203, 205-207, 209-211, 213-215, 217-219, 221-223, 225-227, 229-231, 233-235, 237-239, 241-243, 245-247, 249-251, 253-255, 257-259 and 261-263; corresponding WISE epitopes

3. claims: 1-14, 19-30 (all partially)

Claims relating to (neutralizing) WISE antibodies with heavy chain CDR sequences SEQ ID Nos 143-145 and light chain CDR sequences SEQ ID Nos 139-141; corresponding WISE epitopes

4. claims: 1-16, 18-30 (all partially)

Claims relating to (neutralizing) WISE antibodies with heavy chain CDR sequences SEQ ID Nos 151-153 and light chain CDR sequences SEQ ID Nos 147-149; corresponding WISE epitopes

5. claims: 1-12, 19-30 (all partially)

Claims relating to (neutralizing) WISE antibodies with heavy chain CDR sequences SEQ ID Nos 158-160 and light chain CDR sequences SEQ ID Nos 155-157; corresponding WISE epitopes

6. claims: 1-12, 19-30 (all partially)

Claims relating to (neutralizing) WISE antibodies with heavy chain CDR sequences SEQ ID Nos 164-166 and light chain CDR sequences SEQ ID Nos 161-163; corresponding WISE epitopes

7. claims: 1-12, 19-30 (all partially)

Claims relating to (neutralizing) WISE antibodies with heavy chain CDR sequences SEQ ID Nos 170-172 and light chain CDR sequences SEQ ID Nos 167-169; corresponding WISE epitopes

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

8. claims: 1-16, 18-30 (all partially)

Claims relating to (neutralizing) WISE antibodies with heavy chain CDR sequences SEQ ID Nos 277-279 and light chain CDR sequences SEQ ID Nos 273-275; corresponding WISE epitopes

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2008/012987

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0208284	A2	31-01-2002	
		AU 7197301 A	05-02-2002
		CA 2416538 A1	31-01-2002
		EP 1309685 A2	14-05-2003
		JP 2004516013 T	03-06-2004



No. 10-075718- -00000-0000

Fecha: 2010-06-23 15:50:32 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 355

PATENTE DE INVENCION ☐MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐ Incompleta ☐	

PATENTE DE INVENCION PCT ☒MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐ Incompleta ☐	

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐ Incompleta ☐	

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐ Incompleta ☐	