PCT

BT

Industria y C
SUPERINTEN

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-012635- -00000-0000
Fecha: 2011-02-03 16:50:25 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 302

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

PCT- FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No. 11-12635

22. TITULO ***ANTICUERPOS MONOCLONALES CONTRA EL INHIBIDOR DE LA VÍA DEL FACTOR TISULAR (TFPI)***

CLASIFICACION INTERNACIONAL

SOLICITANTES *BAYER HEALTHCARE LLC*

DOMICILIO *NEW YORK, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA*

APODERADO *JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS*

Bogotá, D.C.,

04-03-2011

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-012635- -00000-0000
Fecha: 2011-02-03 16:50:25 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 302

FORMULARIO ÚNICO DE S
PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

(1) **SOLICITUD DE:**

[X] Patente de Invención [ ] Patente de Modelo de Utilidad

[X] Capitulo I [ ] Capitulo II

(2) **SOLICITANTE '(71)**

Nombre: BAYER HEALTHCARE LLC

Dirección: 555 White Plains Road, Tarrytown, NEW YORK, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

Nacionalidad o domicilio: NEW YORK, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

Lugar de Constitución: NEW YORK, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

Teléfono: **Fax:**

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. [ ] NIT [ ]

C.E. [ ] Otro [ ]

Cual: _____

Número:

(3) **REPRESENTANTE O APODERADO**

Nombre: JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS

Dirección: Avda. Carrera 24 No. 37 - 31 Of. 202 BOGOTA D.C., COLOMBIA

Teléfono: 2444096 **Fax:** 2442496

E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C. [X] NIT [ ]

C.E. [ ] Otro [ ]

Cuál

Número: 19.270.955 **T.P.** 43.308 C.S.J BOGOTA

(4) **INVENTOR (ES) (72)**

Nombre:

Dirección: VER HOJA ANEXA

Nacionalidad o Domicilio:

(5) **PCT '(86)**

Solicitud Internacional No. PCT/US09/052702 Fecha: 04 - 08 -09

Publicacion Internacional No. WO 2010/017196 A2 Fecha: 11 - 02 - 10

(6) **Titulo (54)**

ANTICUERPOS MONOCLONALES CONTRA EL INHIBIDOR DE LA VÍA DEL FACTOR TISULAR (TFPI)

(7) **Clasificación internacional (51)** _____

(8) **Prioridad**

SI [X] NO [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	04/08/2008	61/085,980

(9) **Comprobante de pago No.** **Fecha:**

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

INVENTORES

1) **WANG, Zhuozhi**
1933 Garden Drive, Apt. 210, Burlingame,
CALIFORNIA 94010, ESTADOS UNIDOS
Nacionalidad: China

2) **MURPHY, John, E.**
1139 The Alameda, Berkeley,
CALIFORNIA 94707, ESTADOS UNIDOS
Nacionalidad: Estadounidense

3) **PAN, Junliang**
Ketelsen Court, Moraga Town,
CALIFORNIA 94556, ESTADOS UNIDOS
Nacionalidad: Estadounidense

4) **JIANG, Haiyan**
6446 Geary Boulevard, San Francisco
CALIFORNIA 94121, ESTADOS UNIDOS
Nacionalidad: Estadounidense

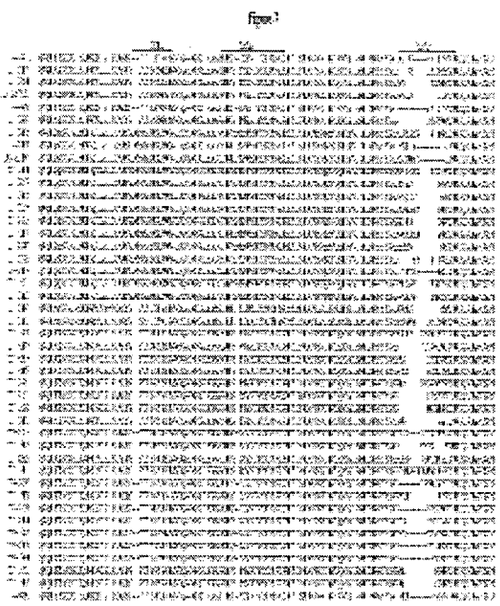
5) **LIU, Bing**
5389 Saddleback Court, Richmond,
CALIFORNIA 94803, ESTADOS UNIDOS
Nacionalidad: Estadounidense

(10)

ANEXOS

[X]	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.
[X]	Poderes, si fuere el caso.
[ ]	Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
[ ]	Declaraciones
[ ]	Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripcion, reivindicaciones, dibujos)
[X]	Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripcion, reivindicaciones, dibujos)
[ ]	Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
[ ]	Traduccion del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
[ ]	De ser el caso, copia del contrato de acceso.
[ ]	De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
[ ]	De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
[X]	Arte final 12X12 cm.
[ ]	De ser el caso, información de otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas total o parcialmente con la invención de esta solicitud.
[ ]	De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional, Nuevas Reivindicaciones
[ ]	Otros: Informe de Busqueda de Antecedentes Internacional junto con la traducción
[x]	**Publicacion Internacional No. WO 2010/017196 A2**

FIGURA CARACTERISTICA



Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS

FIRMA:

C.C. 19.270.955 BOGOTA T.P. 43.308 C.S.J.

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

ANTICUERPOS MONOCLONALES CONTRA EL INHIBIDOR DE LA VÍA DEL FACTOR TISULAR (TFPI)

Presentación del listado de secuencias

El listado de secuencias asociado con esta solicitud se presenta en formato electrónico a través de EFS-Wen y se incorpora en el presente documento por referencia en la especificación en su totalidad. El nombre del archivo de texto que contiene el listado de secuencias es

MSB7329PCT_Listado de secuencias_ST25.

Campo de las formas de realización

Se proporcionan anticuerpos monoclonales aislados y fragmentos de los mismos que se unen al inhibidor de la vía del factor tisular humano (TFPI) e invenciones relacionadas.

Antecedentes

La coagulación sanguínea es un proceso por el cual la sangre forma coágulos estables para detener el sangrado. El proceso implica una serie de proenzimas y procofactores (o "factores de coagulación") que están circulando en la sangre. Las proenzimas y procofactores interaccionan a través de varías vías mediante se convierte, bien secuencial o simultáneamente, en la forma activada. En última instancia, el proceso da como resultado la activación de protrombina en trombina mediante el Factor X activado (FXa) en presencia del Factor Va, calcio iónico y plaquetas. A su vez, la trombina activada induce la agregación plaquetaria y convierte el fibrinógeno en fibrina, que después se

reticula mediante el Factor XIII activado (FXIIIa) para formar un coágulo.

El proceso que conduce a la activación del Factor X se puede llevar a cano mediante dos vías distintas: la vía de activación por contacto (antes conocida como la vía intrínseca) y la vía del factor tisular (anteriormente conocida como la vía extrínseca). Antes se pensaba que la cascada de la coagulación constaba de dos vías de igual importancia unidas por una vía común. Se sebe que la vía principal para el inicio de la coagulación de la sangre es la vía del factor tisular.

El Factor X se puede activar mediante el factor tisular (FT) en combinación con el Factor VII activado (FVIIa). El complejo del Factor VIIa y su cofactor esencial, FT, es un potente iniciador de la cascada de coagulación.

La vía del factor tisular de la coagulación está controlada negativamente por el inhibidor de la vía del factor tisular ("TFPI"). El TFPI es un inhibidor de retroalimentación, natural dependiente de FXa del complejo FVIIa/TF. Es un miembro de los inhibidores serina-proteasa multivalentes de tipo Kunitz. Fisiológicamente, el TFPI se une al Factor X activado (FXa) para formar un complejo heterodimérico, que posteriormente interacciona con el complejo FVII/TF para inhibir su actividad, de modo que cierra la vía de coagulación del factor tisular. En principio, el bloqueo de la actividad del TFPI puede restablecer la actividad de FXA y FVIIa/TF, de modo que se prolonga la duración de la acción de la vía del factor tisular y se amplifica la generación de FXa, que es el defecto común en la hemofilia A y B.

De hecho, algunas pruebas experimentales preliminares han indicado que el bloqueo de la actividad de TFPI por los anticuerpos contra el TFPI normaliza el tiempo de coagulación prolongado o acorta el tiempo de sangrado.

sangrado. Por ejemplo, Nordfang y col. Mostraron que el tiempo de protrombina diluida prolongado de hemofilia en plasma se normalice después de tratar el plasma con anticuerpos frente a TFPI (Thromb. Haemost., 1991, 66(4): 464-467). De forma similar, Erhardtsen y col. Mostraron que el tiempo de sangrado en un modelo de conejo con hemofilia A se acortó significativamente con anticuerpos anti-TFPI (Blood Coagulation and Fibrinolysis, 1995, 6: 388-394). Estos estudios sugieren que la inhibición del TFPI mediante anticuerpos anti-TFPI puede ser útil para el tratamiento de la hemofilia A o B. En estos estudios sólo se usó el anticuerpo policlonal anti-TFPI.

Usando técnicas de hibridoma se prepararon e identificaron anticuerpos monoclonales contra el TFPI humano recombinante (rhTFPI). Véase Yang y col., Chin. Med. 7, 1998, 111(8): 718-721. Se investigó el efecto del anticuerpo monoclonal sobre el tiempo de protrombina (PT) diluido y el tiempo de tromboplastina parcial activado (APTT). Los experimentos mostraron que el anticuerpo monoclonal anti-TFPI acortó el tiempo de coagulación de tromboplastina a diluida del plasma deficiente en Factor IX. Se ha sugerido que la vía del factor tisular desempeña un papel importante, no sólo en la coagulación fisiológica sino también en la hemorragia por hemofilia (Yang y col., Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao, 1997, 22(4): 297-300).

La patente de EE.UU. nº 7.015.194 de Kjalke y col. Divulga composiciones que comprenden FVIIa y un inhibidor de TFPI, incluidos anticuerpos monoclonales o policlonales, o un fragmento de los mismos, para el Tratamiento o profilaxis de episodios de hemorragia o Tratamiento de coagulación. El uso de tal composición para reducir el tiempo de coagulación en plasma de mamífero normal también se divulga. También se sugiere que un

Factor VIII o una variante del mismo se pueden incluir en la composición divulgada de FVIIa y el inhibidor del TFPI. No se sugiere una combinación de FVIII o Factor IX con el anticuerpo monoclonal TFPI.

Además del tratamiento de la hemofilia, también se ha sugerido que los inhibidores TFPI, incluidos los anticuerpos policlonales o monoclonales, se pueden usar para el tratamiento del cáncer (véase la patente de EE.UU. nº 5.902.582 de Hung).

En consecuencia, anticuerpos específicos para TFPI son necesarios para tratar enfermedades hematológicas y cáncer.

Generalmente, los anticuerpos terapéuticos para enfermedades humanas se han generado usado ingeniería genética para crear anticuerpos murinos, quiméricos, humanizados o completamente humanos. Se ha mostrado que los anticuerpos monoclonales murinos tienen un uso limitado como agentes terapéuticos por una semivida sérica corta, una incapacidad para desencadenar funciones efectoras humanas y la producción de anticuerpos humanos anti-ratón. Brekke and Sandlie, "Therapeutic Antibodies for Human Diseases at the Dawn of the Twenty-first Century," *Nature 2,* 53, 52-62 (Jan. 2003). Se ha mostrado que los anticuerpos quiméricos dan lugar a respuestas de anticuerpos humanos anti-quiméricos. Los anticuerpos humanizados minimizan además el componente de ratón de los anticuerpos. No obstante, un anticuerpo completamente humano evita la inmunogenicidad asociada con los elementos murinos completamente. Por tanto, existe la necesidad de desarrollar anticuerpos completamente humanos para evitar la inmunogenicidad asociada con otras formas de anticuerpos monoclonales sometidos a ingeniería genética. En particular, el tratamiento profiláctico

crónico tal como el que se requeriría pata el tratamiento de la hemofilia con un anticuerpo monoclonal anti-TFPI tiene un riesgo elevado de desarrollar una respuesta inmunitaria a la terapia si se usa un anticuerpo con un componente murino o de origen murino debido a la frecuente dosificación requerida y a la larga duración de la terapia. Por ejemplo, el tratamiento con anticuerpos de la hemofilia A puede requerir dosificación durante la vida de un paciente. Esto sería un reto continuo para el sistema inmunitario. Por tanto, existe la necesidad de un anticuerpo completamente humano para la terapia con anticuerpos de la hemofilia y las deficiencias y defectos genéticos y adquiridos en la coagulación relacionados.

Los anticuerpos terapéuticos se han fabricado a través de tecnología de hibridoma descrita por Koehler y Milstein en "Continuous Cultures of Fused Cells Secreting Antibody of Predefined Specificity," *Nature* 256, 495-497 (1975). Los anticuerpos completamente humanos también pueden elaborarse de forma recombinante en procariotas y eucariotas. Para un anticuerpo terapéutico se prefiere la producción recombinante de un anticuerpo en una célula huésped en lugar de la producción de hibridoma. La producción recombinante tiene las ventajas de mayor consistencia del producto, probable mayor nivel de producción y una fabricación controlada que minimiza o elimina la presencia de proteínas derivadas de animales. Por estos motivos es deseable tener un anticuerpo monoclonal anti-TFPI producido de forma recombinante.

Resumen

Se proporcionan anticuerpos monoclonales contra el inhibidor de la vía

del factor tisular (TFPI humano. También se proporcionan las moléculas de ácido nucleico aisladas que codifican el mismo. También se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden los anticuerpos monoclonales anti-TFPI y procedimientos de tratamiento de deficiencias o defectos en la coagulación genéticos y adquiridos tales como hemofilia A y B. También se proporcionan procedimientos para acortar el tiempo de sangrado administrando un anticuerpo monoclonal anti-TFPI a un paciente que lo necesite. También se proporcionan procedimientos para producir un anticuerpo monoclonal que se une al TFPI de acuerdo con la presente invención.

Breve descripción de las figuras

Fig. 1: La actividad de unión de ejemplos representativos de Fabs, seleccionados de cribado en fase sólida y detección selectiva, al TFPI humano ("h-TFPI") y al TFPI de ratón ("m-TFPI"). Se analizó un Fab control contra estradiol—BSA ("EsB") y 12 Fab (1-4 y 6-13) seleccionada de cribado en fase sólida (*panning*) de TFPI. El eje Y indica las unidades de fluorescencia de los resultados de ELISA.

Fig. 2: La actividad funcional in vitro dependiente de la dosis de cuatro anticuerpos anti-TFPI representativos (4B7: TP-4B7, 2A8: TP-2A8, 206: TP-2G6, 207: TP-2G7) obtenidos del cribado en fase sólida y la detección selectiva de una biblioteca de anticuerpos humanos tal como se muestra mediante su acortamiento de dPT. El experimento implicó 0,5 μg/ml de nTFPI introducidos en plasma con depleción de TFPI.

Fig. 3: La actividad funcional in vitro de Fab anti-TFPI, Fab-2A8 (de TP-2A8), como se analiza en el ensayo ROTEM.

Fig. 4: La actividad de unión al TFPI humano y al TFPI de ratón de los clones TP-2G6 ("2G6") después de la conversión a IgG. 4: Δ: unión IgG-2G6 al TFPI de ratón; □: unión IgG-2G6 al TFPI humano; ▲: unión de IgG control al TFPI de ratón; ■: unión de IgG control al TFPI humano.

Fig 5: Los anticuerpos anti-TFPI TP-2A8 ("2A8"), TP-3G1 ("3G1"), y TP-3C2 ("3C2") acortaron el tiempo de coagulación de la sangre entera en ratones con hemofilia A como se analiza en el ensayo ROTEM. Cada punto representa un ratón individual con hemofilia A.

Fig. 6: La alineación de la secuencia de aminoácidos entre las cadenas ligeras variables de los anticuerpos monoclonales anti-TFPI TP-2A10 (SEC ID Nº 18), TP-2B 1 (SEC ID Nº 22), TP- 2A2 (SEC ID Nº 2), TP-2G2 (SEC ID Nº 66), TP-2A5.1 (SEC ID Nº 6), TP-3A3 (SEC ID Nº 98), TP-2A8 (SEC ID Nº 14), TP-2B8 (SEC ID Nº 34), TP-2G7 (SEC ID Nº 82), TP-4H8 (SEC ID Nº 170), TP-2G4 (SEC ID Nº 70), TP-3F2 (SEC ID Nº 134), TP- 2A6 (SEC ID Nº 10), TP-3A2 (SEC ID Nº 94), TP-2C1 (SEC ID Nº 42), TP-3E1 (SEC ID Nº 126), TP-3F1 (SEC ID Nº 130), TP-3D3 (SEC ID Nº 122), TP-4A7 (SEC ID Nº 150), TP-4G8 (SEC ID Nº 166), TP-2B3 (SEC ID Nº 26), TP-2F9 (SEC ID Nº 62), TP- 2G5 (SEC ID Nº 74), TP-2G6 (SEC ID Nº 78), TP-2H10 (SEC ID Nº 90), TP-2B9 (SEC ID Nº 38), TP-2C7 (SEC ID Nº 46), TP-3G3 (SEC ID Nº 142), TP-3C2 (SEC ID Nº 114), TP-3B4 (SEC ID Nº 110), TP-2E5 (SEC ID Nº 58), TP-3C3 (SEC ID Nº 118), TP-3G1 (SEC ID Nº 138), TP-2D7 (SEC ID Nº 50), TP-4B7 (SEC ID Nº 158), TP-2E3 (SEC ID Nº 54), TP-2G9 (SEC ID Nº 86), TP-3C1 (SEC ID Nº 86), TP-3A4 (SEC ID Nº 102), TP-2B4 (SEC ID Nº 30), TP-3H2 (SEC ID Nº 146), TP-4A9 (SEC ID Nº 154), TP-4E8 (SEC ID Nº 162) y TP-3B3 (SEC ID Nº 106).

Fig. 7: La alineación de la secuencia de aminoácidos entre las cadenas ligeras variables de los anticuerpos monoclonales anti-TFPI TP-2A10 (SEC ID Nº 20), TP-3B3 (SEC ID Nº 108), TP-2G4 (SEC ID Nº 72), TP-2A5.1 (SEC ID Nº 8), TP-4A9 (SEC ID Nº 156), TP-2A8 (SEC ID Nº 16), TP-2B3 (SEC ID Nº 28), TP-2B9 (SEC ID Nº 40), TP-2H10 (SEC ID Nº 92), TP-3B4 (SEC ID Nº 112), TP-2C7 (SEC ID Nº 48), TP-2E3 (SEC ID Nº 56), TP-3C3 (SEC ID Nº 120), TP-2G5 (SEC ID Nº 76), TP-4B7 (SEC ID Nº 160), TP-2G6 (SEC ID Nº 80), TP-3C2 (SEC ID Nº 116), TP-2D7 (SEC ID Nº 52), TP-3G1 (SEC ID Nº 140), TP-2E5 (SEC ID Nº 60), TP-2B8 (SEC ID Nº 36), TP-3F1 (SEC ID Nº 132), TP-3A3 (SEC ID Nº 100), TP-4E8 (SEC ID Nº 164), TP-4A7 (SEC ID Nº 152), TP- 4H8 (SEC ID Nº 172), TP-2A6 (SEC ID Nº 12), TP-2C1 (SEC ID Nº 44), TP-3G3 (SEC ID Nº 144), TP-2B 1(SEC ID Nº 24), TP-2G7 (SEC ID Nº 84), TP-3H2 (SEC ID Nº 148), TP-2A2 (SEC ID Nº 4), TP-3E1 (SEC ID Nº 128), TP-2G2 (SEC ID Nº 68), TP-3D3 (SEC ID Nº 124), TP-2G9 (SEC ID Nº 88), TP-2B4 (SEC ID Nº 32), TP-3A2 (SEC ID Nº 96), TP-2F9 (SEC ID Nº 64), TP-3A4 (SEC ID Nº 104), TP-3C 1 (SEC ID Nº 136), TP-3F2 (SEC ID Nº 136), y TP-4G8 (SEC ID Nº 168).

Fig. 8: Gráfico que muestra la tasa de supervivencia en 24 horas tras la transacción de la vena de la cola en ratones tratados con (1) el anticuerpo anti-TFPI TP-2A8 ("2A8"), (2) 2A8 y factor VIII recombinante, (3) IgG de ratón y (4) factor VIII recombinante.

Fig. 9: Gráfico que muestra los ensayo del tiempo de coagulación y del tiempo de formación de coágulos para ratones tratados con el anticuerpo anti-TFPI TP-2A8 ("2A8"), factor VIIa y la combinación de 2A8 y factor VIIa.

Fig. 10: Gráfico que muestra el tiempo de coagulación para sangre

humana normal tratada con un inhibidor del FVIII con el anticuerpo anti-TFPI TP-2A8 ("2A8") y el anticuerpo anti-TFPI TP-4B7 ("4B7") en comparación con el inhibidor de FVIII solo.

Descripción detallada

Definiciones

El término "inhibidor de la vía del factor tisular" o "TFPI" como se usa en la presente memoria descriptiva se refiere a cualquier variante, isoforma y homólogo de especie del TFPI humano que se expresa de forma natural en las células. En una forma de realización preferida de la invención, la unión de un anticuerpo de la invención al TFPI reduce el tiempo de coagulación sanguínea.

Como se usa en la presente memoria descriptiva, un "anticuerpo" se refiere a un anticuerpo entero y a cualquier fragmento de unión al antígeno (es decir, "porción de unión a antígeno") o una cadena sencilla del mismo. El término incluye una molécula de inmunoglobulina de longitud completa (p. ej., un anticuerpo IgG) que es natural o se forma mediante procedimientos recombinantes de fragmento génico de inmunoglobulina normal o una porción inmunológicamente activa de una molécula de inmunoglobulina, tal como un fragmento de anticuerpo, que conserva la actividad de unión específica. Con independencia de la estructura, un fragmento de anticuerpo se une con el mismo antígeno que es reconocido por el anticuerpo de longitud completa. Por ejemplo, un fragmento de anticuerpo monoclonal anti-TFPI se une a un epítopo del TFPI. La función de unión a antígeno de un anticuerpo se puede realizar mediante fragmentos de un anticuerpo de longitud completa. Ejemplos de

fragmentos de unión abarcados dentro del término "porción de unión a antígeno" de un anticuerpo incluyen (i) un fragmento Fab es un fragmento monovalente compuesto por los dominios VL, VH, CL y CH I; (ii) un fragmento $F(ab')_2$ es un fragmento bivalente que comprende dos fragmentos Fab unidos por un puente disulfuro en la región bisagra; (iii) un fragmento Fd que consta de los dominios VH y CH1; (iv) un fragmento Fv que consta de los dominios VL y VH de un único brazo de un anticuerpo; (v) un fragmento dAb (Ward y col., Nature 341 :544-546, 1989) que consta de un dominio VH; y (vi) una región determinante de la complementariedad (CDR) aislada. Además, aunque los dos dominios del fragmento Fv, V_L y V_H, están codificados por genes distintos, pueden unirse, usando procedimientos recombinantes, mediante un ligador sintético que permite que se formen en forma de una proteína de una cadena en la que las regiones V_L y V_H se aparean para formar moléculas monovalentes (conocidas como Fv de cadena sencilla (scFv); véase, por ejemplo, Bird y col. (1988) Science 242:423-426; y Huston y col. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883). Estos anticuerpos de cadena sencilla también se pretende que entren dentro del término "porción de unión a antígeno" de un anticuerpo. Estos fragmentos de anticuerpo se obtienen usando técnicas convencionales conocidas para los expertos en la técnica y los fragmentos se seleccionan según su utilidad del mismo modo que son anticuerpos intactos.

Como se usa en la presente memoria descriptiva, los términos "que inhibe la unión" y "bloquea la unión" (p. ej., en referencia a la inhibición/bloqueo de la unión del ligando de TFPI al TFPI) se usan de forma intercambiable y abarcan la inhibición o bloqueo total y parcial También se

pretende que inhibición y bloqueo incluyan cualquier disminución mensurable en la afinidad de unión del TFPI a un sustrato fisiológico cuando entra en contacto con un anticuerpo anti-TFPI en comparación con el TFPI que no está en contacto con un anticuerpo anti-TFPI, por ejemplo el bloqueo de la interacción del TFPI con el factor Xa o el bloqueo de la interacción de un complejo TFPI-factor Xa con un factor tisular, el factor VIIa o el complejote factor tisular/factor VIIa en al menos aproximadamente 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, o 100 %.

Los términos "anticuerpo monoclonal" o "composición de anticuerpo monoclonal" como se usa en la presente memoria se refieren a una preparación de moléculas de anticuerpo de composición molecular sencilla. Una composición de anticuerpo monoclonal muestra una especificidad y afinidad de unión sencilla por un epítopo concreto. De acuerdo con esto, la expresión "anticuerpo monoclonal humano" se refiere a anticuerpos que muestran una especificidad de unión única que tienen regiones variables y constantes derivadas de secuencias de inmunoglobulina germinal humana. Los anticuerpos humanos de la invención pueden incluir residuos de aminoácidos no codificados por las secuencias de inmunoglobulina germinal humana (p. ej., mutaciones introducidas mediante mutagénesis aleatoria o especificidad e sitio in vitro o mediante mutación somática in vivo).

Con un "anticuerpo aislado", como se usa en la presente memoria, se pretende hacer referencia a un anticuerpo que es sustancialmente libre de otros anticuerpos que tienen diferentes especificidades antigénicas (p. ej., un anticuerpo aislado que se une al TFPI está sustancialmente libre de anticuerpos que se unen a antígenos distintos al TFPI). Un anticuerpo aislado

que se une a un epítopo, isoforma o variante de TFPI humano puede, no obstante, tener reactividad cruzada con otros antígenos relacionados, por ejemplo de otras especies (p. ej., homólogos de especies del TFPI). Además, un anticuerpo asilado puede estar sustancialmente libre de otro material celular y/o sustancias químicas.

Como se usa en la presente memoria, "unión específica" se refiere a la unión del anticuerpo a un antígeno predeterminado. Normalmente, el anticuerpo se une con una afinidad de al menos aproximadamente 10^5 M^{-1} y se une al antígeno predeterminado con una afinidad superior, por ejemplo al menos dos veces mayor, que su afinidad de unión a un antígeno irrelevante (p. ej., BSA, caseína) distinto del antígeno predeterminado o un antígeno estrechamente relacionado. Las frases "un anticuerpo que reconoce un antígeno" y "un anticuerpo específico de un antígeno" se usan de forma intercambiable en la presente memoria con el término "un anticuerpo que se une específicamente a un antígeno."

Como se usa en la presente memoria, el término "afinidad alta" para un anticuerpo IgG se refiere a una afinidad de unión de al menos aproximadamente 10^7 M^{-1}, en algunas formas de realización de al menos aproximadamente 10^8 M^{-1}, en algunas formas de realización de al menos aproximadamente 10^9 M^{-1}, 10^{10} M^{-1}, 10^{11} M^{-1} o mayor, por ejemplo de hasta 10^{13} M^{-1} o mayor. No obstante, unión de "afinidad elevada" puede variar para otros isotipos del anticuerpo. Por ejemplo, unión de "afinidad elevada" para un isotipo IgM se refiere a una afinidad de unión de al menos aproximadamente $1{,}0 \times 10^7$ M^{-1}. Como se usa en la presente memoria, "isotipo" se refiere a la clase de anticuerpo (p. ej., IgM o IgG1) codificado en los genes de la región

constante de la cadena pesada.

"Región determinante de la complementariedad" o "CDR" se refiere a una de tres regiones hipervariables dentro de la región variable de la cadena pesada o la región variable de la cadena ligera de una molécula de anticuerpo que forman la superficie de unión a antígeno en el extremo N que es complementaria a la estructura tridimensional del antígeno unido. Desde el extremo N de una cadena pesada o ligera, estas regiones determinantes de la complementariedad están indicadas como "CDR1," "CDR2," y "CDR3," respectivamente. Las CDR están implicadas en la unión antígeno-anticuerpo y la CDR3 comprende una región única específica para la unión antígeno-anticuerpo. Por tanto, un sitio de unión a antígeno puede incluir seis CDR, que comprenden las regiones CDR de cada una de las regiones V de las cadenas pesada y ligera.

Como se usa en la presente memoria, "sustituciones conservadoras" se refiere a modificaciones de un polipéptido que implican la sustitución de uno o más aminoácidos para aminoácidos que tienen propiedades bioquímicas similares que no tienen como resultado la pérdida de una función biológica o bioquímica del polipéptido. Una "sustitución conservadora de aminoácido" es una en la que el residuo de aminoácido está sustituido por otro residuo de aminoácido que tiene una cadena lateral similar. En la técnica se han definido familias de residuos de aminoácidos que tienen cadenas laterales similares. Estas familias incluyen aminoácidos con cadenas laterales básicas (p. ej., lisina, arginina, histidina), cadenas laterales ácidas (p. ej., ácido aspártico, ácido glutámico), cadenas laterales polares sin carga (p. ej., glicina, asparagina, glutamina, serina, treonina, tirosina, cisteína), cadenas laterales no

polares (p. ej., alanina, valina, leucina, isoleucina, prolina, fenilalanina, metionina, triptófano), cadenas laterales beta—ramificadas (p. ej., treonina, valina, isoleucina) y cadenas laterales aromáticas (p. ej., tirosina, fenilalanina, triptófano, histidina). Se cree que los anticuerpos de la presente invención pueden tener sustituciones de aminoácidos conservadoras y seguir conservando su actividad.

Para ácidos nucleicos y polipéptidos, la expresión "homología sustancial" indica que dos ácidos nucleicos o dos polipéptidos, o sus secuencias designadas, cuando se alinean y comparan óptimamente, son idénticas, con las adecuadas inserciones o deleciones de nucleótidos o de aminoácidos, en al menos aproximadamente el 80 % de los nucleótidos o aminoácidos, normalmente al menos aproximadamente del 85 %, preferentemente aproximadamente el 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, o 95 %, más preferentemente al menos aproximadamente el 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 99,1 %, 99,2 %, 99,3 %, 99,4 %, o 99,5 % de los nucleótidos o aminoácidos. Como alternativa, existe una homología sustancial para los ácidos nucleicos cuando los segmentos hibridan en condiciones de hibridación selectiva con la hebra complementaria. La invención incluye secuencias de ácidos nucleicos y secuencias de polipéptidos que tienen homología sustancial con las secuencias de ácidos nucleicos y secuencias de polipéptidos específicas citadas en la presente memoria.

El porcentaje de identidad entre dos secuencias es una función del número de posiciones idénticas compartidas por las secuencias (es decir, % de homología= nº de posiciones idénticas/nº total de posiciones por 100), teniendo en cuenta el número de huecos, y la longitud de cada hueco, que se han de

introducir para la alineación óptima de las dos secuencias. La comparación de las secuencias y la determinación del porcentaje de identidad entre dos secuencias se puede conseguir usando un algoritmo matemático, tal como, sin limitaciones, el módulo AlignX™ de Vector NTI™ (Invitrogen Corp., Carlsbad, CA). Para el AlignX™, los parámetros por defecto de la alineación múltiple son: penalización por abertura de huecos: 10; penalización por extensión huecos: 0,05; intervalo de penalización por separación de huecos: 8; % de identidad para retraso de la alineación: 40. (otros detalles se pueden encontrar en http://www.invitrogen.cot/site/us/en/home/LINNEA-Online-Guides/LINNEACommunities/ Vector-NTI-Community/ Sequence -analysis-and-data-management- softwarefor- PC s/A1ignX-Module-for- Vector-NTI-Advance.reg.us .html).

Otro procedimiento para determinar la mejor coincidencia global entre una secuencia problema (una secuencia de la presente invención) y una secuencias sujeto, también denominado alineación de la secuencia global, se puede determinar usando el programa CLUSTALW (Thompson et al., Nucleic Acids Research, 1994, 2(22): 4673-4680), que se basa en el algoritmo de Higgins et al., (Computer Applications in the Biosciences (CABIOS), 1992, 8(2): 189-191). En una alineación de secuencias, las secuencias problema y sujeto son ambas secuencias de ADN. El resultado de dicha alineación de secuencia global está en porcentaje de identidad. Los parámetros preferidos usados en una alineación CLUSTALW de secuencias de ADN para calcular el porcentaje de identidad a través de alineaciones pareadas son: Matriz = IUB, k-tuple = 1, Número de diagonales superiores = 5, Penalización por hueco = 3, Penalización por abertura de hueco = 10, Penalización por extensión de hueco

= 0,1. Para alineaciones múltiples se prefieren los siguientes parámetros CLUSTALW: Penalización por abertura de hueco= 10, parámetro por extensión de hueco = 0,05; Intervalo de por Penalización por separación de hueco = 8; %Identidad para retraso de alineación= 40.

Los ácidos nucleicos pueden estar presentes en células enteras, en un lisado celular, o en forma parcialmente purificada o sustancialmente pura. Un ácido nucleico se "aísla" o se "convierte en sustancialmente puro" cuando se purifica de otros componentes celulares con los que normalmente está asociado en el entorno natural. Para aislar un ácido nucleico se puede usar técnicas estándar tales como las siguientes: tratamiento alcalino/SDA, bandas con CsCl, cromatografía en columna, electroforesis en gel de agarosa y otras bien conocidas en la técnica.

Anticuerpos monoclonales

Se identificaron 44 anticuerpos de unión a TFPI mediante cribado en fase sólida y detección selectiva de bibliotecas de anticuerpos humanos contra TFPI.. La región variable de la cadena pesada y la región variable de la cadena ligera de cada anticuerpo monoclonal se secuenciaron y se identificaron sus regiones CDR. Los números de identificación de secuencia ("SEC ID Nº") corresponden a estas regiones de cada anticuerpo monoclonal y se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1. Resumen de los números de identificación de secuencia (("SEC ID Nº") de la región variable de la cadena pesada ("VH") y de la región variable de la cadena ligera ("VL") de cada anticuerpo monoclonal de unión a TFPI. Los números de identificación de secuencia para las regiones CDR (("CDR1,"

"CDR2," y "CDR3") de cada cadena ligera y pesada también se proporcionan.

A.N.: secuencia de ácido nucleico; A.A: secuencia de aminoácidos.

Clon	VL		VH		VL			VH		
	A.N.	A.A.	A.N.	A.A.	CDR1	CDR2	CDR3	CDR1	CDR2	CDR3
TP-2A2	1	2	3	4	173	216	259	302	345	388
TP-2A5,1	5	6	7	8	174	217	260	303	346	389
TP-2A6	9	10	11	12	175	218	261	304	347	390
TP-2A8	13	14	15	16	176	219	262	305	348	391
TP-2A10	17	18	19	20	177	220	263	306	349	392
TP-2B1	21	22	23	24	178	221	264	307	350	393
TP-2B3	25	26	27	28	179	222	265	308	351	394
TP-2B4	29	30	31	32	180	223	266	309	352	395
TP-2B8	33	34	35	36	181	224	267	310	353	396
TP-2B9	37	38	39	40	182	225	268	311	354	397
TP-2C1	41	42	43	44	183	226	269	312	355	398
TP-2C7	45	46	47	48	184	227	270	313	356	399
TP-2D7	49	50	51	52	185	228	271	314	357	400
TP-2E3	53	54	55	56	186	229	272	315	358	401
TP-2E5	57	58	59	60	187	230	273	316	359	402
TP-2F9	61	62	63	64	188	231	274	317	360	403
TP-2G2	65	66	67	68	189	232	275	318	361	404
TP-2G4	69	70	71	72	190	233	276	319	362	405
TP-2G5	73	74	75	76	191	234	277	320	363	406
TP-2G6	77	78	79	80	192	235	278	321	364	407

Clon	VL		VH		VL			VH		
	A.N.	A.A.	A.N.	A.A.	CDR1	CDR2	CDR3	CDR1	CDR2	CDR3
TP-2G7	81	82	83	84	193	236	279	322	365	408
TP-2G9	85	86	87	88	194	237	280	323	366	409
TP-2H10	89	90	91	92	195	238	281	324	367	410
TP-3A2	93	94	95	96	196	239	282	325	368	411
TP-3A3	97	98	99	100	197	240	283	326	369	412
TP-3A4	101	102	103	104	198	241	284	327	370	413
TP-3B3	105	106	107	108	199	242	285	328	371	414
TP-3B4	109	110	111	112	200	243	286	329	372	415
TP-3C2	113	114	115	116	201	244	287	330	373	416
TP-3C3	117	118	119	120	202	245	288	331	374	417
TP-3D3	121	122	123	124	203	246	289	332	375	418
TP-3E1	125	126	127	128	204	247	290	333	376	419
TP-3F1	129	130	131	132	205	248	291	334	377	420
TP-3F2	133	134	135	136	206	249	292	335	378	421
TP-3G1	137	138	139	140	207	250	293	336	379	422
TP-3G3	141	142	143	144	208	251	294	337	380	423
TP-3G2	145	146	147	148	209	252	295	338	381	424
TP-4A7	149	150	151	152	210	253	296	339	382	425
TP-4A9	153	154	155	156	211	254	297	340	383	426
TP-4B7	157	158	159	160	212	255	298	341	384	427
TP-4E8	161	162	163	164	213	256	299	342	385	428
TP-4G8	165	166	167	168	214	257	300	343	386	429
TP-4H8	169	170	171	172	215	258	301	344	387	430

Clon	VL		VH		VL			VH		
	A.N.	A.A.	A.N.	A.A.	CDR1	CDR2	CDR3	CDR1	CDR2	CDR3
TP-3C1	85	86	135	136	194	237	280	335	378	421

En una forma de realización se proporciona un anticuerpo monoclonal aislado que se une al inhibidor de la vía del factor tisular, en el que el anticuerpo comprende una CDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo constituido por las SEC ID Nº 388-430. Estas CDR3 se identifican de las cadenas pesadas de los anticuerpos idenrificados durante el cribado en fase sólida y la detección selectiva. En otra forma de realización, este anticuerpo comprende además (a) una CDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo compuesto por las SEC ID Nº 302-344, (b) una CDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo compuesto por las SEC ID Nº 345-387, o () una CDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo compuesto por las SEC ID Nº 302-344 y una CDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo compuesto por las SEC ID Nº 345-387.

En otra forma de realización se proporcionan anticuerpos que comparten una CDR3 de una de las cadenas ligeras de los anticuerpos identificados durante el cribado en fase sólida y la detección selectiva. Por tanto, a presente invención está dirigida a un anticuerpo monoclonal aislado que se une al inhibidor de la vía del factor tisular, en el que el anticuerpo comprende una CDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo constituido por las SEC ID Nº 259-301. En otras formas de realización, el

de realización, el anticuerpo comprende además (a) una CDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo compuesto por las SEC ID Nº 173-215, (b) una CDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo compuesto por las SEC ID Nº 216-258, o () una CDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo compuesto por las SEC ID Nº 173-215 y una CDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo compuesto por las SEC ID Nº 216-258.

En otra forma de realización, el anticuerpo comprende una CDR3 de una cadena pesada y una CDR3 de una cadena ligera de los anticuerpos seleccionados mediante cribado en fase sólida y la detección selectiva. Por tanto, se proporciona un anticuerpo que se une al inhibidor de la vía del factor tisular, en el que el anticuerpo comprende una CDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo constituido por las SEC ID Nº 388-430 y una CDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo compuesto por las SEC ID Nº 259-301. En otra forma de realización, el anticuerpo comprende además (a) una CDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo compuesto por las SEC ID Nº 302-344, (b) una CDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo compuesto por las SEC ID Nº 345-387, (c) una CDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo compuesto por las SEC ID Nº 173-215 y/o (d) una CDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo compuesto por las SEC ID Nº 216-258.

En otras formas de realización específicas, el anticuerpo comprende las

regiones variables de las cadenas pesada y ligera, que comprende:

(a) una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 173, 216 y 259, y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 302, 345 y 388;

(b) una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 174, 217 y 260, y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 303, 346 y 389;

(c) una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 175, 218 y 261, y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 304, 347 y 390;

(d) una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 176, 219 y 262, y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 305, 348 y 391;

(e) una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 177, 220 y 263, y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 306, 349 y 392;

(f) una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 178, 221 y 264, y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 307, 350 y 393;

(g) una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 179, 222 y 265, y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 308, 351 y 394;

(h) una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 180, 223 y 266, y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 309, 352 y 395;

(i) una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 181, 224 y 267, y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 310, 353 y 396;

(j) una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 182, 225 y 268, y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 311, 354 y 397;

(k) una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 183, 226 y 269, y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 312, 355 y 398;

(l) una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 184, 227 y 270, y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 313, 356 y 399;

(m) una región variable de la cadena ligera que comprende una

secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 185, 228 y 271, y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 314, 357 y 400;

(n) una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 186, 229 y 272, y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 315, 358 y 401;

(o) una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 187, 230 y 273, y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 316, 359 y 402;

(p) una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 188, 231 y 274, y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 317, 360 y 403;

(q) una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 189, 232 y 275, y una

275, y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 318, 361 y 404;

(r) una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 190, 233 y 276, y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 319, 362 y 405;

(s) una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 191, 234 y 277, y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 320, 363 y 406;

(t) una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 192, 235 y 278, y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 321, 364 y 407;

(u) una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 193, 236 y 279, y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia

secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 322, 365 y 408;

(v) una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 194, 237 y 280, y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 323, 366 y 409;

(w) una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 195, 238 y 281, y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 324, 367 y 410;

(x) una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 196, 239 y 282, y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 325, 368 y 411;

(y) una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 197, 240 y 283, y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 326, 369 y 412;

412;

(z) una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 198, 241 y 284, y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 327, 370 y 413;

(aa) una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 199, 242 y 285, y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 328, 371 y 414;

(bb) una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 200, 243 y 286, y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 329, 372 y 415;

(cc) una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 201, 244 y 287, y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 330, 373 y;

(dd) una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia

secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 202, 245 y 288, y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 331, 374 y 417;

(ee) una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 203, 246 y 289, y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 332, 375 y 418;

(ff) una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 204, 247 y 290, y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 333, 376 y 419;

(gg) una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 205, 248 y 291, y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 334, 377 y 420;

(hh) una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 206, 249 y 292, y una

292, y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 335, 378 y 421;

(ii) una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 207, 250 y 293, y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 336, 379 y 422;

(jj) una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 208, 251 y 294, y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 337, 380 y 423;

(kk) una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 209, 252 y 295, y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 338, 381 y 424;

(ll) una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 210, 253 y 296, y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia

secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 339, 382 y 425;

(mm) una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 211, 254 y 297, y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 340, 383 y 426;

(nn) una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 212, 255 y 298, y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 341, 384 y 427;

(oo) una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 213, 256 y 299, y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 342, 385 y 428;

(pp) una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 214, 257 y 300, y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 343, 386 y 429;

429;

(qq) una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 215, 258 y 301, y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 344, 387 y 430; o

(rr) una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 194, 237 y 280, y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 335, 378 y 421.

En otra forma de realización, la invención está dirigida a anticuerpos que comprenden:

(a) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 2 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 4;

(b) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 6 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 8;

(c) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 10 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 12;

(d) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 14 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 16;

(e) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 18 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 20;

(f) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 22 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 24;

(g) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 26 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 28;

(h) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 30 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 32;

(i) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia

polipeptídica de la SEC ID Nº 34 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 36;

(j) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 38 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 40;

(k) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 42 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 44;

(l) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 46 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 48;

(m) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 50 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 52;

(n) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 54 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 56;

(0) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 58 y una región variable de la cadena

pesada que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 60;

(p) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 62 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 64;

(q) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 66 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 68;

(r) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 70 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 72;

(s) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 74 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 76;

(t) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 78 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 80;

(u) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 82 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 84;

(v) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 86 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 88;

(w) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 90 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 92;

(x) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 94 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 96;

(y) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 98 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 100;

(z) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 102 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 104;

(aa) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 106 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 108;

(bb) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 110 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 112;

(cc) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 114 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 116;

(dd) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 118 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 120;

(ee) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 122 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 124;

(ff) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 126 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 128;

(gg) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 130 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 132;

(hh) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia

polipeptídica de la SEC ID Nº 134 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 136;

(ii) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 138 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 140;

(jj) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 142 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 144;

(kk) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 146 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 148;

(ll) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 150 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 152;

(mm) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 154 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 156;

(nn) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 158 y una región variable de la cadena

pesada que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 160;

(oo) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 162 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 164;

(pp) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 166 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 168;

(qq) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 170 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 172; o

(rr) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 86 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 136.

También se proporciona un anticuerpo monoclonal aislado que se une al inhibidor de la vía del factor tisular humano, en el que el anticuerpo comprende una región variable de la cadena pesada humana que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, o 99,5 % con una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo constituido por las secuencias de aminoácidos expuestas en las SEC ID Nº 4, SEC ID Nº 8, SEC

ID Nº 12, SEC ID Nº 16, SEC ID Nº 20, SEC ID Nº 24, SEC ID Nº 28, SEC ID Nº 32, SEC ID Nº 36, SEC ID Nº 40, SEC ID Nº 44, SEC ID Nº 48, SEC ID Nº 52, SEC ID Nº 56, SEC ID Nº 60, SEC ID Nº 64, SEC ID Nº 68, SEC ID Nº 72, SEC ID Nº 76, SEC ID Nº 80, SEC ID Nº 84, SEC ID Nº 88, SEC ID Nº 92, SEC ID Nº 96, SEC ID Nº100, SEC ID Nº 104, SEC ID Nº 108, SEC ID Nº 112, SEC ID Nº 116, SEC ID Nº 120, SEC ID Nº 124, SEC ID Nº 128, SEC ID Nº 132, SEC ID Nº 136, SEC ID Nº 140, SEC ID Nº 144, SEC ID Nº 148, SEC ID Nº 152, SEC ID Nº 156, SEC ID Nº 160, SEC ID Nº 164, SEC ID Nº 168 y SEC ID Nº 172.

También se proporciona un anticuerpo monoclonal aislado que se une al inhibidor de la vía del factor tisular humano, en el que el anticuerpo comprende una región variable de la cadena pesada humana que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad de 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, o 99,5 % con una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo constituido por las secuencias de aminoácidos expuestas en las SEC ID Nº 2, SEC ID Nº 6, SEC ID Nº 10, SEC ID Nº 14, SEC ID Nº 18, SEC ID Nº 22, SEC ID Nº 26, SEC ID Nº 30, SEC ID Nº 34, SEC ID Nº 38, SEC ID Nº 42, SEC ID Nº 46, SEC ID Nº 50, SEC ID Nº 54, SEC ID Nº 58, SEC ID Nº 62, SEC ID Nº 66, SEC ID Nº 70, SEC ID Nº 74, SEC ID Nº 78, SEC ID Nº 82, SEC ID Nº 86, SEC ID Nº 90, SEC ID Nº 94, SEC ID Nº 98, SEC ID Nº 102, SEC ID Nº 106, SEC ID Nº 1 10, SEC ID Nº 114, SEC ID Nº 118, SEC ID Nº 122, SEC ID Nº 126, SEC ID Nº 130, SEC ID Nº 134, SEC ID Nº 138, SEC ID Nº 142, SEC ID Nº 146, SEC ID Nº 150, SEC ID Nº 154, SEC ID Nº 158, SEC ID Nº 162, SEC ID Nº 166, y SEC ID Nº 170.

Además de depender de las descripciones de anticuerpos usando los

identificadores de secuencia tratados con anterioridad, algunas formas de realización también se pueden describir por referencia a los clones de Fab aislados en los experimentos descritos en la presente memoria. En algunas formas de realización, los anticuerpos recombinantes comprenden las CDR3 de las cadenas pesada y/o ligera de los clones siguientes: TP-2A2, TP-2A5.1, TP-2A6, TP-2A8, TP-2A10, TP-2B1, TP-2B3, TP-2B4, TP-2B8, TP-2B9, TP-2C1, TP-2C7, TP-2D7, TP-2E3, TP-2E5, TP-2F9, TP-2G2, TP-2G4, TP-2G5, TP-2G6, TP-2G7, TP-2G9, TP-2H10, TP-3A2, TP-3A3, TP-3A4, TP-3B3 , TP-3B4, TP-3C 1, TP-3C2, TP-3C3 , TP-3D3, TP-3E1, TP-3F1, TP-3F2, TP-3G1, TP-3G3, TP-3H2, TP-4A7, TP-4A9, TP-4B7, TP-4E8, TP-4G8, o TP-4H8. En algunas formas de realización, los anticuerpos pueden comprender además las CDR2 de estos anticuerpos y seguir comprendiendo las CDR1 de estos anticuerpos. En otras formas de realización, los procedimientos pueden además comprender cualquier combinación de las CDR.

De acuerdo con esto, en otra forma de realización se proporcionan anticuerpos anti-TFPI que comprenden: (1) regiones estructurales de la cadena pesada humana, una región CDR1 de la cadena pesada humana, una región CDR2 de la cadena pesada humana y una region CDR3 de la cadena pesada humana, en las que la región CDR3 de la cadena pesada humana es la CDR3 de la cadena pesada de CDR3 de TP-2A2, TP-2A5.1, TP-2A6, TP-2A8, TP-2A10, TP-2B 1, TP-2B3, TP-2B4, TP-2B8, TP-2B9, TP-2C1, TP-2C7, TP-2D7, TP-2E3, TP-2E5, TP-2F9, TP-2G2, TP-2G4, TP-2G5, TP-2G6, TP-2G7, TP-2G9, TP-2H10, TP-3A2, TP-3A3 , TP-3A4, TP-3B3, TP-3B4, TP-3C1, TP-3C2, TP-3C3 , TP-3D3, TP-3E1, TP-3F1, TP-3F2, TP-3G1, TP-3G3, TP-3H2, TP-4A7, TP-4A9, TP-4B7, TP-4E8, TP-4G8, o TP-4H8; y (2) regiones estructurales

de la cadena ligera humana, una región CDR1 de la cadena ligera humana, una región CDR2 de la cadena ligera humana y una region CDR3 de la cadena ligera humana, en las que la región CDR3 de la cadena ligera humana es la CDR3 de la cadena ligera de TP-2A2, TP-2A5.1, TP-2A6, TP-2A8, TP-2A10, TP-2B 1, TP-2B3, TP-2B4, TP-2B8, TP-2B9, TP-2C1, TP-2C7, TP-2D7, TP-2E3, TP-2E5, TP-2F9, TP-2G2, TP-2G4, TP-2G5, TP-2G6, TP-2G7, TP-2G9, TP-2H10, TP-3A2, TP-3A3, TP-3A4, TP-3B3, TP-3B4, TP-3C 1, TP-3C2, TP-3C3 , TP-3D3, TP-3E1, TP-3F1, TP-3F2, TP-3G1, TP-3G3, TP-3H2, TP-4A7, TP-4A9, TP-4B7, TP-4E8, TP-4G8, o TP-4H8, en las que el anticuerpo se une a TFPI. El anticuerpo puede además comprender la CDR2 de la cadena pesada y/o la CDR2 de la cadena ligera de TP-2A2, TP-2A5.1, TP-2A6, TP-2A8, TP-2A10, TP-2B 1, TP-2B3, TP-2B4, TP-2B 8, TP-2B9, TP-2C1, TP-2C7, TP-2D7, TP-2E3, TP-2E5, TP-2F9, TP-2G2, TP-2G4, TP-2G5, TP-2G6, TP-2G7, TP-2G9, TP-2H10, TP-3A2, TP-3A3, TP-3A4, TP-3B3 , TP-3B4, TP-3C1, TP-3C2, TP-3C3 , TP-3D3, TP-3E1, TP-3F1, TP-3F2, TP-3G1, TP-3G3, TP-3H2, TP-4A7, TP-4A9, TP-4B7, TP-4E8, TP-4G8, o TP-4H8. El anticuerpo puede además comprender la CDR1 de la cadena pesada y/o la CDR1 de la cadena ligera de TP-2A2, TP-2A5.1, TP-2A6, TP-2A8, TP-2A10, TP-2B 1, TP-2B3, TP-2B4, TP-2B8, TP-2B9, TP-2C1, TP-2C7, TP-2D7, TP-2E3, TP-2E5, TP-2F9, TP-2G2, TP-2G4, TP-2G5, TP-2G6, TP-2G7, TP-2G9, TP-2H10, TP-3A2, TP-3A3, TP-3A4, TP-3B3 , TP-3B4, TP-3C1, TP-3C2, TP-3C3, TP-3D3, TP-3E1, TP-3F1, TP-3F2, TP-3G1, TP-3G3, TP-3H2, TP-4A7, TP-4A9, TP-4B7, TP-4E8, TP-4G8, o TP-4H8.

Las regiones CDR1, 2 y/o 3 de los anticuerpos sometidos a ingeniería descritos con anterioridad pueden comprender la(s) secuencia(s) de

aminoácidos exactas como las de TP-2A2, TP-2A5.1, TP-2A6, TP-2A8, TP-2A10, TP-2B 1, TP-2B3, TP-2B4, TP-2B8, TP-2B9, TP-2C1, TP-2C7, TP-2D7, TP-2E3, TP-2E5, TP-2F9, TP-2G2, TP-2G4, TP-2G5, TP-2G6, TP-2G7, TP-2G9, TP-2H10, TP-3A2, TP-3A3, TP-3A4, TP-3B3, TP-3B4, TP-3C1, TP-3C2, TP-3C3 , TP-3D3, TP-3E1, TP-3F1, TP-3F2, TP-3G1, TP-3G3, TP-3H2, TP-4A7, TP-4A9, TP-4B7, TP-4E8, TP-4G8, o TP-4H8 divulgadas en la presente memoria.

No obstante, el experto en la técnica apreciará que algunas desviaciones de las secuencias exactas de las CDR de TP-2A2, TP-2A5.1, TP-2A6, TP-2A8, TP-2A10, TP-2B 1, TP- 2B3, TP-2B4, TP-2B8, TP-2B9, TP-2C1, TP-2C7, TP-2D7, TP-2E3, TP-2E5, TP-2F9, TP- 2G2, TP-2G4, TP-2G5, TP-2G6, TP-2G7, TP-2G9, TP-2H10, TP-3A2, TP-3A3, TP-3A4, TP-3B3 , TP-3B4, TP-3C 1, TP-3C2, TP-3C3 , TP-3D3, TP-3E1, TP-3F1, TP-3F2, TP-3G1, TP-3G3, TP-3H2, TP-4A7, TP-4A9, TP-4B7, TP-4E8, TP-4G8, o TP-4H8 pueden ser posibles al tiempo que mantienen la capacidad del anticuerpo para unirse al TFPI de forma eficaz. De acuerdo con esto, en otra forma de realización, el anticuerpo sometido a ingeniería puede estar compuesto por una o más CDR que tienen, por ejemplo, una identidad de al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 99,5 % con una o más CDR de TP-2A2, TP-2A5.1, TP-2A6, TP-2A8, TP-2A10, TP-2B 1, TP-2B3, TP-2B4, TP-2B 8, TP-2B9, TP-2C1, TP-2C7, TP-2D7, TP-2E3, TP-2E5, TP-2F9, TP-2G2, TP-2G4, TP-2G5, TP-2G6, TP-2G7, TP-2G9, TP-2H10, TP-3A2, TP-3A3, TP-3A4, TP-3B3 , TP-3B4, TP-3C1, TP-3C2, TP-3C3 , TP-3D3, TP-3E1, TP-3F1, TP-3F2, TP-3G1, TP-3G3, TP-3H2, TP-4A7, TP-4A9, TP-4B7, TP-4E8, TP-4G8, o TP-4H8.

El anticuerpo puede ser de cualquiera de varias clases de anticuerpos, tales como, sin limitaciones, un anticuerpo IgG1, Ig02, IgG3, Ig04, IgM, IgA1, IgA2, una IgA secretora e IgD, e IgE.

En otra forma de realización se proporciona un anticuerpo monoclonal completamente humano aislado frente al inhibidor de la vía del factor tisular humano.

En otra forma de realización se proporciona un anticuerpo monoclonal completamente humano aislado frente al dominio 2 de Kunitz del inhibidor de la vía del factor tisular humano.

Ácidos nucleicos

También se proporcionan moléculas de ácidos nucleicos aisladas que codifican cualquiera de los anticuerpos monoclonales descritos con anterioridad.

Procedimientos para preparar anticuerpos frente a TFPI

El anticuerpo monoclonal se puede producir de forma recombinante expresando una secuencia de nucleótidos que codifica las regiones variables del anticuerpo monoclonal de acuerdo con las formas de realización de la invención en una célula huésped. Con la ayuda de un vector de expresión, un ácido nucleico que contiene la secuencia de nucleótidos se puede transfeccionar y expresar en una célula huésped adecuada para la producción. De acuerdo con esto, también se proporciona un procedimiento para producir un anticuerpo monoclonal que se une al TFPI humano, que comprende:

(a) transfeccionar una molécula de ácido nucleico que codifica un anticuerpo monoclonal de la invención en una célula huésped.

(b) cultivar la célula huésped para expresar el anticuerpo monoclonal en la célula huésped y, opcionalmente,

(c) aislar y purificar el anticuerpo monoclonal producido, en el que la molécula de ácido nucleico comprende una secuencia de nucleótidos que codifica un anticuerpo monoclonal de la presente invención.

En un ejemplo, para expresar los anticuerpos, o fragmentos de anticuerpos de los mismos, los ADN que codifican las cadenas ligera y pesada de longitud parcial o completa, obtenidos mediante técnicas de biología molécula estándar se insertan en vectores de expresión de modo que los genes están operablemente unidos a secuencias de control de la transcripción y la traducción. En este contexto, la expresión "unido de forma operativa" quiere decir que un gen del anticuerpo está ligado en un vector tal que las secuencias de control de la transcripción y la traducción dentro del vector sirven a la función prevista de regulación de la transcripción y la traducción del gen del anticuerpo. El vector de expresión y las secuencias de control de la expresión se escogen de modo que sean compatibles con la célula huésped usada para la expresión. El gen de la cadena ligera del anticuerpo y el gen de la cadena pesada del anticuerpo se pueden insertar en vectores distintos o, más normalmente, ambos genes se insertan en el mismo vector de expresión. Los genes del anticuerpo se insertan en el vector de expresión mediante procedimientos estándar (p. ej., ligando sitios de restricción complementarios en el fragmento del gen del anticuerpo y en el vector, o ligando los extremos

romos si no hay sitios de restricción presentes). Las regiones variables de las cadenas ligera y pesada de los anticuerpos descritos en la presente memoria se pueden usar para crear genes de los anticuerpos de longitud completa de un isotipo de anticuerpo insertándolas en vectores de expresión que ya codifican las regiones constante de la cadena pesada y constantes de la cadena ligera del isotipo deseado, de modo que el segmento VH está operativamente unido al(los) segmento(s) CH dentro del vector y el segmento VL está unido operablemente al segmento CL dentro del vector. Adicionalmente, o como alternativa, el vector de expresión recombinante también puede codificar un péptido señal que facilita la secreción de la cadena del anticuerpo a partir de una célula huésped. El gen de la cadena del anticuerpo puede clonarse en el vector de modo que el péptido señal esté unido dentro del marco al extremo amino del gen de la cadena del anticuerpo. El péptido señal puede ser un péptido señal de inmunoglobulina o un péptido señal heterólogo (es decir, un péptido señal de una proteína no inmunoglobulínica).

Además de los genes que codifican la cadena del anticuerpo, los vectores de expresión recombinantes de la invención portan secuencias reguladoras que controlan la expresión de los genes de la cadena del anticuerpo en una célula huésped. Con la expresión "secuencia reguladora" se pretende incluir promotores, potenciadores y otros elementos de control de la expresión (p. ej., señales de poliadenilación) que controlan la transcripción o la traducción de los genes de la cadena de anticuerpo. Dichas secuencias reguladoras se describen en, por ejemplo, Goeddel; Gene Expression Technology. Methods in Enzymology 185, Academic Press, San Diego, Calif.

(1990). Los expertos en la técnica apreciarán que el diseño del vector de expresión, incluida la selección de las secuencias reguladoras, puede depender de factores tales como la elección de la célula huésped que se va a transformar, el nivel de expresión de proteína deseado, etc. Ejemplos de secuencias reguladoras para la expresión en células huésped de mamífero incluyen elementos víricos que dirigen niveles elevados de expresión proteica en células de mamífero, tal como promotores y/o potenciadores derivados de citomegalovirus (CMV), virus 40 de simios (SV40), adenovirus (p. ej., el promotor tardío principal del adenovirus (AdMLP)), y polioma. Como alternativa, se pueden usar secuencias reguladoras no virales, tales como el promotor de ubiquitina o el promotor de ß-globina.

Además de los genes de la cadena del anticuerpo y de las secuencias reguladoras, los vectores de expresión recombinantes pueden portar secuencias adicionales, tales como secuencias que regulan la replicación del vector en las células huésped (p. ej., orígenes de replicación) y genes marcadores seleccionables. El gen marcador seleccionable facilita la selección de las células huésped en las que se ha introducido el vector (véase, por ejemplo, las patentes de EE.UU. nº 4.399.216, 4.634.665 y 5.179.017, todas de Axel y col.) Por ejemplo, normalmente, el gen marcador seleccionable confiere resistencia a fármacos, tales como G418, higromicina o metotrexato, a una célula huésped en la que el vector se ha introducido. Ejemplos de genes marcadores seleccionables preferidos se incluyen el gen de la dihidrofolato reductasa (DHFR) (para usar en células huésped dhfr- con selección con metotrexato/amplificación) y el gen neo (para la selección de G418).

Para la expresión de las cadenas ligera y pesada, el(los) vector(es) de

expresión que codifican las cadenas ligera y pesada se transfeccionan en una célula huésped mediante técnicas estándar. Las diversas formas del término "transfección" están destinadas a abarcar una amplia variedad de técnicas usadas habitualmente para la introducción de ADN exógeno en una célula huésped procariota o eucariota, por ejemplo electroporación, precipitación con fosfato cálcico, transfección en DEAE-dextrano y similares. Aunque es teóricamente posible expresar los anticuerpos de la invención en células huésped tanto procariotas como eucariotas, la expresión de anticuerpos en células eucariotas, y más preferentemente en células huésped de mamífero, es la más preferida porque es más probable que dichas células eucariotas, y en particular las células de mamífero, se ensamblen y secreten un anticuerpo inmunológicamente activo y adecuadamente plegado.

Ejemplos de células huésped de mamífero para expresar los anticuerpos recombinantes incluyen células de ovario de hámster chino (células CHO) (incluidas las células dhfr-, CHO, descritas en Urlaub y Chasin, (1980) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:4216-4220, usaron con un marcador seleccionable de DHFR, por ejemplo tal como se describe en R. J. Kaufman y P. A. Sharp (1982) Mol. Biol 159:601-621), células de myeloma NSO, células COS, células HKB1 y células 5P2. Cuando los vectores de expresión que codifican los genes de anticuerpo se introducen en células huésped de mamífero, los anticuerpos se producen mediante cultivo de las células huésped durante un periodo de tiempo suficiente para permitir la expresión del anticuerpo en las células huésped o la secreción del anticuerpo en el medio de cultivo en el que crecen las células huésped. Los anticuerpos se pueden recuperar del medio de cultivo usando procedimientos de purificación proteica estándar, tales como

estándar, tales como ultrafiltración, cromatografía de exclusión por tamaño, intercambio de cromatografía y centrifugación.

Uso de secuencias parciales de anticuerpos para expresar anticuerpos intactos

Los anticuerpos interaccionan con antígenos diana predominantemente a través de residuos de aminoácidos que se localizan en las seis CDR de la cadena pesada y la ligera. Por este motivo, las secuencias de aminoácidos dentro de las CDR son más diversas entre anticuerpos individuales que las secuencias fuera de las CDR. *Véase, por ejemplo*, las Fig. 6 y 7, en las que se identifican las regiones CDR en las cadenas variables ligera y pesada, respectivamente, del anticuerpo monoclonal de acuerdo con la presente invención. Dado que las secuencias de CDR son responsables de la mayoría de las interacciones anticuerpo-antígeno, es posible expresar anticuerpos recombinantes que simulen las propiedades de los anticuerpos específicos naturales construyendo vectores de expresión que incluyan secuencias CDR del anticuerpo natural específico introducido en las secuencias estructurales de un anticuerpo diferente con propiedades diferentes (véase, por ejemplo, Riechmann, L. et al., 1998, Nature 332:323-327; Jones, P. et al., 1986, Nature 321:522-525; and Queen, C. et al., 1989, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 86:10029-10033). Dichas secuencias estructurales se puede obtener de bases de datos de ADN públicos que incluye las secuencias génicas de anticuerpo germinal. Estas secuencias germinales diferirán de las secuencias del gen del anticuerpo maduro porque no incluyen genes variables completamente ensamblados, que se forman mediante la unión V(D)J durante la madurez de las células B, No es necesario obtener toda la secuencia de ADN de un

anticuerpo concreto para recrear un anticuerpo recombinante intacto que tenga propiedades de unión similares a las del anticuerpo original (véase el documento WO 99/45962). La secuencia parcial de las cadenas pesadas y ligeras que abarcan las regiones CDR normalmente es suficiente para este fin. La secuencia parcial se usa para determinar qué segmentos génicos germinales variables y de unión contribuyeron a los genes variables del anticuerpo recombinado. La secuencia germinal se usa después para llenar las porciones perdidas de las regiones variables. Las secuencias líder de las cadenas pesada y ligera se escinden durante la maduración de las proteínas y no contribuyen a las propiedades del anticuerpo final. Por esta razón es necesario usar la correspondiente secuencia líder germinal para los constructos de expresión. Para añadir secuencias perdidas, las secuencias de ADNc clonadas se pueden combinar con oligonucleótidos sintéticos mediante ligadura o amplificación por PCR. Como alternativa, toda la región variable se puede sintetizar como un grupo de oligonucleótidos cortos, solapantes, y combinarse mediante amplificación por PCR para crear un clon de región variable enteramente sintética. Este procedimiento tiene ciertas ventajas, tales como la eliminación o inclusión de sitios de restricción concretos, u optimización de codones concretos.

Las secuencias nucleotídicas de los transcritos de las cadenas pesada y ligera se usan para diseñar un grupo solapante de oligonucleótidos sintéticos para crear secuencias V sintéticas con idénticas capacidades de codificación de aminoácidos que las secuencias naturales. Las secuencias sintéticas de las cadenas pesada y kappa pueden diferir de las secuencias naturales de tres modos: Tiras de bases nucleotídicas repetidas se interrumpen para facilitar la

síntesis de oligonucleótidos y la amplificación por PCR; los sitios óptimos de inicio de la traducción se incorporan de acuerdo con las normas de Kozak (Kozak, 1991, J. Biol. Chem. 266:19867-19870); y los sitios HindIII se introducen antes de los sitios de inicio de la traducción.

Para las regiones variables de las cadenas pesada y ligera, las secuencias codificadoras optimizadas, y las correspondientes no codificadora, se rompen en 30-50 secciones nucleotídicas en aproximadamente el centro del oligonucleótidos no codificador correspondiente, Por tanto, para cada cadena, los oligonucleótidos se pueden ensamblar en grupos de doble hebra solapantes que abarcan segmentos de 150-400 nucleótidos. Los grupos se usan después como moldes para producir productos de amplificación por PCR de 150-400 nucleótidos. Normalmente, un único grupo de oligonucleótidos de la región variable se romperá en dos grupos que se amplifican por separado para generar dos productos de PCR solapantes. A continuación, estos productos solapantes se combinan mediante amplificación por PCR para formar la región variable completa. También puede ser deseable incluir un fragmento solapante de la región constante de la cadena pesada o ligera en la amplificación por PCR para generar fragmentos que se puedan clonar fácilmente en los constructos del vector de expresión.

Las regiones variables de las cadenas pesada y ligera reconstruidas se combinan después con secuencias clonadas promotoras, de inicio de la traducción, región constante, región 3' no traducida, de poliadenilación y de terminación de la transcripción para formar constructos de vectores de expresión. Los constructos de expresión de las cadenas pesada y ligera se pueden combinar en un único vector, cotransfeccionar, transfeccionar en serie

o transfeccionar por separado en células huésped que se condensan después para formar una célula huésped que expresa ambas cadenas.

Por tanto, en otro aspecto, las características estructurales de un anticuerpo anti-TFPI humano, por ejemplo TP2A8, TP2G6, TP2G7, TP4B7, etc., se usan para crear anticuerpos anti-TFPI humanos estructuralmente relacionados que conservan la función de la unión al TFPI. Más específicamente, una o más CDR de las regiones de cadena pesada y ligera identificadas específicamente de los anticuerpos monoclonales de la invención se pueden combinar de forma recombinante con regiones estructurales y CDR humanas conocidas para crear anticuerpos anti-TFPI humanos sometidos a ingeniería recombinante de la invención.

De acuerdo con esto, en otra forma de realización se proporciona un procedimiento para preparar un anticuerpo anti-TFPI que comprende: Preparar un anticuerpo que comprende (1) regiones estructurales de la cadena pesada humana y CDR de la cadena pesada humana, en las que la CDR3 de la cadena pesada humana comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de las secuencias de de aminoácidos SEC ID Nº 388-430 y/o (2) regiones estructurales de la cadena ligera humana y CDR de la cadena ligera humana, en las que la CDR3 de la cadena ligera humana comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de las secuencias de de aminoácidos SEC ID Nº 259-301; en las que el anticuerpo conserva la capacidad de unirse al TFPI. En otras formas de realización, el procedimiento se pone en práctica usando otras CDR de la invención.

Composiciones farmacéuticas

También se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden cantidades terapéuticamente eficaces de un anticuerpo monoclonal anti-TFPI y un vehículo farmacéuticamente aceptable. "Vehículo farmacéuticamente aceptable" es una sustancia que se puede añadir al ingrediente activo para ayudar a formular o estabilizar la preparación y que no produce efectos toxicológicos adversos significativos en el paciente. Ejemplos de dichos vehículos son bien conocidos para los expertos en la técnica e incluyen agua, azúcares tales como maltosa o sacarosa, albúmina, sales tales como cloruro sódico etc. Otros vehículos se describen en, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences de E. W. Martin. Dichas composiciones contendrán una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un anticuerpo monoclonal anti-TFPI.

Vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. El uso de dichos medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas es bien conocido en la técnica. Preferentemente, la composición se formula para inyección parenteral. La composición se puede formular en forma de una solución, microemulsión, liposoma u otra estructura ordenada adecuada para la elevada concentración del fármaco. El vehículo puede ser un disolvente o medio de dispersión que contenga, por ejemplo, agua, etanol, un poliol (por ejemplo glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido, y similares) y mezclas adecuadas de los mismos. En algunos casos, incluirá agentes isotónicos, por ejemplo azúcares, polialcoholes tales como manitol, sorbitol o cloruro sódico en la composición.

Se pueden preparar soluciones inyectables estériles mediante la incorporación del compuesto activo en la cantidad requerida en un disolvente adecuado con uno o una combinación de ingredientes enumerados en lo que antecede, según se requiera, seguido por esterilización por microfiltración. En general, las dispersiones se preparan mediante la incorporación del compuesto activo en un vehículo estéril que contiene un medio de dispersión básico y los otros ingredientes requeridos de los enumerados en lo que antecede. En el caso de los polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, algunos procedimientos de preparación preferidos son secado al vacío y liofilización, que da un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente deseado adicional a partir de una solución del mismo previamente filtrada para esterilizar.

Usos farmacéuticos

El anticuerpo monoclonal puede usarse para fines terapéuticos para tratar deficiencias o defectos genéticos y adquiridos de la coagulación. Por ejemplo, los anticuerpos monoclonales en las formas de realización descritas con anterioridad se pueden usar para bloquear la interacción de TFPI con FXa o para prevenir la inhibición dependiente de TFPI de la actividad de TF/FVIIa. De forma adicional, el anticuerpo monoclonal puede usarse también para restablecer una generación dirigida por TF/FVIIa de Fxa para sortear la insuficiencia de la amplificación de Fxa dependiente de FVIII o FIX.

Los anticuerpos monoclonales tienen uso terapéutico en el tratamiento de trastornos de hemostasia tales como trombocitopenia, trastornos de las plaquetas y trastornos de hemorragia (p. ej., hemofilia A y hemofilia B). Dichos

trastornos se pueden tratar administrando una cantidad terapéuticamente eficaz del anticuerpo monoclonal anti-TFPI a un paciente que lo necesite. Los anticuerpos monoclonales también tienen uso terapéutico en el tratamiento de hemorragias no controladas en indicaciones tales como traumatismos e ictus hemorrágico. Por tanto, también se proporciona un procedimiento para acortar el tiempo de sangrado que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo monoclonal anti-TFPI de la invención a un paciente que lo necesite.

Los anticuerpos se pueden usar en forma de monoterapia o en combinación con otras terapias para abordar un trastorno hemostásico. Por ejemplo, se cree que la coadministración de uno o más anticuerpos de la invención con un factor de coagulación tal como el factor VIIa, el factor VIII o el factor IX es útil para tratar la hemofilia. En una forma de realización, se proporciona un procedimiento para tratar deficiencias o defectos genéticos y adquiridos de la coagulación, que comprende administrar (a) una primera cantidad de un anticuerpo monoclonal que se une al inhibidor de la vía del factor tisular humano y (b) una segunda cantidad de factor VIII o de factor IC, en el que dichas cantidades primera y segunda juntas son eficaces para tratar dichas deficiencias o defectos. En otra forma de realización, se proporciona un procedimiento para tratar deficiencias o defectos genéticos y adquiridos de la coagulación, que comprende administrar (a) una primera cantidad de un anticuerpo monoclonal que se une al inhibidor de la vía del factor tisular humano y (b) una segunda cantidad de factor VIII o de factor IC, en el que dichas cantidades primera y segunda juntas son eficaces para tratar dichas deficiencias o defectos, y, además, en el que el factor VII no se administra de

manera conjunta. La invención también incluye una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de la combinación de un anticuerpo monoclonal de la invención y el factor VIII o factor IX, en la que la composición no contiene factor VII. "Factor VII" incluye el factor VII y el factor VIIa. Es probable que estas terapias de combinación reduzcan la frecuencia de infusión necesaria del factor de coagulación. Por coadministración o terapia de combinación se quiere decir administración de los dos fármacos terapéuticos, cada uno formulado por separado o juntos en una composición y, cuando se formulan por separado, se administran aproximadamente a la vez o en momentos diferentes, pero en el mismo periodo terapéutico.

Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar por vía parenteral a los sujetos que sufran hemofilia A o B, a una dosificación y frecuencia que puede variar con la gravedad del episodio de sangrado o, en el caso de la terapia profiláctica, puede variar con la gravedad de la deficiencia de la coagulación del paciente.

Las composiciones se pueden administrar a los pacientes que las necesiten en forma de bolo o de infusión continua. Por ejemplo, una administración en bolo de un anticuerpo de la invención presente en forma de fragmento Fab puede estar en una cantidad de 0,0025 a 100 mg/kg de peso corporal, de 0,025 a 0,25 mg/kg, de 0,010 a 0,10 mg/kg o de 0,10-0,50 mg/kg. Para la infusión continua, un anticuerpo de la invención presente en forma de fragmento Fab se puede administrar a 0,001 a 100 mg/kg de peso corporal/minuto, de 0,0125 a 1,25 mg/kg/min, de 0,010 a 0,75 mg/kg/min, de 0,010 a 1,0 mg/kg/min o de 0,10-0,50 mg/kg/min. Durante un periodo de 1-24 horas, 1-12 horas, 2-12 horas, 6-12 horas, 2-8 horas o 1-2 horas. Para la

administración de un anticuerpo de la invención presente en forma de anticuerpo de longitud completa (con las regiones constantes completas), las cantidades de dosificación pueden ser de aproximadamente 1-10 mg/kg de peso corporal, 2-8 mg/kg, o 5-6 mg/kg. Dichos anticuerpos de longitud completa se administrarían, normalmente, mediante infusión ampliada a un periodo desde treinta minutos a tres horas. La frecuencia de la administración dependería de la gravedad de la afección. La frecuencia podría variar desde tres veces a la semana a una vez cada dos o tres semanas.

De forma adicional, las composiciones se pueden administrar a los pacientes mediante inyección subcutánea. Por ejemplo, una dosis de 10 a 100 mg de anticuerpo anti-TFPI se puede administrar a los pacientes mediante inyección subcutánea semanalmente, cada dos semanas o mensualmente,

Como se usa en la presente memoria, "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de un anticuerpo monoclonal anti-TFPI o de una combinación de dicho anticuerpo y factor VIII o factor IX que es necesaria para aumentar de forma eficaz el tiempo de coagulación in vivo o, de otro modo, producir un beneficio mensurable in vivo en un paciente que lo necesite. La cantidad exacta dependerá de numerosos factores, incluidos, entre otros, los componentes y las características físicas de la composición terapéutica, la población de pacientes a la que está destinado, el modo de administración, las consideraciones de cada paciente individual y similares, y un experto en la técnica puede determinarla con facilidad.

Ejemplos

Materiales y procedimientos generales

Ejemplo 1 Cribado en fase sólida y detección selectiva de la biblioteca de anticuerpos monoclonales contra el TFPI humano

Cribado en fase sólida de la biblioteca de anticuerpos monoclonales contra el TFPI

Los anticuerpos anti-TFPI se seleccionaron mediante cribado en fase sólida de fagos que expresaron biblioteca combinatoria de anticuerpos humanos HuCal Gold (Rothe et al., J. Mol. Bio1., 2008, 376: 1182-1200) contra el TFPI humano (American Diagnostica). En pocas palabras, placas Maxisorp de 96 pocillos se revistieron con 200 µl de TFPI (5 µg/ml) durante la noche a 4 °C y las placas se bloquearon después con un tampón de PBS con 5 % de leche. Después de lavar las placas con PBS que contiene 0,01 % de Tween-20 (PBST), se añadió una alícuota de la biblioteca combinatoria de anticuerpos humanos a los pocillos revestidos con TFPI y se incubaron durante 2 horas. El fago no unido se eliminó mediante lavado con PBST y el fago unido al antígeno se eluyó con ditiotreitol, se infectó y amplificó en la cepa de E. coli TG1. El fago se rescató mediante fagos colaboradores para el siguiente ciclo de cribado en fase sólida. Se realizó un total de tres ciclos de cribado en fase sólida y los clones de los últimos dos ciclos se sometieron a detección selectiva con TFPI humano en un ensayo de ELISA.

Detección selectiva de clones de anticuerpos mediante unión a antígeno en un ELISA

Para seleccionar los clones que se unen al TFPI humano, los genes de Fab de los clones de los fagos del segundo y tercer ciclo de cribado en fase sólida se subclonaron en un vector de expresión bacteriano y se expresaron en

la cepa TG1 de E. coli. El lisado bacteriano se añadió a los pocillos de las placas Maxisorp revestidas con TFPI. Después de lavar, el Fab anti-humano de cabra conjugado con HRP se usó como anticuerpo de detección y las placas se desarrollaron añadiendo AmplexRed (Invitrogen) con peroxide de hidrógeno. Una señal de al menos cinco veces mayor que la inicial se consideró positiva. La reactividad cruzada de los anticuerpos anti-TFPI humano con TFPI de ratón se determinó mediante un ELISA similar de unión a TFPI de ratón. Las placas se revistieron con TFPI de ratón (R&D System), BSA y lisozima. Los últimos dos antígenos se usaron como controles negativos. Un grupo representativo de datos se muestra en la Fig. 1.

Secuencias de los anticuerpos anti-TFPI humano

Después del cribado en fase sólida y de la detección selectiva de la biblioteca de anticuerpos humanos HuCal Gold contra TFPI, se realizó la secuenciación del ADN sobre los clones de anticuerpos positivos, lo que dio como resultado 44 secuencias únicas de anticuerpos (Tabla 2). Entre estas secuencias de anticuerpos, 29 cadenas ligeras lambda y 15 cadenas ligeras kappa. Nuestro análisis de la región variable de las cadenas pesadas revela 28 de VH3, 14 de VH6, 1 de VH1 y 1 de VH5.

Tabla 2. Secuencia peptídica de la región variable de 44 anticuerpos anti-TFPI.

Clon	VL	VH
TP-2A2	DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNIRTYYVHWYQQKPGQ APVWIYGDSKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDE ADYYCQSYDSEADSEVFGGGTKLTVLGQ (SEC ID Nº 2)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNNAMNWVRQAP GKGLEWVSTISYDGSNTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARQAGGWTYSYTDVWGQGTLVTVSS (SEC ID Nº 4)
TP-2A5.1	DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNIPEKYVHWYQQKPGQ APVLVIHGDNNRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDE ADYYCQSFDAGSYFVFGGGTKLTVLGQ (SEC ID Nº 6)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGSWVRQAPG KGLEWVSVISGSGSSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCARVNISTHFDVWGQGTLVTVSS (SEC ID Nº 8)
TP-2A6	ELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDKIGSKYVYWYQQKPG PVLVIYDSNRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDEA YYCASYDSIYSYWVFGGGTKLTVLGQ (SEC ID Nº 10)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYAMSWVRQAP GKGLEWVSSIISSSSETYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARLMGYGHYYPFDYWGQGTLVTVSS (SEC ID Nº 12)
TP-2A8	DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNLRNYYAHWYQQKPGQ APVWIYYDNNRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDE ADYYCQSWDDGVPVFGGGTKLTVLGQ (SEC ID Nº 14)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSYGMSWVRQAP GKGLEWVSSIRGSSSSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARKYRYWFDYWGQGTLVTVSS (SEC ID Nº 16)
TP-2A10	DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDKLGKKYVHWYQQKPGQ APVLVIYGDDKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDE ADYYCQAWGSISRFVFGGGTKLTVLGQ (SEC ID Nº 18)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYSMNWVRQAP GKGLEWVSAISYTGSNTHYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARAFLGYKESYFDIWGQGTLVTVSS (SEC ID Nº 20)
TP-2B1	DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNLGNKYAHWYQQKPGQ APVLVIYYDNKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDE ADYYCQSWTPGSNTMVFGGGTRLTVLGQ (SEC ID Nº 22)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMSWVRQAS GKGLEWVSSIKGSGSNTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARNGGLIDVWGQGTLVTVSS (SEC ID Nº 24)
TP-2B3	DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQNIGSNYLAWYQQKP GQAPRLLIYGASTRATGVPARFNGSGSGTDFTLTISSLEPE DFAVYYCQQLNSIPVTFGQGTKVEIKRT (SEC ID Nº 26)	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSNSAAWGWIRQ SPGRGLEWLGMIYYRSKWYNSYAVSVKSRITINPDTSKNQF SLQLNSVTPEDTAVYYCARTMSKYGGPGMDVWGQGTLVTVS S(SEC ID Nº 28)
TP-2B4	DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDALGTYYAYWYQQKPGQ APVLVIYGDMNRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDE ADYYCQSYDAGVKPAVFGGGTKLTVLGQ (SEC ID Nº 30)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYSMTWVRQAP GKGLEWVSGISYNGSNTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARIYYMNLLAGWGQGTLVTVSS (SEC ID Nº 32)

Clon	VL	VH
TP-2B8	DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNLRGYYASWYQQK PGQ APVLVIYEDNNRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAE DE ADYYCQSWDSPYVHVFGGGTKLTVLGQ (SEC ID Nº 34)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGNSMHW VRQAP GQGLEWMGTIFPYDGTTKYAQKFQGRVTMTRDTSIST AYME LSSLRSEDTAVYYCARGVHSYFDYWGQGTLVTVSS (SEC ID Nº 36)
TP-2B9	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIRSYLAWYQQ KPG KAPKLLIYKASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP ED FAVYYCHQYSDSPVTFGQGTKVEIKRT (SEC ID Nº 38)	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSNSAAWG WIRQ SPGRGLEWLGMIYHRSKWYNDYAVSVKSRITINPDTS KNQF SLQLNSVTPEDTAVYYCARYSSIGHMDYWGQGTLVTV SS (SEC ID Nº 40)
TP-2C1	DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDSIGSYYAHWYQQK PGQ APVLVIYYDSKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAE DE ADYYCQAYTGQSISRVFGGGTKLTVLGQ (SEC ID Nº 42)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSPYVMSW VRQAP GKGLEWVSSISSSSSNTYYADSVKGRFTISRDNSKNTL YLQ MNSLRAEDTAVYYCARGDSYMYDVWGQGTLVTVSS (SEC ID Nº 44)
TP-2C7	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIRNNLAWYQQ KPG KAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP ED FAVYYCQQRNGFPLTFGQGTKVEIKRT (SEC ID Nº 46)	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSNSAAWG WIRQ SPGRGLEWLGIIYYRSKWYNHYAVSVKSRITINPDTSK NQF SLQLNSVTPEDTAVYYCARSNWSGYFDYWGQGTLVT VSS (SEC ID Nº 48)
TP-2D7	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYTYLS WY LQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLK ISR VEAEDVGVYYCQQYDNAPITFGQGTKVEIKRT (SEC ID Nº 50)	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSNSAAWG WIRQ SPGRGLEWLGLIYYRSKWYNDYAVSVKSRITINPDTSK NQF SLQLNSVTPEDTAVYYCARFGDTNRNGTDVWGQGTL VTVSS (SEC ID Nº 52)
TP-2E3	DIALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDIGGYNYVSWYQ QH PGKAPKLMIYGVNYRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISG LQA EDEADYYCSSADKFTMSIVFGGGTKLTVLGQ (SEC ID Nº 54)	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSNSAAWG WIRQ SPGRGLEWLGMIYYRSKWYNDYAVSVKSRITINPDTS KNQF SLQLNSVTPEDTAVYYCARVNQYTSSDYWGQGTLVTV SS (SEC ID Nº 56)
TP-2E5	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQPIYNSLSWYQQ KPG KAPKLLIYGVSNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP ED FAVYYCLQVDNLPITFGQGTKVEIKRT (SEC ID Nº 58)	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSNSAAWS WIRQ SPGRGLEWLGMIFYRSKWNNDYAVSVKSRITINPDTS KNQF SLQLNSVTPEDTAVYYCARVNANGYYAYVDLWGQGTL VTVSS (SEC ID Nº 60)
TP-2F9	DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSQYLAWYQ QKP GQAPRLLIYAASSRATGVPARFSGSGSGTDFTLTISSLE PE DFAVYYCQQDSNLPATFGQGTKVEIKRT (SEC ID Nº 62)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFYKYAMHW VRQAP GKGLEWVSGIQYDGSYTYYADSVKGRFTISRDNSKNT LYLQ MNSLRAEDTAVYYCARYYCKCVDLWGQGTLVTVSS (SEC ID Nº 64)

Clon	VL	VH
TP-2G2	DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNIRKFYVHWYQQKPGQ APVLVIYGTNKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDE ADYYCQSYDSKFNTVFGGGTKLTVLGQ (SEC ID Nº 66)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMNWVRQAP GKGLEWVSAILSDGSSTSYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARYPDWGWYTDVWGQGTLVTVSS (SEC ID Nº 68)
TP-2G4	DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDALRKHYVYWYQQKPGQ APVLVIYGDNNRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDE ADYYCQSYDKPYPILVFGGGTKLTVLGQ (SEC ID Nº 70)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMTWVRQAP GKGLEWVSNISYSGSNTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARVGYYYGFDYWGQGTLVTVSS (SEC ID Nº 72)
TP-2G5	SPATLSLSPGERATLSCRASQNVSSNYLAWYQQKP LIYDASNRATGVPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPE CQQFYDSPQTFGQGTKVEIKRT (SEC ID Nº 74)	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSNSAAWSWIRQ SPGRGLEWLGFIYYRSKWYNDYAVSVKSRITINPDTSKNQF SLQLNSVTPEDTAVYYCARHNPDLGFDYWGQGTLVTVSS (SEC ID Nº 76)
TP-2G6	DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQYVTSSYLAWYQQKP GQAPRLLIYGSSRATGVPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPED FATYYCQQYSSSPITFGQGTKVEIKRT (SEC ID Nº 78)	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSSSAAWSWIRQ SPGRGLEWLGIIYYRSKWYNDYAVSVKSRITINPDTSKNQF SLQLNSVTPEDTAVYYCARHSMVGFDVWGQGTLVTVSS (SEC ID Nº 80)
TP-2G7	DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNLGTYYVHWYQQKPGQ APVLVIYGDNNRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDE ADYYCQTYDSNNESIVFGGGTKLTVLGQ (SEC ID Nº 82)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNSYAMSWVRQAP GKGLEWVSNISSNSSNTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARKGGGEHGFFPSDIWGQGTLVTVSS (SEC ID Nº 84)
TP-2G9	DIALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDLGGFNTVSWYQQH PGKAPKLMIYSVSSRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQA EDEADYYCQSYDLNNLVFGGGTKLTVLGQ (SEC ID Nº 86)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNSYAMTWVRQAP GKGLEWVSAIKSDGSNTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARNDSGWFDVWGQGTLVTVSS (SEC ID Nº 88)
TP-2H10	DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSFYLAWYQQKP GQAPRLLIYGSSSRATGVPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPE DFATYYCQQYDSTPSTFGQGTKVEIKRT (SEC ID Nº 90)	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSNGAAWGWIRQ SPGRGLEWLGFIYRRSKWYNSYAVSVKSRITINPDTSKNQF SLQLNSVTPEDTAVYYCARQDGMGGMDSWGQGTLVTVSS (SEC ID Nº 92)
TP-3A2	DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNIGSRYAYWYQQKPGQ APVVVIYDDSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDE ADYYCAAYTFYARTVFGGGTKLTVLGQ (SEC ID Nº 94)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYYLSWVRQAP GKGLEWVSGISYNGSSTNYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARNWRYSLGADSWGQGTLVTVSS (SEC ID Nº 96)

Clon	VL	VH
TP-3A3	DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNIGSKYVHWYQQK PGQ APVVVIYEDSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAE DE ADYYCQSWDKSEGYVFGGGTKLTVLGQ (SEC ID Nº 98)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNNNAISWV RQAP GKGLEWVSAINSSSSSTSYADSVKGRFTISRDNSKNTL YLQ MNSLRAEDTAVYYCARGHHRGHSWASFIDYWGQGTL VTVSS (SEC ID Nº 100)
TP-3A4	DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNLRDKYASWYQQK PGQ APVLVIYSKSERPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAE DE ADYYCSSYTLNPNLNYVFGGGTKLTVLGQ (SEC ID Nº 102)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMH WVRQAP GKGLEWVSSISYDSSNTYYADSVKGRFTISRDNSKNTL YLQ MNSLRAEDTAVYYCARYGGMDYWGQGTLVTVSS (SEC ID Nº 104)
TP-3B3	DIELTQPASVSVAPGQTARISCSGDNLRSKYAHWYQQK PGQ APVLVIYGDNNRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAE DE ADYYCSAYAMGSSPVFGGGTKLTVLGQ (SEC ID Nº 106)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHW VRQAP GKGLEWVSNISYMGSNTNYADSVKGRFTISRDNSKNT LYLQ MNSLRAEDTAVYYCARGLFPGYFDYWGQGTLVTVSS (SEC ID Nº 108)
TP-3B4	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNISNYLNWYQQ KPG KAPKLLIYGTSSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP ED FAVYYCQQYGNNPTTFGQGTKVEIKRT (SEC ID Nº 110)	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSNGAAW GWIRQ SPGRGLEWLGHIYYRSKWYNSYAVSVKSRITINPDTSK NQF SLQLNSVTPEDTAVYYCARWGGIHDGDIYFDYWGQGT LVTV SS (SEC ID Nº 112)
TP-3C1	DIALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDLGGFNTVSWYQ QH PGKAPKLMIYSVSSRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISG LQA EDEADYYCQSYDLNNLVFGGGTKLTVLGQ (SEC ID Nº 86)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMHW VRQAP GKGLEWVSGISYSSSFTYYADSVKGRFTISRDNSKNTL YLQ MNSLRAEDTAVYYCARALGGGVDYWGQGTLVTVSS (SEC ID Nº 136)
TP-3C2	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSITNYLNWYQQ KPG KAPKLLIYDVSNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP ED FAVYYCQQYSGYPLTFGQGTKVEIKRT (SEC ID Nº 114)	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSSSAAWS WIRQ SPGRGLEWLGMIYYRSKWYNHYAVSVKSRITINPDTS KNQF SLQLNSVTPEDTAVYYCARGGSGVMDVWGQGTLVTV SS (SEC ID Nº 116)
TP-3C3	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSINPYLNWYQQ KPG KAPKLLIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP ED FAVYYCQQLDNRSITFGQGTKVEIKRT (SEC ID Nº 118)	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSNSAAWG WIRQ SPGRGLEWLGVIYYRSKWYNDYAVSVKSRITINPDTSK NQF SLQLNSVTPEDTAVYYCARARAKKSGGFDYWGQGTL VTVSS (SEC ID Nº 120)
TP-3D3	DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDSLGSKFAHWYQQK PGQ APVLVIYDDSNRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAE DE ADYYCSTYTSRSHSYVFGGGTKLTVLGQ (SEC ID Nº 122)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYASWV RQAPG KGLEWVSGISGDGSNTHYADSVKGRFTISRDNSKNTL YLQM NSLRAEDTAVYYCARYDNFYFDVWGQGTLVTVSS (SEC ID Nº 124)

Clon	VL	VH
TP-3E1	DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNIGSYYAYWYQQKPGQ APVLVIYDDSNRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDE ADYYCQSYDSTGLLVFGGGTKLTVLGQ (SEC ID Nº 126)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMTWVRQAP GKGLEWVSVISSVGSNTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARPTKAGRTWWWGPYMDVWGQGTLVTV SS (SEC ID Nº 128)
TP-3F1	DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNIGSYFASWYQQKPGQ APVLVIYDDSNRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDE ADYYCEGSNVFGGGTKLTVLGQ (SEC ID Nº 130)	QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTDYWIGWVRQMP GKGLEWMGIIQPSDSDTNYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQ WSSLKASDTAMYYCARFMWWGKYDSGFDVWGQGTLVTVSS (SEC ID Nº 132)
TP-3F2	DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNLPSKSVYWYQQKPGQ APVLVIYGDNNRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDE ADYYCQSWTSRPMVVFGGGTKLTVLGQ (SEC ID Nº 134)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMHWVRQAP GKGLEWVSGISYSSSFTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARALGGGVDYWGQGTLVTVSS (SEC ID Nº 136)
TP-3G1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSYLHWYQQKPG KAPKLLIYGASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED FATYYCQQQNGYPFTFGQGTKVEIKRT (SEC ID Nº 138)	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSNSGGWGWIRQ SPGRGLEWLGLIYYRSKWYNAYAVSVKSRITINPDTSKNQF SLQLNSVTPEDTAVYYCARYLGSNFYVYSDVWGQGTLVTVS S(SEC ID Nº 140)
TP-3G3	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNIHSHLNWYQQKPG KAPKLLIYDASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED FAVYYCQQYYDYPLTFGQGTKVEIKRT (SEC ID Nº 142)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMSWVRQAP GKGLEWVSSISSSSSNTYYGDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARMHYKGMDIWGQGTLVTVSS (SEC ID Nº 144)
TP-3H2	DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDKLGKYYAYWYQQKPGQ APVLVIYGDSKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDE ADYYCSSAAFGSTVFGGGTKLTVLGQ (SEC ID Nº 146)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNSYYMSWVRQAP GKGLEWVSNISSSGSNTNYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARVHYGFDFWGQGTLVTVSS (SEC ID Nº 148)
TP-4A7	DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDALGSKFAHWYQQKPGQ APVLVIYDDSERPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDE ADYYCQAYDSGLLYVFGGGTKLTVLGQ (SEC ID Nº 150)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRNYAMNWVRQAP GKGLEWVSVISGSSSYTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARADLPYMVFDYWGQGTLVTVSS (SEC ID Nº 152)
TP-4A9	DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDALGKYYASWYQQKPGQ APVLVIYGDNKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDE ADYYCQSYTTRSLVFGGGTKLTVLGQ (SEC ID Nº 154)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMSWVRQAP GKGLEWVSLISGVSSSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARSYLGYFDVWGQGTLVTVSS (SEC ID Nº 156)

Clon	VL	VH
TP-4B7	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLVFSDGNTYLNWY LQKPGQSPQLLIYKGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISR VEAEDVGVYYCQQYDSYPLTFGQGTKVEIKRT (SEC ID Nº 158)	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSNSAAWSWIRQ SPGRGLEWLGIIYKRSKWYNDYAVSVKSRITINPDTSKNQF SLQLNSVTPEDTAVYYCARWHSDKHWGFDYWGQGTLVTVSS (SEC ID Nº 160)
TP-4E8	DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDALGSKYVSWYQQKPGQ APVLVIYGDNKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDE ADYYCQSYTYSLNQVFGGGTKLTVLGQ (SEC ID Nº 162)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNDYAMSWVRQAP GKGLEWVSLIESVSSSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARTIGVLWDDVWGQGTLVTVSS (SEC ID Nº 164)
TP-4G8	DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDKLGSKSVHWYQQKPGQ APVLVIYRDTDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDE ADYYCQTYDYILNVFGGGTKLTVLGQ (SEC ID Nº 166)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMHWVRQAP GKGLEWVSTISGYGSFTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARNGRKYGQMDNWGQGTLVTVSS (SEC ID Nº 168)
TP-4H8	DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDSIGKKYVHWYQQKPGQ APVLVIYGDNNRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDE ADYYCSTADSVITYKNVFGGGTKLTVLGQ (SEC ID Nº 170)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDHAMHWVRQAP GKGLEWVSVIEYSGSKTNYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARGDYYPYLVFAIWGQGTLVTVSS ((SEC ID Nº 172)

Reactividad cruzada con el TFPI de ratón

Los 44 clones anteriores de unión a TFPI humano también se sometieron a ensayo de unión al TFPI de ratón en un ELISA. Se encontró que diecinueve anticuerpos presentaban reacción cruzada con el TFPI de ratón. Pata facilitar el estudio usando un modelo de hemofilia en ratón, los autores caracterizaron además estos 19 anticuerpos, así como cinco anticuerpos que eran específicos del TFPI humano. En la Fig, 1 se muestra un grupo representativo de datos. Ninguno de estos anticuerpos se unió a BSA o a la lisozima en el ELISA.

Ejemplo 2 Expresión y purificación de anticuerpos anti-TFPI

Los anticuerpos anti-TFPI (como fragmentos Fab) se expresaron y purificaron en la cepa bacteriana TG1. En pocas palabras, se escogió una única colonia de la cepa bacteriana TG1 que contenía el plásmido de expresión del anticuerpo y se cultivó durante la noche en 8 ml de medio 2 x YT en presencia de 34 μg/ml de cloranfenicol y 1 % de glucosa. Un volumen de 7 ml del cultivo se transfirió a 250 ml de medio 2 x YT fresco que contenía 34 μg/ml de cloranfenicol y 0,1 % de glucosa. Después de 3 horas de incubación se añadió IPTG o,5 mM para inducir la expresión de Fab. El cultivo continuó durante la noche a 25 ºC. El cultivo se centrifugó para sedimentar las células bacterianas. Después, el sedimento se resuspendió en tampón de lisis Bug Búster (Novagen). Después de centrifugar, el sobrenadante de la lisis bacteriana se filtró. Los fragmentos Fab se purificaron por afinidad a través de una columna de Ni-NTA (Qiagen) de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

Ejemplo 3 Determinación de la CE_{50} y la afinidad de unión de los anticuerpos anti-TFPI

Los anticuerpos Fab purificados se usaron para determinar la CE_{50} de los anticuerpos anti-TFPI frente a TFPI de ratón o humano. La CE_{50} se evaluó en un ELISA, de un modo similar al descrito en lo que antecede. Los resultados se analizaron con SoftMax. La afinidad de unión de los anticuerpos anti-TFPI se determinó en un ensayo Biacore. En pocas palabras, el antígeno, TFPI humano o de ratón, se inmovilizó en los chips CM5 usando el kit de acoplamiento de amina (GE HealthCare) de acuerdo con las instrucciones del

fabricante. La cantidad de TFPI inmovilizado se ajustó a la masa del antígeno para dar aproximadamente 300 RU. Las Fab del anticuerpo se analizaron en la fase móvil y al menos cinco concentraciones diferentes (0,1, 0,4, 1,6, 6,4 y 25 nM) de los anticuerpos purificados se usaron en el ensayo Biacore. La cinética y la afinidad de unión se calcularon con el software Biacore T100 Evaluation.

Como se muestra en la Tabla 3, los 24 Fab anti-TFPI mostraron varias CE_{50} frente al TFPI humano (de 0,09 a 792 mM) y el TFPI de ratón (0,06 a 1035 nM) y la afinidad redeterminada mediante Biacore estaba de acuerdo con varios TFPI humanos (1,25 a 1140 nM). En el estudio Biacore de los Fab frente al TFPI de ratón, la variación de la afinidad fue menor (3,08 a 51,8 nM).

Tabla 3: La actividad de unión de 24 anticuerpos contra TFPI humano o de ratón determinada mediante ELIS y Biacore (hTFPI: TFPI humano; mTFPI: TFPI de ratón; Neg: La señal fue menor de dos veces la inicial; ND, no disponible).

	CE_{50} de unión (nM)		**Afinidad (nM)**	
Clones de anticuerpos	**hTFPI**	**mTFPI**	**hTFPI**	**mTFPI**
TP-2A2	0,62	1035,88	6,57	29,8
TP-2A5	28,64	14,54	35,4	19,6
TP-2A8	0,09	0,06	1,25	3,08
TP-2B11	11,52	0,52	21,5	16,3
TP-2B3	0,84	20,18	7,4	27
TP-2C1	0,4	Neg	2,64	Neg

Clones de anticuerpos	CE $_{50}$ de unión (nM)		Afinidad (nM)	
	hTFPI	mTFPI	hTFPI	mTFPI
TP-2C7	0,6	0,6	2,01	9,33
TP-2E5	791,6	202,28	115	25,2
TP-2G5	342,52	871,34	42,1	16,1
TP-2G6	0,48	5,18	5,06	46,1
TP-2G7	23,48	Neg	26,9	Neg
TP-2G9	10,8	194,42	48,5	35,7
TP-2H10	2,18	32,4	10,2	11,5
TP-3A4	42,84	326,58	21,6	23,7
TP-3B4	35,76	34,62	14,1	20,4
TP-3C1	32,8	108,4	21,6	33,6
TP-3C2	59	956,68	17,1	28,5
TP-3G1	74,4	8,68	1140	49,1
TP-3G3	33,6	47,06	16	25,7
TP-4A9	0,17	117,68	7,6	Neg
TP-4B7	0,74	2,64	15,8	51,8
TP-4E8	36,94	Neg	35,9	ND
TP-4G8	846,92	Neg	25,2	ND
TP-4H8	72,5	Neg	32,2	ND

Ejemplo 4 Conversión de Fab anti-TFPI en IgG

Todos los anticuerpos anti-TFPI identificados son Fab completamente humanos que se pueden convertir fácilmente en IgG humana como agente

terapéutico. No obstante, en este ejemplo, los Fab seleccionados se convirtieron en un anticuerpo quimérico que contiene una región constante de IgG de ratón, de modo que son más adecuados para análisis en un modelo de ratón. La región variable de los anticuerpos seleccionados se injertó en un vector de expresión en mamíferos que contiene regiones constantes de ratón. La molécula de IgG completamente ensamblada se transfeccionó y expresó en células HKB 11 (Mei et al., Mol. Biotechnol., 2006, 34: 165-178). El sobrenadante del cultivo se recogió y se concentró. Las moléculas de IgG anti-TFPI se purificaron por afinidad a través de una columna de Hitrap Protein G (GE Healthcare) de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

Ejemplo 5 Selección de anticuerpos anti-TFPI neutralizantes

Los anticuerpos anti-TFPI neutralizantes se seleccionaron en base a su inhibición de la actividad de TFPI en tres condiciones experimentales. La actividad del TFPI se midió usando el ensato de actividad de TFPI ACTICHROME® (American Diagnostica Inc., Stamford, CT), un ensayo cromogénico de tres etapas para medir la capacidad del TFPI para inhibir la actividad catalítica del complejo TF/FVIIa para activar el factor X en factor Xa. La actividad neutralizante del anticuerpo anti-TFPI es proporcional a la cantidad de la generación de FXa restarurado. En el primer escenario, los anticuerpos anti-TFPI purificados se incubaron con TFPI humano o de ratón recombinante (R&D System) a las concentraciones indicadas. Tras la incubación, las muestras se mezclaron con TF/FVIIa y FX, y la actividad residual del complejo TF/FVIIa se midió después usando SPECTROZYME®

Fxa, un sustrato cromogénico de Fxa altamente específico. Este sustrato sólo fue escindido por el FXa generado en el ensayo, liberando un cromóforo de p-nitroanilina (pNA), que se midió a 405 nm. La actividad del TFPI presente en la muestra se interpoló de una curva estándar construida usando niveles de actividad de TFPI conocidos. El ensayo se realizó en un modo de punto final. En otros dos escenarios, los anticuerpos anti-TFPI se introdujeron en plasma humano normal o en plasma con hemofilia A y se midió la generación de FXa restablecido.

Ejemplo 6 Los anticuerpos anti-TFPI acortan el tiempo de coagulación en un ensayo del tiempo de protrombina diluida (dPT)

El ensayo de dPT se realizó esencialmente como han descrito Welsch et al., Thrombosis Res., 1991, 64(2): 213-222. En pocas palabras, se prepararon plasma humano normal (FACT, George King Biomedical), plasma con depleción de TFPI humano (American Diagnostica) o plasma de hemofilia A (George King Biomedical) mezclando el plasma con 0,1 volúmenes del tampón control con anticuerpos anti-TFPI. Tras incubar durante 30 minutos a 25 °C, las muestras de plasma (100 µl) se combinaron con 200 µl de simplastina (Biomerieux) adecuadamente diluida (dilución 1:500) como fuente de tromboplastina y se determine el tiempo de coagulación usando un fibrómetro STA4 (Stago). La tromboplastina se diluyó con PBS o tampón basado en Tris 0,05M (pH 7,5) que contiene cloruro sódico 0,1M, seroalbúmina bovina 0,1 % y cloruro cálcico 20 µM.

Ejemplo 7 Anticuerpos anti-TFPI, solos o en combinación con el factor recombinante VIII o el factor IX, acortan el tiempo de coagulación sanguínea en un ensayo ROTEM

El sistema ROTEM (Pentapharm GmbH) incluyó un instrumento de cuatro canales, un ordenador, patrones de plasma, activadores y tazas y pinzas desechables. Los parámetros trombolastográficos de los sistemas hemostásicos ROTEM incluyeron: Tiempo de coagulación (CT), que refleja el tiempo de reacción (tiempo requerido para obtener una amplitud de 2 mm tras el inicio de la recolección de datos) para el inicio de la coagulación sanguínea; tiempo de formación de coágulos (CFT) y el ángulo alfa para reflejar la propagación de la coagulación, y la amplitud máxima y los módulos elásticos máximos para reflejar la firmeza del coágulo. En el ensayo ROTEN, se evaluaron 300 µl de sangre entera o plasma citrada fresca. Todos los constituyentes se reconstituyeron y se mezclaron de acuerdo con las instrucciones del fabricante, con recolección de datos durante el periodo de tiempo requerido para cada sistema. En pocas palabras, las muestras se mezclaron retirando/dispensando 300 µl de sangre o plasma con una pipeta automática en tazas ROTEM con adición de 20 µl de $CaCl_2$ (200 mmol), seguido por mezclado inmediato de la mezcla e inicio de la recolección de datos. Los datos se recogieron durante 2 horas usando un sistema ROTEM (versión del software 2,986) controlado por ordenador.

En sas Fig. 3 y 5 se muestran un ejemplo de resultado del ensayo ROTEM en la detección del efecto de los anticuerpos anti-TFPI en el acortamiento del tiempo de coagulación de la sangre. La Fig. 3 muestra que TP-2A8-Fan acortaba el tiempo de coagulación en plasma humano de

hemofílico A o en sangre entera de ratón hemofílico A, solo o en combinación con FVIII recombinante, cuando el sistema ROTEM se inició con NATEM. La Fig. 5 muestra que los anticuerpos anti-TFPI en formato IgG (TP-2A8, TP-3G1, and TP-3C2) acortaban los tiempos de coagulación en comparación con un anticuerpo de iGg de control en ratones. En case a estos resultados y la comprensión del campo, el experto en la técnica esperaría que estos anticuerpos anti-TFPI también acorten el tiempo de coagulación en combinación con FIX recombinante en comparación con estos anticuerpos solo.

Ejemplo 8 Actividad funcional in vitro de los anticuerpos anti-TFPI

Para investigar los anticuerpos TFPI en el bloqueo de la función del TFPI, se usaron el ensayo cromogénico ACTICHROME y el tiempo de protrombina diluida (dPT) para analizar la actividad funcional de los anticuerpos obtenidos del cribado en fase sólida y la detección selectiva. En ambos ensayos se uso un anticuerpo monoclonal anti-TFPI de rata (R&D System) como control positivo y el Fab policlonal humano se usó como control negativo. En el ensayo cromogénico, ocho de los anticuerpos inhibieron más del 50 % de la actividad del TFPI en comparación con el anticuerpo monoclonal de rata (Tabla 4). En el ensayo dPT los ocho Fab anti-TFPI mostraron un efecto altamente inhibidor, acortando el tiempo de coagulación por debajo de 80 segundos, y cuatro de los ocho Fab acortaron el dPT por debajo de 70 segundos. La dependencia de la dosis de cuatro clones representativos en el acortamiento del dPT se muestra en la Fig. 2. No obstante, los Fab anti-TFPI humano con una actividad inhibidora del TFPI baja o ausente también acortó el

tiempo de coagulación en dPT. Por ejemplo, TP-3B4 and TP-2C7, aunque mostraron una actividad inhibidora inferior al 25 %, podrían acortar el dPT a menos de 7o segundos. UN simple análisis de regresión lineal de la actividad inhibidora y dPT sugiere una correlación significativa (p= 0,0095) pero una gran varianza (R. cuadrado= 0,258.)

Tabla 4. Actividad funcional in vitro de los anticuerpos anti-TFPI determinada mediante inhibición de su actividad den el ensayo TFPI y el ensayo dPT humanos.

clon	% inhibición de la actividad de hTFPI	dPT en plasma con hemo A (s)
ANTI-TFPI	100 %	63,5
TP-2B3	100 %	74
TP-4B7	100 %	53,9
TP-3G1	93 %	75,1
TP-3C2	92 %	68,9
TP-2G6	86 %	62,8
TP-2A8	100 %	57,9
TP-2H10	63 %	79,5
TP-2G7	55 %	72,2
TP-4G8	39 %	73,9
TP-2G5	36 %	73,2

clon	% inhibición de la actividad de hTFPI	dPT en plasma con hemo A (s)
ANTI-TFPI	100 %	63,5
TP-2A5	30 %	70,8
TP-4E8	29 %	71,9
TP-4H8	28 %	76,5
TP-3B4	25 %	69,1
TP-2A2	23 %	70,9
TP-2C1	21 %	70,9
TP-3G3	15 %	70,7
TP-2E5	0 %	79
TP-3A4	0 %	72,3
TP-3C1	0 %	72,3
TP-2B11	0 %	82,6
TP-2C7	0 %	62,5
TP-2G9	0 %	82,7
Sin tratar	0 %	92,9

Uno de los Fab anti-TFPI, Fab-2A8, también se analizó en un ensayo ROTEM en el que se usó plasma humano con hemofilia A con niveles bajos del factor VIII o sangre entera de ratón con hemofilia A. Como se muestra en la Fig. 3, comparando un anticuerpo policlonal anti-TFPI de conejo, Fab-2A8 mostró una actividad similar en el plasma humano con hemofilia A,

disminuyendo el tiempo de coagulación (CT) de 2200 segundos a aproximadamente 1700 segundos. Cuando se usó sangre entera de ratón con hemofilia A, el anticuerpo control, anti-TFPI de conejo, acortó el CT de 2700 segundos a 1000 segundos, mientras que el FAB-2ª8 acortó el CT de 2650 segundos a 1700 segundos. Estos resultados indican que Fab-2A8 pueden acortar significativamente el tiempo de coagulación tanto en plasma humano como en sangre de ratón (p= 0,03).

Ejemplo 9 Función de los anticuerpos anti-TFPI tras la conversión IgG quimérica

Ensayos in vitro de generación de factor Xa y tiempo de protrombina diluida indican que al menos seis de los 24 Fab anti-TFPI, TP-2A8, TP-2B3, TP-2G6, TP-3C2, TP-3G1 y TP-4B7, pudieron bloquear la función del TFPI. Para facilitar el estudio in vivo usando ratones con hemofilia A, los autores convirtieron estos seis Fab anti-TFPI humano en IGg quimérica usando el isotipo IgG1 murino. El vector de expresión de IgG se transfeccionó en células HKB11 y el anticuerpo expresado se recogió en el sobrenadante del cultivo y se purificó en columna con Proteína G. Cuando un clon 2G6-Fab representativo se convirtió en IgG, eL 2G6-IgG mostró un incremento de dos veces la CE50 de unión a TFPI humano (de 0,48 nM, 22 nM) y un incremento de diez veces con respecto TFPI de ratón (de 5,18 nM a 0,51 nM). Los resultados de la unión de IgG-2G6 al TFPI humano y de ratón se muestran en la Fig 4

Ejemplo 10 Efecto sobre la tasa de supervivencia en el modelo de transección de la vena de la cola en ratones con hemofilia A (HemA)

Se ha establecido un modelo de transección de la vena de la cola en ratones para evaluación farmacológica. Este modelo simula el amplio abanico de fenotipos de sangrado observados entre individuos normales y hemofílicos graves. Para estos estudios, se usaron ratones macho con hemofilia A (de 8 semanas de edad y de 20 a 26 gramos de peso). Los ratones recibieron el anticuerpo monoclonal anti-TFPI (40 µg/ratón) a través de infusión en la vena de la cola, solo o junto con un factor de coagulación como FVIIII (0,1 UI/ratón) antes de la lesión. A las 24 horas de la dosis se transeccionó la vena izquierda de la cola a 2,7 mm de la punta (en diámetro). La supervivencia se observó en las 24 horas posteriores a la transección.. Se demostró que la tasa de supervivencia era dependiente de la dosis cuando se administraba con el FVIII recombinante (datos no mostrados). Los datos mostrados en la Fig. 8 procedían de dos estudios distintos (n= 15 y n= 10, respectivamente). Los resultados mostraron que TP-2A8-IgG prolongaba de forma significativa la supervivencia de los ratones con hemofilia A en comparación con la IgG de ratón control; y, en combinación con FVIII recombinante, demostró una tasa de supervivencia mejor que como agente solo.

Ejemplo 11 Combinación de un anticuerpo anti-TFPI con el factor VIIa recombinante acortó adicionalmente el tiempo de coagulación y el tiempo de formación del coágulo

El efecto combinado del anticuerpo anti-TFPI y el FVIIa recombinante (Novo Nordisk) se evaluó en un sistema ROTEM usando EXTEM (dilución

1:1000) y sangre entera de ratón con hemofilia A. Las cantidades indicadas del anticuerpo anti-TFPI , TP-2A8-IgG ("2A8"), y del FVIIa recombinante ("FVIIa") se añadieron en 300 µl de sangre entera citrada de ratón con hemofilia A y se inició la coagulación de la sangre usando el sistema EXTEM. L Fig. 9 muestra que la adición de TP-2A8-IgG o FVIIa recombinante en la sangre entera de ratón con hemofilia A acortó el tiempo de coagulación y el tiempo de formación de coágulos, respectivamente. La combinación de TP-2A8-IgG y FVIIa recombinante (("2A8 + FVIIa") acortó más el tiempo de coagulación y el tiempo de formación de coágulos, lo que indica que la combinación del anticuerpo anti-TFPI con FVIIa recombinante es útil en el tratamiento de pacientes con hemofilia con o sin inhibidores.

Ejemplo 12 Los anticuerpos anti-TFPI acortaron el tiempo de coagulación en sangre de ser humano hemofílico inducida mediante inhibidor FVIII

Determinados anticuerpos anti-TFPI, 2A8 and 4B7, también se analizaron en un ensayo ROTEM usando anticuerpos FVIII neutralizantes para inducir hemofilia en sangre entera extraída de pacientes no hemofílicos. La Figura 10 muestra que la sangre humana normal tiene un tiempo de coagulación de 1000 segundos. En presencia de anticuerpos neutralizantes de FVIII (PHA, 100 microgramos/ml), el tiempo de coagulación se prolongó hasta aproximadamente 5200 segundos. El tiempo de coagulación prolongado se acortó significativamente mediante la adición de un anticuerpo anti-TFPI 2A8 o 4B7, lo que indica que el anticuerpo anti-TFPI 2A8 es útil en el Tratamiento de los pacientes de hemofilia con inhibidores.

Ejemplo 13 Anticuerpos inhibidores anti-TFPI se unen al dominio 2 de Kunitz del TFPI HUMANO

Se usaron transferencias de tipo western y ELISA para determinar qué dominio(s) del TFPI de los anticuerpos inhibidores se unen. El TFPI humano de longitud completa recombinante o los dominios TFPI se usaron para estos estudios. El ELISA fue similar al del Ejemplo 3 en la transferencia de tipo western, los TPFI humanos o los dominios se introdujeron en un tampón de carrera MES en SDA-PAGE 4-12 % de Bis-TRIS (Invitrogen, Carlsbad, CA) y después se transfirieron a la membrana de celulosa. Tras la incubación con anticuerpos inhibidores durante 10 minutos, la membrana se lavó tres veces usando el sistema SNAPid Millipore, Billerica, MA). Un anticuerpo anti-ratón de burro conjugado con HRP (Pierce, Rockford, IL) a una dilución de 1 10,000 se incubó con la membrana durante 10 minutos. Después de una etapa de lavado similar, la membrana se desarrolló usando sustrato Supersignal (Pierce, Rockford, IL Mientras que el anticuerpo 1 con el dominio anti-Kunitz control se une al TFPI de longitud completa, TFPI truncado y dominios de TFPI, los anticuerpos anti-TFPI inhibidores sólo se unen a TFPI que contiene el dominio 2 de Kunitz. Esto indica que la unión al dominio 2 de Kunitz es necesaria para la función inhibidora del anticuerpo.

Tala 5. Los dominios unidos por anticuerpos tal como se determina en las transferencias WESTERN y ELISA.

	Anti-K1	mIgG	TP-2A8	TP-2B3	TP-2G6	TP-23C2	TP-3G1	TP-4B7
Longitud completa	+	-	+	+	+	+	+	+
K1 + K2 + K3	+	-	+	+	+	+	+	+
K1 + K2	+	-	+	+	+	+	+	+
K1	+	-	-	-	-	-	-	-

Aunque la presente invención se ha descrito con respecto a las formas de realización específicas y los ejemplos, debe entenderse que se pueden realizar diversos cambios y modificaciones y los equivalentes pueden sustituirse sin desviarse del verdadero espíritu y alcance de la invención La especificación y los ejemplos deben considerarse de naturaleza ilustrativa y no tan restrictivos. Además, todos los artículos, libros, publicaciones, patentes y solicitudes de patente citadas en la presente memoria descriptiva se incorporan por referencia en su totalidad.

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Bayer HealthCare LLC
Wang, Zhuozhi
Murphy, John
Pan, Junliang
Jiang, Haiyan
Liu, Bing

<120> Anticuerpos monoclonales contra el inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI)

<130> MSB-7329 PCT

<150> US 61/085,980
<151> 2008-08-04

<160> 430

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 330
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 1
gatatcgaac tgacccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgtatc 60

tcgtgtagcg gcgataatat tcgtacttat tatgttcatt ggtaccagca gaaacccggg 120

caggcgccag ttgttgtgat ttatggtgat tctaagcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180

tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240

gacgaagcgg attattattg ccagtcttat gattctgagg ctgattctga ggtgtttggc 300

ggcggcacga agttaaccgt tcttggccag 330

<210> 2
<211> 110
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 2

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

80

1 5 10 15

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

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Val Val Ile Tyr
35 40 45

Gly Asp Ser Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Glu Ala Asp Ser
85 90 95

Glu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105 110

<210> 3
<211> 365
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 3
caggtgcaat tggtggaaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg 60

agctgcgcgg cctccggatt tacctttct aataatgcta tgaattgggt gcgccaagcc 120

cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagcact atctcttatg atggtagcaa tacctattat 180

gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtcaggct 300

ggtggttgga cttattctta tactgatgtt tggggccaag gcaccctggt gacggttagc 360

tcagc 365

<210> 4
<211> 121
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 4

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

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

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

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

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

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

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

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 5
<211> 327
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 5
gatatcgaac tgacccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgtatc 60

tcgtgtagcg gcgataatat tcctgagaag tatgttcatt ggtaccagca gaaacccggg 120

caggcgccag ttcttgtgat tcatggtgat aataatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180

tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240

gacgaagcgg attattattg ccagtctttt gatgctggtt cttattttgt gtttggcggc 300

ggcacgaagt taaccgttct tggccag 327

<210> 6
<211> 109
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 6

Asp Ile Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Arg Ile Ser Cys Ser Gly Asp Asn Ile Pro Glu Lys Tyr Val
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile His
35 40 45

Gly Asp Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Phe Asp Ala Gly Ser Tyr Phe
85 90 95

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105

<210> 7
<211> 353
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 7
caggtgcaat tggtggaaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg 60

agctgcgcgg cctccggatt tacctttct tcttatggtt cttgggtgcg ccaagcccct 120

gggaagggtc tcgagtgggt gagcgttatc tctggttctg gtagctctac ctattatgcg 180

gatagcgtga aaggccgttt taccatttca cgtgataatt cgaaaaacac cctgtatctg 240

caaatgaaca gcctgcgtgc ggaagatacg gccgtgtatt attgcgcgcg tgttaatatt 300

tctactcatt ttgatgtttg gggccaaggc accctggtga cggttagctc agc 353

<210> 8
<211> 117
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 8

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

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

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

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

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

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

85 90 95

Arg Val Asn Ile Ser Thr His Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 9
<211> 327
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 9
gatatcgaac tgacccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgtatc 60

tcgtgtagcg gcgataagat tggttctaag tatgtttatt ggtaccagca gaaacccggg 120

caggcgccag ttcttgtgat ttatgattct aatcgtccct caggcatccc ggaacgcttt 180

agcggatcca acagcggcaa caccgcgacc ctgaccatta gcggcactca ggcggaagac 240

gaagcggatt attattgcgc ttcttatgat tctatttatt cttattgggt gtttggcggc 300

ggcacgaagt taaccgttct tggccag 327

<210> 10
<211> 109
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 10

Asp Ile Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

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

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Asn
50 55 60

Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Glu Asp
65 70 75 80

Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Tyr Asp Ser Ile Tyr Ser Tyr Trp
85 90 95

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105

<210> 11
<211> 365
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 11
caggtgcaat tggtggaaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg 60

agctgcgcgg cctccggatt tacctttct cgttatgcta tgtcttgggt gcgccaagcc 120

cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagctct atcatttctt cttctagcga gacctattat 180

gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtcttatg 300

ggttatggtc attattatcc ttttgattat tggggccaag gcaccctggt gacggttagc 360

tcagc 365

<210> 12
<211> 121
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 12

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 13
<211> 324
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 13
gatatcgaac tgacccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgtatc 60

tcgtgtagcg gcgataatct tcgtaattat tatgctcatt ggtaccagca gaaacccggg 120

caggcgccag ttgttgtgat ttattatgat aataatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180

tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240

gacgaagcgg attattattg ccagtcttgg gatgatggtg ttcctgtgtt tggcggcggc 300

acgaagttaa ccgttcttgg ccag 324

<210> 14
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 14

Asp Ile Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

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

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Val Val Ile Tyr
35 40 45

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

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Trp Asp Asp Gly Val Pro Val
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105

<210> 15
<211> 353
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 15
caggtgcaat tggtggaaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg 60

agctgcgcgg cctccggatt tacctttcgt tcttatggta tgtcttgggt gcgccaagcc 120

cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagctct atccgtggtt cttctagctc tacctattat 180

gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtaagtat 300

cgttattggt ttgattattg gggccaaggc accctggtga cggttagctc agc 353

<210> 16
<211> 117
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 16

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

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

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

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

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 17
<211> 327
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 17
gatatcgaac tgacccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgtatc 60

tcgtgtagcg gcgataagct tggtaagaag tatgttcatt ggtaccagca gaaacccggg 120

caggcgccag ttcttgtgat ttatggtgat gataagcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180

tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240

gacgaagcgg attattattg ccaggcttgg ggttctattt ctcgttttgt gtttggcggc 300

ggcacgaagt taaccgttct tggccag 327

<210> 18
<211> 109
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 18

Asp Ile Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

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

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Gly Asp Asp Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Gly Ser Ile Ser Arg Phe
85 90 95

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105

<210> 19
<211> 365
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 19
caggtgcaat tggtggaaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg 60

agctgcgcgg cctccggatt tacctttact tcttattcta tgaattgggt gcgccaagcc 120

cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagcgct atctcttata ctggtagcaa tacccattat 180

gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtgctttt 300

cttggttata aggagtctta ttttgatatt tggggccaag gcaccctggt gacggttagc 360

tcagc 365

<210> 20
<211> 121
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 20

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Ala Phe Leu Gly Tyr Lys Glu Ser Tyr Phe Asp Ile Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 21
<211> 330
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 21
gatatcgaac tgacccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgtatc 60

tcgtgtagcg gcgataatct tggtaataag tatgctcatt ggtaccagca gaaacccggg 120

caggcgccag ttcttgtgat ttattatgat aataagcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180

tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240

gacgaagcgg attattattg ccagtcttgg actcctggtt ctaatactat ggtgtttggc 300

ggcggcacga ggttaaccgt tcttggccag 330

<210> 22
<211> 110
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 22

Asp Ile Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Arg Ile Ser Cys Ser Gly Asp Asn Leu Gly Asn Lys Tyr Ala
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45

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

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Trp Thr Pro Gly Ser Asn Thr
85 90 95

Met Val Phe Gly Gly Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105 110

<210> 23
<211> 350
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 23
caggtgcaat tggtggaaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg 60

agctgcgcgg cctccggatt tacctttct tcttattcta tgtcttgggt gcgccaagcc 120

tctgggaagg gtctcgagtg ggtgagctct atcaagggtt ctggtagcaa tacctattat 180

gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtaatggt 300

ggtcttattg atgtttgggg ccaaggcacc ctggtgacgg ttagctcagc 350

<210> 24
<211> 116
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 24

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

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

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

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

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

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

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

Thr Val Ser Ser
115

<210> 25
<211> 330
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 25
gatatcgtgc tgacccagag cccggcgacc ctgagcctgt ctccgggcga acgtgcgacc 60

ctgagctgca gagcgagcca gaatattggt tctaattatc tggcttggta ccagcagaaa 120

ccaggtcaag caccgcgtct attaatttat ggtgcttcta ctcgtgcaac tggggtcccg 180

gcgcgtttta acggctctgg atccggcacg gattttaccc tgaccattag cagcctggaa 240

cctgaagact ttgcggttta ttattgccag cagcttaatt ctattcctgt tacctttggc 300

cagggtacga aagttgaaat taaacgtacg 330

<210> 26
<211> 110
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 26

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

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

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

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn Ser Ile Pro
85 90 95

Val Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
100 105 110

<210> 27
<211> 374
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 27
caggtgcaat tgcaacagtc tggtccgggc ctggtgaaac cgagccaaac cctgagcctg 60

acctgtgcga tttccggaga tagcgtgagc tctaattctg ctgcttgggg ttggattcgc 120

cagtctcctg ggcgtggcct cgagtggctg ggcatgatct attatcgtag caagtggtat 180

aactcttatg cggtgagcgt gaaaagccgg attaccatca acccggatac ttcgaaaaac 240

cagtttagcc tgcaactgaa cagcgtgacc ccggaagata cggccgtgta ttattgcgcg 300

cgtactatgt ctaagtatgg tggtcctggt atggatgttt ggggccaagg caccctggtg 360

acggttagct cagc 374

<210> 28
<211> 124
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 28

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

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

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

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

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

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

Tyr Tyr Cys Ala Arg Thr Met Ser Lys Tyr Gly Gly Pro Gly Met Asp
100 105 110

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

<210> 29
<211> 330
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 29
gatatcgaac tgacccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgtatc 60

tcgtgtagcg gcgatgctct tggtacttat tatgcttatt ggtaccagca gaaacccggg 120

caggcgccag ttcttgtgat ttatggtgat atgaatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180

tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240

gacgaagcgg attattattg ccagtcttat gatgctggtg ttaagcctgc tgtgtttggc 300

ggcggcacga agttaaccgt tcttggccag 330

<210> 30
<211> 110
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 30

Asp Ile Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

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

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Gly Asp Met Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ala Gly Val Lys Pro
85 90 95

Ala Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105 110

<210> 31
<211> 355
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 31
caggtgcaat tggtggaaag cggcggcggc ctggtgcacc gggcggcagc ctgcgtctga 60

gctgcgcggc ctccggattt acctttttcta attattctat gacttgggtg cgccaagccc 120

ctgggaaggg tctcgagtgg gtgagcggta tctcttataa tggtagcaat acctattatg 180

cggatagcgt gaaaggccgt tttaccattt cacgtgataa ttcgaaaaac accctgtatc 240

tgcaaatgaa cagcctgcgt gcggaagata cggccgtgta ttattgcgcg cgtatttatt 300

atatgaatct tcttgctggt tggggccaag gcaccctggt gacggttagc tcagc 355

<210> 32
<211> 118
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 32

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 33
<211> 327
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 33
gatatcgaac tgacccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgtatc 60

tcgtgtagcg gcgataatct tcgtggttat tatgcttctt ggtaccagca gaaacccggg 120

caggcgccag ttcttgtgat ttatgaggat aataatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180

tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240

gacgaagcgg attattattg ccagtcttgg gattctcctt atgttcatgt gtttggcggc 300

ggcacgaagt taaccgttct tggccag 327

<210> 34
<211> 109
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 34

Asp Ile Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

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

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

Glu Asp Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Trp Asp Ser Pro Tyr Val His
85 90 95

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105

<210> 35
<211> 353
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 35
caggtgcaat tggttcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgcgag cgtgaaagtg 60

agctgcaaag cctccggata tacctttact ggtaattcta tgcattgggt ccgccaagcc 120

cctgggcagg gtctcgagtg gatgggcact atctttccgt atgatggcac tacgaagtac 180

gcgcagaagt ttcagggccg ggtgaccatg acccgtgata ccagcattag caccgcgtat 240

atggaactga gcagcctgcg tagcgaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtggtgtt 300

cattcttatt ttgattattg gggccaaggc accctggtga cggttagctc agc 353

<210> 36
<211> 117
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 36

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

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

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

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

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 37
<211> 327
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 37
gatatccaga tgacccagag cccgtctagc ctgagcgcga gcgtgggtga tcgtgtgacc 60

attacctgca gagcgagcca gtctattcgt tcttatctgg cttggtacca gcagaaacca 120

ggtaaagcac cgaaactatt aatttataag gcttctaatt tgcaaagcgg ggtcccgtcc 180

cgttttagcg gctctggatc cggcactgat tttaccctga ccattagcag cctgcaacct 240

gaagactttg cggtttatta ttgccatcag tattctgatt ctcctgttac ctttggccag 300

ggtacgaaag ttgaaattaa acgtacg 327

<210> 38
<211> 109
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 38

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 Arg Ser Tyr
20 25 30

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

Tyr Lys Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln Tyr Ser Asp Ser Pro Val
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
100 105

<210> 39
<211> 365
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 39
caggtgcaat tgcaacagtc tggtccgggc ctggtgaaac cgagccaaac cctgagcctg 60

acctgtgcga tttccggaga tagcgtgagc tctaattctg ctgcttgggg ttggattcgc 120

cagtctcctg ggcgtggcct cgagtggctg ggcatgatct atcatcgtag caagtggtat 180

aacgattatg cggtgagcgt gaaaagccgg attaccatca acccggatac ttcgaaaaac 240

cagtttagcc tgcaactgaa cagcgtgacc ccggaagata cggccgtgta ttattgcgcg 300

cgttattctt ctattggtca tatggattat tggggccaag gcaccctggt gacggttagc 360

tcagc 365

<210> 40
<211> 121
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 40

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

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

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

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

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

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

Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Ser Ser Ile Gly His Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 41
<211> 330
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 41
gatatcgaac tgacccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgtatc 60

tcgtgtagcg gcgattctat tggttcttat tatgctcatt ggtaccagca gaaacccggg 120

caggcgccag ttcttgtgat ttattatgat tctaagcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180

tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240

gacgaagcgg attattattg ccaggcttat actggtcagt ctatttctcg tgtgtttggc 300

ggcggcacga agttaaccgt tcttggccag 330

<210> 42
<211> 110
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 42

Asp Ile Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Arg Ile Ser Cys Ser Gly Asp Ser Ile Gly Ser Tyr Tyr Ala
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45

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

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Tyr Thr Gly Gln Ser Ile Ser
85 90 95

Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105 110

<210> 43
<211> 353
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 43
caggtgcaat tggtggaaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg 60

agctgcgcgg cctccggatt tacctttct ccttatgtta tgtcttgggt gcgccaagcc 120

cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagctct atctcttctt cttctagcaa tacctattat 180

gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtggtgat 300

tcttatatgt atgatgtttg gggccaaggc accctggtga cggttagctc agc 353

<210> 44
<211> 117
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 44

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

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

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

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

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 45
<211> 327
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 45
gatatccaga tgacccagag cccgtctagc ctgagcgcga gcgtgggtga tcgtgtgacc 60

attacctgca gagcgagcca ggatattcgt aataatctgg cttggtacca gcagaaacca 120

ggtaaagcac cgaaactatt aatttatgct gcttcttctt tgcaaagcgg ggtcccgtcc 180

cgttttagcg gctctggatc cggcactgat tttaccctga ccattagcag cctgcaacct 240

gaagactttg cggtttatta ttgccagcag cgtaatggtt ttcctcttac ctttggccag 300

ggtacgaaag ttgaaattaa acgtacg 327

<210> 46
<211> 109
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 46

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 Asp Ile Arg Asn Asn
20 25 30

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

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Asn Gly Phe Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
100 105

<210> 47
<211> 365
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 47
caggtgcaat tgcaacagtc tggtccgggc ctggtgaaac cgagccaaac cctgagcctg 60

acctgtgcga tttccggaga tagcgtgagc tctaattctg ctgcttgggg ttggattcgc 120

cagtctcctg ggcgtggcct cgagtggctg ggcattatct attatcgtag caagtggtat 180

aaccattatg cggtgagcgt gaaaagccgg attaccatca acccggatac ttcgaaaaac 240

cagtttagcc tgcaactgaa cagcgtgacc ccggaagata cggccgtgta ttattgcgcg 300

cgttctaatt ggtctggtta ttttgattat tggggccaag gcaccctggt gacggttagc 360

tcagc 365

<210> 48
<211> 121
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 48

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

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

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

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

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

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

Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Asn Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 49
<211> 342
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 49
gatatcgtga tgacccagag cccactgagc ctgccagtga ctccgggcga gcctgcgagc 60

attagctgca gaagcagcca aagcctgctt cattctaatg gctatactta tctgtcttgg 120

taccttcaaa aaccaggtca aagcccgcag ctattaattt atcttggttc taatcgtgcc 180

agtggggtcc cggatcgttt tagcggctct ggatccggca ccgattttac cctgaaaatt 240

agccgtgtgg aagctgaaga cgtgggcgtg tattattgcc agcagtatga taatgctcct 300

attacctttg gccagggtac gaaagttgaa attaaacgta cg 342

<210> 50
<211> 114
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 50

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Tyr Thr Tyr Leu Ser Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr
85 90 95

Asp Asn Ala Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr

<210> 51
<211> 371
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 51
caggtgcaat tgcaacagtc tggtccgggc ctggtgaaac cgagccaaac cctgagcctg 60

acctgtgcga tttccggaga tagcgtgagc tctaattctg ctgcttgggg ttggattcgc 120

cagtctcctg ggcgtggcct cgagtggctg ggccttatct attatcgtag caagtggtat 180

aacgattatg cggtgagcgt gaaaagccgg attaccatca acccggatac ttcgaaaaac 240

cagtttagcc tgcaactgaa cagcgtgacc ccggaagata cggccgtgta ttattgcgcg 300

cgttttggtg atactaatcg taatggtact gatgtttggg gccaaggcac cctggtgacg 360

gttagctcag c 371

<210> 52
<211> 123

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 52

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

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

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

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

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

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

Tyr Tyr Cys Ala Arg Phe Gly Asp Thr Asn Arg Asn Gly Thr Asp Val
100 105 110

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

<210> 53
<211> 339
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 53
gatatcgcac tgacccagcc agcttcagtg agcggctcac caggtcagag cattaccatc 60

tcgtgtacgg gtactagcag cgatattggt ggttataatt atgtgtcttg gtaccagcag 120

catcccggga aggcgccgaa acttatgatt tatggtgtta attatcgtcc ctcaggcgtg 180

agcaaccgtt ttagcggatc caaaagcggc aacaccgcga gcctgaccat tagcggcctg 240

caagcggaag acgaagcgga ttattattgc tcttctgctg ataagtttac tatgtctatt 300

gtgtttggcg gcggcacgaa gttaaccgtt cttggccag 339

<210> 54
<211> 113
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 54

Asp Ile Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Ile Gly Gly Tyr
20 25 30

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Ala Asp Lys Phe
85 90 95

Thr Met Ser Ile Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln

<210> 55
<211> 306
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 55
gacctgtgcg atttccggag atagcgtgag ctctaattct gctgcttggg gttggattcg 60

ccagtctcct gggcgtggcc tcgagtggct gggcatgatc tattatcgta gcaagtggta 120

taacgattat gcggtgagcg tgaaaagccg gattaccatc aacccggata cttcgaaaaa 180

ccagtttagc ctgcaactga acagcgtgac cccggaagat acggccgtgt attattgcgc 240

gcgtgttaat cagtatactt cttctgatta ttggggccaa ggcaccctgg tgacggttag 300

ctcagc 306

<210> 56
<211> 121
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 56

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

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

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

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

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

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

Tyr Tyr Cys Ala Arg Val Asn Gln Tyr Thr Ser Ser Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 57
<211> 327
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 57
gatatccaga tgacccagag cccgtctagc ctgagcgcga gcgtgggtga tcgtgtgacc 60

attacctgca gagcgagcca gcctatttat aattctctgt cttggtacca gcagaaacca 120

ggtaaagcac cgaaactatt aatttatggt gtttctaatt tgcaaagcgg ggtcccgtcc 180

cgttttagcg gctctggatc cggcactgat tttaccctga ccattagcag cctgcaacct 240

gaagactttg cggtttatta ttgccttcag gttgataatc ttcctattac ctttggccag 300

ggtacgaaag ttgaaattaa acgtacg 327

<210> 58
<211> 109
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 58

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 Pro Ile Tyr Asn Ser
20 25 30

Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Gly Val Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Leu Gln Val Asp Asn Leu Pro Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
100 105

<210> 59
<211> 374
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 59
caggtgcaat tgcaacagtc tggtccgggc ctggtgaaac cgagccaaac cctgagcctg 60

acctgtgcga tttccggaga tagcgtgagc tctaattctg ctgcttggtc ttggattcgc 120

cagtctcctg ggcgtggcct cgagtggctg ggcatgatct tttatcgtag caagtggaat 180

aacgattatg cggtgagcgt gaaaagccgg attaccatca acccggatac ttcgaaaaac 240

cagtttagcc tgcaactgaa cagcgtgacc ccggaagata cggccgtgta ttattgcgcg 300

cgtgttaatg ctaatggtta ttatgcttat gttgatcttt ggggccaagg caccctggtg 360

acggttagct cagc 374

<210> 60
<211> 124
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 60

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

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

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

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

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

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

Tyr Tyr Cys Ala Arg Val Asn Ala Asn Gly Tyr Tyr Ala Tyr Val Asp
100 105 110

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

<210> 61
<211> 330
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 61
gatatcgtgc tgacccagag cccggcgacc ctgagcctgt ctccgggcga acgtgcgacc 60

ctgagctgca gagcgagcca gtctgtttct tctcagtatc tggcttggta ccagcagaaa 120

ccaggtcaag caccgcgtct attaatttat gctgcttctt ctcgtgcaac tggggtcccg 180

gcgcgtttta gcggctctgg atccggcacg gattttaccc tgaccattag cagcctggaa 240

cctgaagact ttgcggttta ttattgccag caggattcta atcttcctgc tacctttggc 300

cagggtacga aagttgaaat taaacgtacg 330

<210> 62
<211> 110
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 62

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
100 105 110

<210> 63
<211> 351
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 63
caggtgcaat tggtggaaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg 60

agctgcgcgg cctccggatt tacctttat aagtatgcta tgcattgggt gcgccaagcc 120

cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagcggt atccagtatg atggtagcta tacctattat 180

gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcgc gcgttattat 300

tgtaagtgtg ttgatctttg gggccaaggc accctggtga cggttagctc a 351

<210> 64
<211> 117
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 64

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

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

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

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

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 65
<211> 327
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 65
gatatcgaac tgacccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgtatc 60

tcgtgtagcg gcgataatat tcgtaagttt tatgttcatt ggtaccagca gaaacccggg 120

caggcgccag ttcttgtgat ttatggtact aataagcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180

tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240

gacgaagcgg attattattg ccagtcttat gattctaagt ttaatactgt gtttggcggc 300

ggcacgaagt taaccgttct tggccag 327

<210> 66
<211> 109
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 66

Asp Ile Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

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

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Gly Thr Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Lys Phe Asn Thr
85 90 95

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105

<210> 67
<211> 359
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 67
caggtgcaat tggtggaaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg 60

agctgcgcgg cctccggatt tacctttct tcttatgcta tgaattgggt gcgccaagcc 120

cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagcgct atcctttctg atggtagctc tacctcttat 180

gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcgc gcgttatcct 300

gattggggtt ggtatactga tgtttggggc caaggcaccc tggtgacggt tagctcagc 359

<210> 68
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 68

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

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

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

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

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

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 69
<211> 330
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 69
gatatcgaac tgacccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgtatc 60

tcgtgtagcg gcgatgctct tcgtaagcat tatgtttatt ggtaccagca gaaacccggg 120

caggcgccag ttcttgtgat ttatggtgat aataatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180

tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240

gacgaagcgg attattattg ccagtcttat gataagcctt atcctattct tgtgtttggc 300

ggcggcacga agttaaccgt tcttggccag 330

<210> 70
<211> 110
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 70

Asp Ile Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

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

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Gly Asp Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Lys Pro Tyr Pro Ile
85 90 95

Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105 110

<210> 71
<211> 356
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 71
caggtgcaat tggtggaaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg 60

agctgcgcgg cctccggatt tacctttct tcttatgcta tgacttgggt gcgccaagcc 120

cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagcaat atctcttatt ctggtagcaa tacctattat 180

gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtgttggt 300

tattattatg gttttgatta ttggggccaa ggcaccctgg tgacggttag ctcagc 356

<210> 72
<211> 118
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 72

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

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

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

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

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

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

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

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 73
<211> 330
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 73
gatatcgtgc tgacccagag cccggcgacc ctgagcctgt ctccgggcga acgtgcgacc 60

ctgagctgca gagcgagcca gaatgtttct tctaattatc tggcttggta ccagcagaaa 120

ccaggtcaag caccgcgtct attaatttat gatgcttcta atcgtgcaac tggggtcccg 180

gcgcgtttta gcggctctgg atccggcacg gattttaccc tgaccattag cagcctggaa 240

cctgaagact ttgcggttta ttattgccag cagttttatg attctcctca gacctttggc 300

cagggtacga aagttgaaat taaacgtacg 330

<210> 74
<211> 110
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 74

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asn Val Ser Ser Asn
20 25 30

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

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

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Tyr Asp Ser Pro
85 90 95

Gln Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
100 105 110

<210> 75

<211> 365
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 75
caggtgcaat tgcaacagtc tggtccgggc ctggtgaaac cgagccaaac cctgagcctg 60

acctgtgcga tttccggaga tagcgtgagc tctaattctg ctgcttggtc ttggattcgc 120

cagtctcctg ggcgtggcct cgagtggctg ggctttatct attatcgtag caagtggtat 180

aacgattatg cggtgagcgt gaaaagccgg attaccatca acccggatac ttcgaaaaac 240

cagtttagcc tgcaactgaa cagcgtgacc ccggaagata cggccgtgta ttattgcgcg 300

cgtcataatc ctgatcttgg ttttgattat tggggccaag gcaccctggt gacggttagc 360

tcagc 365

<210> 76
<211> 121
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 76

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

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

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

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

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

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

Tyr Tyr Cys Ala Arg His Asn Pro Asp Leu Gly Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 77
<211> 327
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 77
gatatcgtgc tgacccagag cccggcgacc ctgagcctgt ctccgggcga acgtgcgacc 60

ctgagctgca gagcgagcca gtatgttact tcttcttatc tggcttggta ccagcagaaa 120

ccaggtcaag caccgcgtct attaatttat ggttcttctc gtgcaactgg ggtcccggcg 180

cgttttagcg gctctggatc cggcacggat tttaccctga ccattagcag cctggaacct 240

gaagactttg cgacttatta ttgccagcag tattcttctt ctcctattac ctttggccag 300

ggtacgaaag ttgaaattaa acgtacg 327

<210> 78
<211> 109
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 78

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Tyr Val Thr Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Ser Pro Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
100 105

<210> 79
<211> 362
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 79
caggtgcaat tgcaacagtc tggtccgggc ctggtgaaac cgagccaaac cctgagcctg 60

acctgtgcga tttccggaga tagcgtgagc tcttcttctg ctgcttggtc ttggattcgc 120

cagtctcctg ggcgtggcct cgagtggctg ggcattatct attatcgtag caagtggtat 180

aacgattatg cggtgagcgt gaaaagccgg attaccatca acccggatac ttcgaaaaac 240

cagtttagcc tgcaactgaa cagcgtgacc ccggaagata cggccgtgta ttattgcgcg 300

cgtcattcta tggttggttt tgatgtttgg ggccaaggca ccctggtgac ggttagctca 360

gc 362

<210> 80
<211> 120
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 80

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

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

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

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

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

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

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 81
<211> 330
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 81
gatatcgaac tgacccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgtatc 60

tcgtgtagcg gcgataatct tggtacttat tatgttcatt ggtaccagca gaaacccggg 120

caggcgccag ttcttgtgat ttatggtgat aataatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180

tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240

gacgaagcgg attattattg ccagacttat gattctaata atgagtctat tgtgtttggc 300

ggcggcacga agttaaccgt tcttggccag 330

<210> 82
<211> 110
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 82

Asp Ile Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

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

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Gly Asp Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Thr Tyr Asp Ser Asn Asn Glu Ser
85 90 95

Ile Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105 110

<210> 83
<211> 368
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 83
caggtgcaat tggtggaaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg 60

agctgcgcgg cctccggatt tacctttaat tcttatgcta tgtcttgggt gcgccaagcc 120

cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagcaat atctcttcta attctagcaa tacctattat 180

gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtaagggt 300

ggtggtgagc atggtttttt tccttctgat atttggggcc aaggcaccct ggtgacggtt 360

agctcagc 368

<210> 84
<211> 122
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 84

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Lys Gly Gly Gly Glu His Gly Phe Phe Pro Ser Asp Ile Trp
100 105 110

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

<210> 85
<211> 333
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 85
gatatcgcac tgacccagcc agcttcagtg agcggctcac caggtcagag cattaccatc 60

tcgtgtacgg gtactagcag cgatcttggt ggttttaata ctgtgtcttg gtaccagcag 120

catcccggga aggcgccgaa acttatgatt tattctgttt cttctcgtcc ctcaggcgtg 180

agcaaccgtt ttagcggatc caaaagcggc aacaccgcga gcctgaccat tagcggcctg 240

caagcggaag acgaagcgga ttattattgc cagtcttatg atcttaataa tcttgtgttt 300

ggcggcggca cgaagttaac cgttcttggc cag 333

<210> 86
<211> 111
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 86

Asp Ile Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Leu Gly Gly Phe
20 25 30

Asn Thr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Leu Asn
85 90 95

Asn Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105 110

<210> 87
<211> 353
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 87
caggtgcaat tggtggaaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg 60

agctgcgcgg cctccggatt tacctttaat tcttatgcta tgacttgggt gcgccaagcc 120

cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagcgct atcaagtctg atggtagcaa tacctattat 180

gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtaatgat 300

tctggttggt ttgatgtttg gggccaaggc accctggtga cggttagctc agc 353

<210> 88
<211> 117
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 88

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

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

Ala Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 89
<211> 330
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 89
gatatcgtgc tgacccagag cccggcgacc ctgagcctgt ctccgggcga acgtgcgacc 60

ctgagctgca gagcgagcca gtctgtttct tctttttatc tggcttggta ccagcagaaa 120

ccaggtcaag caccgcgtct attaatttat ggttcttctt ctcgtgcaac tggggtcccg 180

gcgcgtttta gcggctctgg atccggcacg gattttaccc tgaccattag cagcctggaa 240

cctgaagact ttgcgactta ttattgccag cagtatgatt ctactccttc tacctttggc 300

cagggtacga aagttgaaat taaacgtacg 330

<210> 90
<211> 110
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 90

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Phe
20 25 30

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

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

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

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Ser Thr Pro
85 90 95

Ser Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
100 105 110

<210> 91
<211> 365
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 91
caggtgcaat tgcaacagtc tggtccgggc ctggtgaaac cgagccaaac cctgagcctg 60

acctgtgcga tttccggaga tagcgtgagc tctaatggtg ctgcttgggg ttggattcgc 120

cagtctcctg ggcgtggcct cgagtggctg ggctttatct atcgtcgtag caagtggtat 180

aactcttatg cggtgagcgt gaaaagccgg attaccatca acccggatac ttcgaaaaac 240

cagtttagcc tgcaactgaa cagcgtgacc ccggaagata cggccgtgta ttattgcgcg 300

cgtcaggatg gtatgggtgg tatggattct tggggccaag gcaccctggt gacggttagc 360

tcagc 365

<210> 92
<211> 121
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 92

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

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

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

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

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

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

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

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 93
<211> 327
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 93
gatatcgaac tgacccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgtatc 60

tcgtgtagcg gcgataatat tggttctcgt tatgcttatt ggtaccagca gaaacccggg 120

caggcgccag ttgttgtgat ttatgatgat tctgatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180

tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240

gacgaagcgg attattattg cgctgcttat acttttatg ctcgtactgt gtttggcggc 300

ggcacgaagt taaccgttct tggccag 327

<210> 94
<211> 109
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 94

Asp Ile Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Arg Ile Ser Cys Ser Gly Asp Asn Ile Gly Ser Arg Tyr Ala
20 25 30

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Val Val Ile Tyr
35 40 45

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

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Tyr Thr Phe Tyr Ala Arg Thr
85 90 95

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln

100 105

<210> 95
<211> 359
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 95
caggtgcaat tggtggaaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg 60

agctgcgcgg cctccggatt tacctttct aattattatc tttcttgggt gcgccaagcc 120

cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagcggt atctcttata atggtagctc taccaattat 180

gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtatgtgg 300

cgttattctc ttggtgctga ttcttggggc caaggcaccc tggtgacggt tagctcagc 359

<210> 96
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 96

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

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

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

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

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

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 97
<211> 327
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 97
gatatcgaac tgacccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgtatc 60

tcgtgtagcg gcgataatat tggttctaag tatgttcatt ggtaccagca gaaacccggg 120

caggcgccag ttgttgtgat ttatgaggat tctgatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180

tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240

gacgaagcgg attattattg ccagtcttgg gataagtctg agggttatgt gtttggcggc 300

ggcacgaagt taaccgttct tggccag 327

<210> 98
<211> 109
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 98

Asp Ile Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Arg Ile Ser Cys Ser Gly Asp Asn Ile Gly Ser Lys Tyr Val
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Val Val Ile Tyr
35 40 45

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

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Trp Asp Lys Ser Glu Gly Tyr
85 90 95

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105

<210> 99
<211> 371
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 99
caggtgcaat tggtggaaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg 60

agctgcgcgg cctccggatt tacctttaat aataatgcta tttcttgggt gcgccaagcc 120

cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagcgct atcaattctt cttctagctc tacctcttat 180

gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtggtcat 300

catcgtggtc attcttgggc ttcttttatt gattattggg gccaaggcac cctggtgacg 360

gttagctcag c 371

<210> 100
<211> 123
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 100

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 101
<211> 333
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 101
gatatcgaac tgacccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgtatc 60

tcgtgtagcg gcgataatct tcgtgataag tatgcttctt ggtaccagca gaaacccggg 120

caggcgccag ttcttgtgat ttattctaag tctgagcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180

tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240

gacgaagcgg attattattg ctcttcttat actcttaatc ctaatcttaa ttatgtgttt 300

ggcggcggca cgaagttaac cgttcttggc cag 333

<210> 102
<211> 111
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 102

Asp Ile Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Arg Ile Ser Cys Ser Gly Asp Asn Leu Arg Asp Lys Tyr Ala
20 25 30

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

Ser Lys Ser Glu Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Leu Asn Pro Asn Leu
85 90 95

Asn Tyr Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105 110

<210> 103
<211> 347
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 103

caggtgcaat tggtggaaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg 60

agctgcgcgg cctccggatt tacctttttct tcttattgga tgcattgggt gcgccaagcc 120

cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagctct atctcttatg attctagcaa tacctattat 180

gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcgc gcgttatggt 300

ggtatggatt attggggcca aggcaccctg gtgacggtta gctcagc 347

<210> 104
<211> 115
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 104

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

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

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

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

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

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

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

Val Ser Ser
115

<210> 105
<211> 327
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 105
gatatcgaac tgacccagcc ggcttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgtatc 60

tcgtgtagcg gcgataatct tcgttctaag tatgctcatt ggtaccagca gaaacccggg 120

caggcgccag ttcttgtgat ttatggtgat aataatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180

tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240

gacgaagcgg attattattg ctctgcttat gctatgggtt cttctcctgt gtttggcggc 300

ggcacgaagt taaccgttct tggccag 327

<210> 106
<211> 109
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 106

Asp Ile Glu Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Arg Ile Ser Cys Ser Gly Asp Asn Leu Arg Ser Lys Tyr Ala
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Gly Asp Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ala Tyr Ala Met Gly Ser Ser Pro
85 90 95

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105

<210> 107
<211> 356
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 107
caggtgcaat tggtggaaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg 60

agctgcgcgg cctccggatt tacctttct tcttatggta tgcattgggt gcgccaagcc 120

cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagcaat atctcttata tgggtagcaa taccaattat 180

gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtggtctt 300

tttcctggtt attttgatta ttggggccaa ggcaccctgg tgacggttag ctcagc 356

<210> 108
<211> 118
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 108

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

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

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

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

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

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

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 109
<211> 327
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 109
gatatccaga tgacccagag cccgtctagc ctgagcgcga gcgtgggtga tcgtgtgacc 60

attacctgca gagcgagcca gaatatttct aattatctga attggtacca gcagaaacca 120

ggtaaagcac cgaaactatt aatttatggt acttcttctt tgcaaagcgg ggtcccgtcc 180

cgttttagcg gctctggatc cggcactgat tttaccctga ccattagcag cctgcaacct 240

gaagactttg cggtttatta ttgccagcag tatggtaata atcctactac ctttggccag 300

ggtacgaaag ttgaaattaa acgtacg 327

<210> 110
<211> 109
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 110

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Asn Asn Pro Thr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
100 105

<210> 111
<211> 377
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 111
caggtgcaat tgcaacagtc tggtccgggc ctggtgaaac cgagccaaac cctgagcctg 60

acctgtgcga tttccggaga tagcgtgagc tctaatggtg ctgcttgggg ttggattcgc 120

cagtctcctg ggcgtggcct cgagtggctg ggccatatct attatcgtag caagtggtat 180

aactcttatg cggtgagcgt gaaaagccgg attaccatca acccggatac ttcgaaaaac 240

cagtttagcc tgcaactgaa cagcgtgacc ccggaagata cggccgtgta ttattgcgcg 300

cgttggggtg gtattcatga tggtgatatt tattttgatt attggggcca aggcaccctg 360

gtgacggtta gctcagc 377

<210> 112
<211> 125
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 112

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 113
<211> 327
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 113
gatatccaga tgacccagag cccgtctagc ctgagcgcga gcgtgggtga tcgtgtgacc 60

attacctgca gagcgagcca gtctattact aattatctga attggtacca gcagaaacca 120

ggtaaagcac cgaaactatt aatttatgat gtttctaatt tgcaaagcgg ggtcccgtcc 180

cgttttagcg gctctggatc cggcactgat tttaccctga ccattagcag cctgcaacct 240

gaagactttg cggtttatta ttgccagcag tattctggtt atcctcttac ctttggccag 300

ggtacgaaag ttgaaattaa acgtacg 327

<210> 114
<211> 109
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 114

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 Thr Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Val Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr

100 105

<210> 115
<211> 362
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 115
caggtgcaat tgcaacagtc tggtccgggc ctggtgaaac cgagccaaac cctgagcctg 60

acctgtgcga tttccggaga tagcgtgagc tcttcttctg ctgcttggtc ttggattcgc 120

cagtctcctg ggcgtggcct cgagtggctg ggcatgatct attatcgtag caagtggtat 180

aaccattatg cggtgagcgt gaaaagccgg attaccatca acccggatac ttcgaaaaac 240

cagtttagcc tgcaactgaa cagcgtgacc ccggaagata cggccgtgta ttattgcgcg 300

cgtggtggtt ctggtgttat ggatgtttgg ggccaaggca ccctggtgac ggttagctca 360

gc 362

<210> 116
<211> 120
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 116

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

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

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

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

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

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

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 117
<211> 327
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 117
gatatccaga tgacccagag cccgtctagc ctgagcgcga gcgtgggtga tcgtgtgacc 60

attacctgca gagcgagcca gtctattaat ccttatctga attggtacca gcagaaacca 120

ggtaaagcac cgaaactatt aatttatgct gcttctaatt tgcaaagcgg ggtcccgtcc 180

cgttttagcg gctctggatc cggcactgat tttaccctga ccattagcag cctgcaacct 240

gaagactttg cggtttatta ttgccagcag cttgataatc gttctattac ctttggccag 300

ggtacgaaag ttgaaattaa acgtacg 327

<210> 118
<211> 109
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 118

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asn Pro Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asp Asn Arg Ser Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
100 105

<210> 119
<211> 371
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 119
caggtgcaat tgcaacagtc tggtccgggc ctggtgaaac cgagccaaac cctgagcctg 60

acctgtgcga tttccggaga tagcgtgagc tctaattctg ctgcttgggg ttggattcgc 120

cagtctcctg ggcgtggcct cgagtggctg ggcgttatct attatcgtag caagtggtat 180

aacgattatg cggtgagcgt gaaaagccgg attaccatca acccggatac ttcgaaaaac 240

cagtttagcc tgcaactgaa cagcgtgacc ccggaagata cggccgtgta ttattgcgcg 300

cgtgctcgtg ctaagaagtc tggtggtttt gattattggg gccaaggcac cctggtgacg 360

gttagctcag c 371

<210> 120
<211> 123
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 120

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

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

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

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

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

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

Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Arg Ala Lys Lys Ser Gly Gly Phe Asp Tyr
100 105 110

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

<210> 121
<211> 330
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 121
gatatcgaac tgacccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgtatc 60

tcgtgtagcg gcgattctct tggttctaag tttgctcatt ggtaccagca gaaacccggg 120

caggcgccag ttcttgtgat ttatgatgat tctaatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180

tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240

gacgaagcgg attattattg ctctacttat acttctcgtt ctcattctta tgtgtttggc 300

ggcggcacga agttaaccgt tcttggccag 330

<210> 122
<211> 110
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 122

Asp Ile Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

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

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Thr Tyr Thr Ser Arg Ser His Ser
85 90 95

Tyr Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105 110

<210> 123
<211> 350
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 123
caggtgcaat tggtggaaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg 60

agctgcgcgg cctccggatt tacctttttct tcttatgctt cttgggtgcg ccaagcccct 120

gggaagggtc tcgagtgggt gagcggtatc tctggtgatg gtagcaatac ccattatgcg 180

gatagcgtga aaggccgttt taccatttca cgtgataatt cgaaaaacac cctgtatctg 240

caaatgaaca gcctgcgtgc ggaagatacg gccgtgtatt attgcgcgcg ttatgataat 300

ttttattttg atgtttgggg ccaaggcacc ctggtgacgg ttagctcagc 350

<210> 124
<211> 116
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 124

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

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

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

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

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

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

Arg Tyr Asp Asn Phe Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 125
<211> 327
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 125
gatatcgaac tgacccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgtatc 60

tcgtgtagcg gcgataatat tggttcttat tatgcttatt ggtaccagca gaaacccggg 120

caggcgccag ttcttgtgat ttatgatgat tctaatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180

tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240

gacgaagcgg attattattg ccagtcttat gattctactg gtcttcttgt gtttggcggc 300

ggcacgaagt taaccgttct tggccag 327

<210> 126
<211> 109
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 126

Asp Ile Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Arg Ile Ser Cys Ser Gly Asp Asn Ile Gly Ser Tyr Tyr Ala
20 25 30

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Thr Gly Leu Leu
85 90 95

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105

<210> 127
<211> 377
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 127
caggtgcaat tggtggaaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg 60

agctgcgcgg cctccggatt tacctttct aattatgcta tgacttgggt gcgccaagcc 120

cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagcgtt atctcttctg ttggtagcaa tacctattat 180

gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtcctact 300

aaggctggtc gtacttggtg gtggggtcct tatatggatg tttggggcca aggcaccctg 360

gtgacggtta gctcagc 377

<210> 128
<211> 125
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 128

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr

20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Pro Thr Lys Ala Gly Arg Thr Trp Trp Trp Gly Pro Tyr Met
100 105 110

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

<210> 129
<211> 312
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 129
gatatcgaac tgacccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgtatc 60

tcgtgtagcg gcgataatat tggttcttat tttgcttctt ggtaccagca gaaacccggg 120

caggcgccag ttcttgtgat ttatgatgat tctaatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180

tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240

gacgaagcgg attattattg cgagggttct aatgtgtttg gcggcggcac gaagttaacc 300

gttcttggcc ag 312

<210> 130

<211> 104
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 130

Asp Ile Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

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

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

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Glu Gly Ser Asn Val Phe Gly Gly Gly
85 90 95

Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
100

<210> 131
<211> 368
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 131
caggtgcaat tggttcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt 60

agctgcaaag gttccggata ttcctttact gattattgga ttggttgggt gcgccagatg 120

cctgggaagg gtctcgagtg gatgggcatt atccagccgt ctgatagcga taccaattat 180

tctccgagct ttcagggcca ggtgaccatt agcgcggata aaagcattag caccgcgtat 240

cttcaatgga gcagcctgaa agcgagcgat acggccatgt attattgcgc gcgttttatg 300

tggtggggta agtatgattc tggttttgat gtttggggcc aaggcaccct ggtgacggtt 360

agctcagc 368

<210> 132
<211> 122
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 132

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Phe Met Trp Trp Gly Lys Tyr Asp Ser Gly Phe Asp Val Trp
100 105 110

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

<210> 133
<211> 327
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 133
gatatcgaac tgacccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgtatc 60

tcgtgtagcg gcgataatct tccttctaag tctgtttatt ggtaccagca gaaacccggg 120

caggcgccag ttcttgtgat ttatggtgat aataatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180

tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240

gacgaagcgg attattattg ccagtcttgg acttctcgtc ctatggttgt gtttggcggc 300

ggcacgaagt taaccgttct tggccag 327

<210> 134
<211> 109
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 134

Asp Ile Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

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

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Gly Asp Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Trp Thr Ser Arg Pro Met Val

85 90 95

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105

<210> 135
<211> 353
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<222> (156)..(156)
<223> n es a, c, g o t

<400> 135
caggtgcaat tggtggaaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg 60

agctgcgcgg cctccggatt tacctttct tcttattcta tgcattgggt gcgccaagcc 120

cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagcggt atctcntatt cttctagctt tacctattat 180

gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtgctctt 300

ggtggtggtg ttgattattg gggccaaggc accctggtga cggttagctc agc 353

<210> 136
<211> 117
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 136

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

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

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

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

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 137
<211> 327
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 137
gatatccaga tgacccagag cccgtctagc ctgagcgcga gcgtgggtga tcgtgtgacc 60

attacctgca gagcgagcca gggtatttct tcttatctgc attggtacca gcagaaacca 120

ggtaaagcac cgaaactatt aatttatggt gcttctactt tgcaaagcgg ggtcccgtcc 180

cgttttagcg gctctggatc cggcactgat tttaccctga ccattagcag cctgcaacct 240

gaagactttg cgacttatta ttgccagcag cagaatggtt atcctttac ctttggccag 300

ggtacgaaag ttgaaattaa acgtacg 327

<210> 138
<211> 109
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 138

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gln Asn Gly Tyr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
100 105

<210> 139
<211> 374
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 139
caggtgcaat tgcaacagtc tggtccgggc ctggtgaaac cgagccaaac cctgagcctg 60

acctgtgcga tttccggaga tagcgtgagc tctaattctg gtggttgggg ttggattcgc 120

cagtctcctg ggcgtggcct cgagtggctg ggccttatct attatcgtag caagtggtat 180

aacgcttatg cggtgagcgt gaaaagccgg attaccatca acccggatac ttcgaaaaac 240

cagtttagcc tgcaactgaa cagcgtgacc ccggaagata cggccgtgta ttattgcgcg 300

cgttatcttg gttctaattt ttatgtttat tctgatgttt ggggccaagg caccctggtg 360

acggttagct cagc 374

<210> 140
<211> 124
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 140

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

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

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

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

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

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

Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Leu Gly Ser Asn Phe Tyr Val Tyr Ser Asp
100 105 110

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

<210> 141
<211> 327
<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 141
gatatccaga tgacccagag cccgtctagc ctgagcgcga gcgtgggtga tcgtgtgacc 60

attacctgca gagcgagcca gaatattcat tctcatctga attggtacca gcagaaacca 120

ggtaaagcac cgaaactatt aatttatgat gcttcttctt tgcaaagcgg ggtcccgtcc 180

cgttttagcg gctctggatc cggcactgat tttaccctga ccattagcag cctgcaacct 240

gaagactttg cggtttatta ttgccagcag tattatgatt atcctcttac ctttggccag 300

ggtacgaaag ttgaaattaa acgtacg 327

<210> 142
<211> 109
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 142

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile His Ser His
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Asp Tyr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
100 105

<210> 143
<211> 353
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 143
caggtgcaat tggtggaaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg 60

agctgcgcgg cctccggatt tacctttct tcttattcta tgtcttgggt gcgccaagcc 120

cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagctct atctcttctt cttctagcaa tacctattat 180

ggggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtatgcat 300

tataagggta tggatatttg gggccaaggc accctggtga cggttagctc agc 353

<210> 144
<211> 117
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 144

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

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

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 145
<211> 324
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 145
gatatcgaac tgacccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgtatc 60

tcgtgtagcg gcgataagct tggtaagtat tatgcttatt ggtaccagca gaaacccggg 120

caggcgccag ttcttgtgat ttatggtgat tctaagcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180

tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240

gacgaagcgg attattattg ctcttctgct gcttttggtt ctactgtgtt tggcggcggc 300

acgaagttaa ccgttcttgg ccag 324

<210> 146
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 146

Asp Ile Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

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

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Gly Asp Ser Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Ala Ala Phe Gly Ser Thr Val
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105

<210> 147
<211> 350
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 147
caggtgcaat tggtggaaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg 60

agctgcgcgg cctccggatt tacctttaat tcttattata tgtcttgggt gcgccaagcc 120

cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagcaat atctcttctt ctggtagcaa taccaattat 180

gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtgttcat 300

tatggttttg atttttgggg ccaaggcacc ctggtgacgg ttagctcagc 350

<210> 148
<211> 116
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 148

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

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

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

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

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

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

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

Thr Val Ser Ser
115

<210> 149
<211> 327
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 149
gatatcgaac tgacccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgtatc 60

tcgtgtagcg gcgatgctct tggttctaag tttgctcatt ggtaccagca gaaacccggg 120

caggcgccag ttcttgtgat ttatgatgat tctgagcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180

tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240

gacgaagcgg attattattg ccaggcttat gattctggtc ttctttatgt gtttggcggc 300

ggcacgaagt taaccgttct tggccag 327

<210> 150
<211> 109
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 150

Asp Ile Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

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

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45

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

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Tyr Asp Ser Gly Leu Leu Tyr
85 90 95

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105

<210> 151
<211> 359
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 151
caggtgcaat tggtggaaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg 60

agctgcgcgg cctccggatt tacctttcgt aattatgcta tgaattgggt gcgccaagcc 120

cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagcgtt atctctggtt cttctagcta tacctattat 180

gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtgctgat 300

cttccttata tggtttttga ttattggggc caaggcaccc tggtgacggt tagctcagc 359

<210> 152
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 152

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

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

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

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

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

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 153
<211> 324
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 153
gatatcgaac tgacccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgtatc 60

tcgtgtagcg gcgatgctct tggtaagtat tatgcttctt ggtaccagca gaaacccggg 120

caggcgccag ttcttgtgat ttatggtgat aataagcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180

tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240

gacgaagcgg attattattg ccagtcttat actactcgtt ctcttgtgtt tggcggcggc 300

acgaagttaa ccgttcttgg ccag 324

<210> 154
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 154

Asp Ile Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

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

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

Gly Asp Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Glu

65 70 75 80

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

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105

<210> 155
<211> 353
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 155
caggtgcaat tggtggaaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg 60

agctgcgcgg cctccggatt tacctttct tcttatggta tgtcttgggt gcgccaagcc 120

cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagcctt atctctggtg tttctagctc tacctattat 180

gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcgc gcgttcttat 300

cttggttatt ttgatgtttg gggccaaggc accctggtga cggttagctc agc 353

<210> 156
<211> 117
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 156

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

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

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

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

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 157
<211> 342
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 157
gatatcgtga tgacccagag cccactgagc ctgccagtga ctccgggcga gcctgcgagc 60

attagctgca gaagcagcca aagcctggtt ttttctgatg gcaatactta tctgaattgg 120

taccttcaaa aaccaggtca aagcccgcag ctattaattt ataagggttc taatcgtgcc 180

agtggggtcc cggatcgttt tagcggctct ggatccggca ccgattttac cctgaaaatt 240

agccgtgtgg aagctgaaga cgtgggcgtg tattattgcc agcagtatga ttcttatcct 300

cttacctttg gccagggtac gaaagttgaa attaaacgta cg 342

<210> 158
<211> 114
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 158

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Phe Ser
20 25 30

Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asn Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr
85 90 95

Asp Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr

<210> 159
<211> 371
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 159
caggtgcaat tgcaacagtc tggtccgggc ctggtgaaac cgagccaaac cctgagcctg 60

acctgtgcga tttccggaga tagcgtgagc tctaattctg ctgcttggtc ttggattcgc 120

cagtctcctg ggcgtggcct cgagtggctg ggcattatct ataagcgtag caagtggtat 180

aacgattatg cggtgagcgt gaaaagccgg attaccatca acccggatac ttcgaaaaac 240

cagtttagcc tgcaactgaa cagcgtgacc ccggaagata cggccgtgta ttattgcgcg 300

cgttggcatt ctgataagca ttggggtttt gattattggg gccaaggcac cctggtgacg 360

gttagctcag c 371

<210> 160
<211> 123
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 160

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

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

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

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

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

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

Tyr Tyr Cys Ala Arg Trp His Ser Asp Lys His Trp Gly Phe Asp Tyr
100 105 110

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

<210> 161

<211> 327
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 161
gatatcgaac tgacccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgtatc 60

tcgtgtagcg gcgatgctct tggttctaag tatgtttctt ggtaccagca gaaacccggg 120

caggcgccag ttcttgtgat ttatggtgat aataagcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180

tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240

gacgaagcgg attattattg ccagtcttat acttattctc ttaatcaggt gtttggcggc 300

ggcacgaagt taaccgttct tggccag 327

<210> 162
<211> 109
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 162

Asp Ile Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

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

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

Gly Asp Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Glu
65 70 75 80

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

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105

<210> 163
<211> 356
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 163
caggtgcaat tggtggaaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg 60

agctgcgcgg cctccggatt tacctttaat gattatgcta tgtcttgggt gcgccaagcc 120

cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagcctt atcgagtctg tttctagctc tacctattat 180

gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtactatt 300

ggtgttcttt gggatgatgt ttggggccaa ggcaccctgg tgacggttag ctcagc 356

<210> 164
<211> 118
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 164

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

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

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

Ser Leu Ile Glu Ser Val Ser Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

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

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 165
<211> 324
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 165
gatatcgaac tgacccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgtatc 60

tcgtgtagcg gcgataagct tggttctaag tctgttcatt ggtaccagca gaaacccggg 120

caggcgccag ttcttgtgat ttatcgtgat actgatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180

tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240

gacgaagcgg attattattg ccagacttat gattatattc ttaatgtgtt tggcggcggc 300

acgaagttaa ccgttcttgg ccag 324

<210> 166
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 166

Asp Ile Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

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

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45

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

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Thr Tyr Asp Tyr Ile Leu Asn Val
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105

<210> 167
<211> 359
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 167
caggtgcaat tggtggaaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg 60

agctgcgcgg cctccggatt tacctttct acttatgcta tgcattgggt gcgccaagcc 120

cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagcact atctctggtt atggtagctt tacctattat 180

gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtaatggt 300

cgtaagtatg gtcagatgga taattggggc caaggcaccc tggtgacggt tagctcagc 359

<210> 168
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 168

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

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

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

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

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

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 169
<211> 333
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 169
gatatcgaac tgacccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgtatc 60

tcgtgtagcg gcgattctat tggtaagaag tatgttcatt ggtaccagca gaaacccggg 120

caggcgccag ttcttgtgat ttatggtgat aataatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180

tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240

gacgaagcgg attattattg ctctactgct gattctgtta ttacttataa gaatgtgttt 300

ggcggcggca cgaagttaac cgttcttggc cag 333

<210> 170
<211> 111
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 170

Asp Ile Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

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

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Gly Asp Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Thr Ala Asp Ser Val Ile Thr Tyr
85 90 95

Lys Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105 110

<210> 171
<211> 362
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 171
caggtgcaat tggtggaaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg 60

agctgcgcgg cctccggatt tacctttttct gatcatgcta tgcattgggt gcgccaagcc 120

cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagcgtt atcgagtatt ctggtagcaa gaccaattat 180

gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtggtgat 300

tattatcctt atcttgtttt tgctatttgg ggccaaggca ccctggtgac ggttagctca 360

gc 362

<210> 172
<211> 120
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 172

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

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

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

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

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

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

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 173
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 173

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

<210> 174
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 174

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

<210> 175
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 175

Ser Gly Asp Lys Ile Gly Ser Lys Tyr Val Tyr
1 5 10

<210> 176
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 176

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

<210> 177
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 177

Ser Gly Asp Lys Leu Gly Lys Lys Tyr Val His
1 5 10

<210> 178
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 178

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

<210> 179
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 179

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

<210> 180
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 180

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

<210> 181
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 181

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

<210> 182
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 182

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

<210> 183
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 183

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

<210> 184
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 184

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

<210> 185

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

<400> 185

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

<210> 186
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 186

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

<210> 187
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 187

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

<210> 188
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 188

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

<210> 189
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 189

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

<210> 190
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 190

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

<210> 191
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 191

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

<210> 192
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 192

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

<210> 193
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 193

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

<210> 194
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 194

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

<210> 195
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 195

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

<210> 196
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 196

Ser Gly Asp Asn Ile Gly Ser Arg Tyr Ala Tyr
1 5 10

<210> 197
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 197

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

<210> 198
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 198

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

<210> 199
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 199

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

<210> 200
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 200

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

<210> 201
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 201

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

<210> 202
<211> 11

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 202

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

<210> 203
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 203

Ser Gly Asp Ser Leu Gly Ser Lys Phe Ala His
1 5 10

<210> 204
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 204

Ser Gly Asp Asn Ile Gly Ser Tyr Tyr Ala Tyr
1 5 10

<210> 205
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 205

Ser Gly Asp Asn Ile Gly Ser Tyr Phe Ala Ser
1 5 10

<210> 206
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 206

Ser Gly Asp Asn Leu Pro Ser Lys Ser Val Tyr
1 5 10

<210> 207
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 207

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

<210> 208
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 208

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

<210> 209
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 209

Ser Gly Asp Lys Leu Gly Lys Tyr Tyr Ala Tyr
1 5 10

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

<400> 210

Ser Gly Asp Ala Leu Gly Ser Lys Phe Ala His

1 5 10

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

<400> 211

Ser Gly Asp Ala Leu Gly Lys Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

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

<400> 212

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Phe Ser Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asn
1 5 10 15

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

<400> 213

Ser Gly Asp Ala Leu Gly Ser Lys Tyr Val Ser
1 5 10

<210> 214
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 214

Ser Gly Asp Lys Leu Gly Ser Lys Ser Val His
1 5 10

<210> 215
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 215

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

<210> 216
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 216

Gly Asp Ser Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 217
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 217

Gly Asp Asn Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 218
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 218

Asp Ser Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 219
<211> 7
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 219

Tyr Asp Asn Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 220
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 220

Gly Asp Asp Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 221
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 221

Tyr Asp Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 222
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 222

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr
1 5

<210> 223
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 223

Gly Asp Met Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 224
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 224

Glu Asp Asn Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 225
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 225

Lys Ala Ser Asn Leu Gln Ser
1 5

<210> 226
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 226

Tyr Asp Ser Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 227
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 227

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 228
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 228

Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser
1 5

<210> 229
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 229

Gly Val Asn Tyr Arg Pro Ser
1 5

<210> 230
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 230

Gly Val Ser Asn Leu Gln Ser
1 5

<210> 231
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 231

Ala Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 232

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

<400> 232

Gly Thr Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 233
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 233

Gly Asp Asn Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 234
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 234

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr
1 5

<210> 235
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 235

Gly Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 236
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 236

Gly Asp Asn Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 237
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 237

Ser Val Ser Ser Arg Pro Ser
1 5

<210> 238
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 238

Gly Ser Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 239
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 239

Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser
1 5

<210> 240
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 240

Glu Asp Ser Asp Arg Pro Ser
1 5

<210> 241
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 241

Ser Lys Ser Glu Arg Pro Ser
1 5

<210> 242
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 242

Gly Asp Asn Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 243
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 243

Gly Thr Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 244
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 244

Asp Val Ser Asn Leu Gln Ser
1 5

<210> 245
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 245

Ala Ala Ser Asn Leu Gln Ser
1 5

<210> 246
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 246

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 247
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 247

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 248
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 248

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 249
<211> 7

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 249

Gly Asp Asn Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 250
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 250

Gly Ala Ser Thr Leu Gln Ser
1 5

<210> 251
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 251

Asp Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 252
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 252

Gly Asp Ser Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 253
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 253

Asp Asp Ser Glu Arg Pro Ser
1 5

<210> 254
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 254

Gly Asp Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 255
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 255

Lys Gly Ser Asn Arg Ala Ser
1 5

<210> 256
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 256

Gly Asp Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 257
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 257

Arg Asp Thr Asp Arg Pro Ser

1 5

<210> 258
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 258

Gly Asp Asn Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 259
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 259

Gln Ser Tyr Asp Ser Glu Ala Asp Ser Glu Val
1 5 10

<210> 260
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 260

Gln Ser Phe Asp Ala Gly Ser Tyr Phe Val
1 5 10

<210> 261
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 261

Ala Ser Tyr Asp Ser Ile Tyr Ser Tyr Trp Val
1 5 10

<210> 262
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 262

Gln Ser Trp Asp Asp Gly Val Pro Val
1 5

<210> 263
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 263

Gln Ala Trp Gly Ser Ile Ser Arg Phe Val
1 5 10

<210> 264
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 264

Gln Ser Trp Thr Pro Gly Ser Asn Thr Met Val
1 5 10

<210> 265
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 265

Gln Gln Leu Asn Ser Ile Pro Val Thr
1 5

<210> 266
<211> 11
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 266

Gln Ser Tyr Asp Ala Gly Val Lys Pro Ala Val
1 5 10

<210> 267
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 267

Gln Ser Trp Asp Ser Pro Tyr Val His Val
1 5 10

<210> 268
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 268

His Gln Tyr Ser Asp Ser Pro Val Thr
1 5

<210> 269
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 269

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

<210> 270
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 270

Gln Gln Arg Asn Gly Phe Pro Leu Thr
1 5

<210> 271
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 271

Gln Gln Tyr Asp Asn Ala Pro Ile Thr
1 5

<210> 272
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 272

Ser Ser Ala Asp Lys Phe Thr Met Ser Ile Val
1 5 10

<210> 273
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 273

Leu Gln Val Asp Asn Leu Pro Ile Thr
1 5

<210> 274
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 274

Gln Gln Asp Ser Asn Leu Pro Ala Thr
1 5

<210> 275
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 275

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

<210> 276
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 276

Gln Ser Tyr Asp Lys Pro Tyr Pro Ile Leu Val
1 5 10

<210> 277
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 277

Gln Gln Phe Tyr Asp Ser Pro Gln Thr
1 5

<210> 278
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 278

Gln Gln Tyr Ser Ser Ser Pro Ile Thr
1 5

<210> 279

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

<400> 279

Gln Thr Tyr Asp Ser Asn Asn Glu Ser Ile Val
1 5 10

<210> 280
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 280

Gln Ser Tyr Asp Leu Asn Asn Leu Val
1 5

<210> 281
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 281

Gln Gln Tyr Asp Ser Thr Pro Ser Thr
1 5

<210> 282
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 282

Ala Ala Tyr Thr Phe Tyr Ala Arg Thr Val
1 5 10

<210> 283
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 283

Gln Ser Trp Asp Lys Ser Glu Gly Tyr Val
1 5 10

<210> 284
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 284

Ser Ser Tyr Thr Leu Asn Pro Asn Leu Asn Tyr Val
1 5 10

<210> 285
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 285

Ser Ala Tyr Ala Met Gly Ser Ser Pro Val
1 5 10

<210> 286
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 286

Gln Gln Tyr Gly Asn Asn Pro Thr Thr
1 5

<210> 287
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 287

Gln Gln Tyr Ser Gly Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 288
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 288

Gln Gln Leu Asp Asn Arg Ser Ile Thr
1 5

<210> 289
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 289

Ser Thr Tyr Thr Ser Arg Ser His Ser Tyr Val
1 5 10

<210> 290
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 290

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

<210> 291
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 291

Glu Gly Ser Asn Val
1 5

<210> 292
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 292

Gln Ser Trp Thr Ser Arg Pro Met Val Val
1 5 10

<210> 293
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 293

Gln Gln Gln Asn Gly Tyr Pro Phe Thr
1 5

<210> 294
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 294

Gln Gln Tyr Tyr Asp Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 295
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 295

Ser Ser Ala Ala Phe Gly Ser Thr Val
1 5

<210> 296
<211> 10

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 296

Gln Ala Tyr Asp Ser Gly Leu Leu Tyr Val
1 5 10

<210> 297
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 297

Gln Ser Tyr Thr Thr Arg Ser Leu Val
1 5

<210> 298
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 298

Gln Gln Tyr Asp Ser Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 299
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 299

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

<210> 300
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 300

Gln Thr Tyr Asp Tyr Ile Leu Asn Val
1 5

<210> 301
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 301

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

<210> 302
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 302

Asn Asn Ala Met Asn
1 5

<210> 303
<211> 4
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 303

Ser Tyr Gly Ser
1

<210> 304
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 304

Arg Tyr Ala Met Ser

1 5

<210> 305
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 305

Ser Tyr Gly Met Ser
1 5

<210> 306
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 306

Ser Tyr Ser Met Asn
1 5

<210> 307
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 307

Ser Tyr Ser Met Ser
1 5

<210> 308
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 308

Ser Asn Ser Ala Ala Trp Gly
1 5

<210> 309
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 309

Asn Tyr Ser Met Thr
1 5

<210> 310
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 310

Gly Asn Ser Met His
1 5

<210> 311
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 311

Ser Asn Ser Ala Ala Trp Gly
1 5

<210> 312
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 312

Pro Tyr Val Met Ser
1 5

<210> 313
<211> 7
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 313

Ser Asn Ser Ala Ala Trp Gly
1 5

<210> 314
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 314

Ser Asn Ser Ala Ala Trp Gly
1 5

<210> 315
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 315

Ser Asn Ser Ala Ala Trp Gly
1 5

<210> 316
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 316

Ser Asn Ser Ala Ala Trp Ser
1 5

<210> 317
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 317

Lys Tyr Ala Met His
1 5

<210> 318
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 318

Ser Tyr Ala Met Asn
1 5

<210> 319
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 319

Ser Tyr Ala Met Thr
1 5

<210> 320
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 320

Ser Asn Ser Ala Ala Trp Ser
1 5

<210> 321
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 321

Ser Ser Ser Ala Ala Trp Ser
1 5

<210> 322
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 322

Ser Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 323
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 323

Ser Tyr Ala Met Thr
1 5

<210> 324
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 324

Ser Asn Gly Ala Ala Trp Gly
1 5

<210> 325
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 325

Asn Tyr Tyr Leu Ser
1 5

<210> 326

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

<400> 326

Asn Asn Ala Ile Ser
1 5

<210> 327
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 327

Ser Tyr Trp Met His
1 5

<210> 328
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 328

Ser Tyr Gly Met His
1 5

<210> 329
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 329

Ser Asn Gly Ala Ala Trp Gly
1 5

<210> 330
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 330

Ser Ser Ser Ala Ala Trp Ser
1 5

<210> 331
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 331

Ser Asn Ser Ala Ala Trp Gly
1 5

<210> 332
<211> 4
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 332

Ser Tyr Ala Ser
1

<210> 333
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 333

Asn Tyr Ala Met Thr
1 5

<210> 334
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 334

Asp Tyr Trp Ile Gly
1 5

<210> 335
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 335

Ser Tyr Ser Met His
1 5

<210> 336
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 336

Ser Asn Ser Gly Gly Trp Gly
1 5

<210> 337
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 337

Ser Tyr Ser Met Ser
1 5

<210> 338
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 338

Ser Tyr Tyr Met Ser
1 5

<210> 339
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 339

Asn Tyr Ala Met Asn
1 5

<210> 340
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 340

Ser Tyr Gly Met Ser
1 5

<210> 341
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 341

Ser Asn Ser Ala Ala Trp Ser
1 5

<210> 342
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 342

Asp Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 343
<211> 5

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 343

Thr Tyr Ala Met His
1 5

<210> 344
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 344

Asp His Ala Met His
1 5

<210> 345
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 345

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

Gly

<210> 346
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 346

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

Gly

<210> 347
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 347

Ser Ile Ile Ser Ser Ser Ser Glu Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 348
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 348

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

Gly

<210> 349
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 349

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

Gly

<210> 350
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 350

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

Gly

<210> 351
<211> 18
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 351

Met Ile Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Ser Tyr Ala Val Ser Val
1 5 10 15

Lys Ser

<210> 352
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 352

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

Gly

<210> 353

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

<400> 353

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

Gly

<210> 354
<211> 18
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 354

Met Ile Tyr His Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala Val Ser Val
1 5 10 15

Lys Ser

<210> 355
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 355

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

Gly

<210> 356
<211> 18
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 356

Ile Ile Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn His Tyr Ala Val Ser Val
1 5 10 15

Lys Ser

<210> 357
<211> 18
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 357

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

Lys Ser

<210> 358
<211> 18
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 358

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

Lys Ser

<210> 359
<211> 18
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 359

Met Ile Phe Tyr Arg Ser Lys Trp Asn Asn Asp Tyr Ala Val Ser Val
1 5 10 15

Lys Ser

<210> 360
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 360

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

Gly

<210> 361
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 361

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

Gly

<210> 362
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 362

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

Gly

<210> 363
<211> 18
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 363

Phe Ile Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala Val Ser Val
1 5 10 15

Lys Ser

<210> 364
<211> 18
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 364

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

Lys Ser

<210> 365
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 365

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

Gly

<210> 366
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 366

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

Gly

<210> 367
<211> 18
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 367

Phe Ile Tyr Arg Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Ser Tyr Ala Val Ser Val
1 5 10 15

Lys Ser

<210> 368
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 368

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

Gly

<210> 369
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 369

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

Gly

<210> 370
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 370

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

Gly

<210> 371
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 371

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

Gly

<210> 372
<211> 18
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 372

His Ile Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Ser Tyr Ala Val Ser Val
1 5 10 15

Lys Ser

<210> 373
<211> 18
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 373

Met Ile Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn His Tyr Ala Val Ser Val
1 5 10 15

Lys Ser

<210> 374
<211> 18
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 374

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

Lys Ser

<210> 375
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 375

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

Gly

<210> 376
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 376

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

Gly

<210> 377
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 377

Ile Ile Gln Pro Ser Asp Ser Asp Thr Asn Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 378
<211> 17

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 378

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

Gly

<210> 379
<211> 18
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 379

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

Lys Ser

<210> 380
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 380

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

Gly

<210> 381
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 381

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

Gly

<210> 382
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 382

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

Gly

<210> 383
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 383

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

Gly

<210> 384
<211> 18
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 384

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

Lys Ser

<210> 385
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 385

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

Gly

<210> 386
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 386

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

Gly

<210> 387
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 387

Val Ile Glu Tyr Ser Gly Ser Lys Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 388
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 388

Gln Ala Gly Gly Trp Thr Tyr Ser Tyr Thr Asp Val
1 5 10

<210> 389
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 389

Val Asn Ile Ser Thr His Phe Asp Val
1 5

<210> 390
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 390

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

<210> 391
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 391

Lys Tyr Arg Tyr Trp Phe Asp Tyr
1 5

<210> 392
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 392

Ala Phe Leu Gly Tyr Lys Glu Ser Tyr Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 393
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 393

Asn Gly Gly Leu Ile Asp Val
1 5

<210> 394
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 394

Thr Met Ser Lys Tyr Gly Gly Pro Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 395
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 395

Ile Tyr Tyr Met Asn Leu Leu Ala Gly
1 5

<210> 396
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 396

Gly Val His Ser Tyr Phe Asp Tyr
1 5

<210> 397
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 397

Tyr Ser Ser Ile Gly His Met Asp Tyr
1 5

<210> 398
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 398

Gly Asp Ser Tyr Met Tyr Asp Val
1 5

<210> 399
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 399

Ser Asn Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5

<210> 400
<211> 11

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 400

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

<210> 401
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 401

Val Asn Gln Tyr Thr Ser Ser Asp Tyr
1 5

<210> 402
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 402

Val Asn Ala Asn Gly Tyr Tyr Ala Tyr Val Asp Leu
1 5 10

<210> 403
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 403

Tyr Tyr Cys Lys Cys Val Asp Leu
1 5

<210> 404
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 404

Tyr Pro Asp Trp Gly Trp Tyr Thr Asp Val
1 5 10

<210> 405
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 405

Val Gly Tyr Tyr Tyr Gly Phe Asp Tyr
1 5

<210> 406
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 406

His Asn Pro Asp Leu Gly Phe Asp Tyr
1 5

<210> 407
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 407

His Ser Met Val Gly Phe Asp Val
1 5

<210> 408
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 408

Lys Gly Gly Gly Glu His Gly Phe Phe Pro Ser Asp Ile

1 5 10

<210> 409
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 409

Asn Asp Ser Gly Trp Phe Asp Val
1 5

<210> 410
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 410

Gln Asp Gly Met Gly Gly Met Asp Ser
1 5

<210> 411
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 411

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

<210> 412
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 412

Gly His His Arg Gly His Ser Trp Ala Ser Phe Ile Asp Tyr
1 5 10

<210> 413
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 413

Tyr Gly Gly Met Asp Tyr
1 5

<210> 414
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 414

Gly Leu Phe Pro Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5

<210> 415
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 415

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

<210> 416
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 416

Gly Gly Ser Gly Val Met Asp Val
1 5

<210> 417
<211> 11
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 417

Ala Arg Ala Lys Lys Ser Gly Gly Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 418
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 418

Tyr Asp Asn Phe Tyr Phe Asp Val
1 5

<210> 419
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 419

Pro Thr Lys Ala Gly Arg Thr Trp Trp Trp Gly Pro Tyr Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 420
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 420

Phe Met Trp Trp Gly Lys Tyr Asp Ser Gly Phe Asp Val
1 5 10

<210> 421
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 421

Ala Leu Gly Gly Gly Val Asp Tyr
1 5

<210> 422
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 422

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

<210> 423
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 423

Met His Tyr Lys Gly Met Asp Ile
1 5

<210> 424
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 424

Val His Tyr Gly Phe Asp Phe
1 5

<210> 425
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 425

Ala Asp Leu Pro Tyr Met Val Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 426
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 426

Ser Tyr Leu Gly Tyr Phe Asp Val
1 5

<210> 427
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 427

Trp His Ser Asp Lys His Trp Gly Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 428
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 428

Thr Ile Gly Val Leu Trp Asp Asp Val
1 5

<210> 429
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 429

Asn Gly Arg Lys Tyr Gly Gln Met Asp Asn
1 5 10

<210> 430

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

<400> 430

Gly Asp Tyr Tyr Pro Tyr Leu Val Phe Ala Ile
1 5 10

Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo monoclonal aislado que se une al inhibidor de la vía del factor tisular humano, en el que el anticuerpo comprende una CDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo constituido por las SEC ID Nº 388-430.

2. El anticuerpo aislado de la reivindicación 1, en el que el anticuerpo comprende además (a) una CDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo compuesto por las SEC ID Nº 302-344, (b) una CDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo compuesto por las SEC ID Nº 345-387, o () una CDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo compuesto por las SEC ID Nº 302-344 y una CDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo compuesto por las SEC ID Nº 345-387.

3. Un anticuerpo monoclonal aislado que se une al inhibidor de la vía del factor tisular humano, en el que el anticuerpo comprende una CDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo constituido por las SEC ID Nº 259-301.

4. El anticuerpo aislado de la reivindicación 3, en el que el anticuerpo comprende además (a) una CDR1 que comprende una secuencia de

aminoácidos seleccionada del grupo compuesto por las SEC ID Nº 173-215, (b) una CDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo compuesto por las SEC ID Nº 216-258, o () una CDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo compuesto por las SEC ID Nº 173-215 y una CDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo compuesto por las SEC ID Nº 216-258.

5. El anticuerpo de la reivindicación 1, en el que el anticuerpo comprende además una CDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo compuesto por las SEC ID Nº 259-301.

6. El anticuerpo de la reivindicación 5, en el que el anticuerpo comprende además (a) una CDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo compuesto por las SEC ID Nº 302-344, (b) una CDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo compuesto por las SEC ID Nº 345-387, (c) una CDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo compuesto por las SEC ID Nº 173-215 y (d) una CDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo compuesto por las SEC ID Nº 216-258.

7. El anticuerpo de la reivindicación 1, en el que el anticuerpo comprende las regiones variables de las cadenas pesada y ligera, que comprende:

(a) una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 173, 216 y 259, y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 302, 345 y 388;

(b) una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 174, 217 y 260, y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 303, 346 y 389;

(c) una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 175, 218 y 261, y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 304, 347 y 390;

(d) una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 176, 219 y 262, y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 305, 348 y 391;

(e) una región variable de la cadena ligera que comprende una

secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 177, 220 y 263, y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 306, 349 y 392;

(f) una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 178, 221 y 264, y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 307, 350 y 393;

(g) una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 179, 222 y 265, y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 308, 351 y 394;

(h) una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 180, 223 y 266, y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 309, 352 y 395;

(i) una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 181, 224

y 267, y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 310, 353 y 396;

(j) una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 182, 225 y 268, y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 311, 354 y 397;

(k) una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 183, 226 y 269, y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 312, 355 y 398;

(l) una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 184, 227 y 270, y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 313, 356 y 399;

(m) una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 185, 228 y 271, y una región variable de la cadena pesada que comprende

una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 314, 357 y 400;

(n) una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 186, 229 y 272, y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 315, 358 y 401;

(0) una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 187, 230 y 273, y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 316, 359 y 402;

(p) una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 188, 231 y 274, y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 317, 360 y 403;

(q) una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 189, 232 y 275, y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 318,

361 y 404;

(r) una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 190, 233 y 276, y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 319, 362 y 405;

(s) una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 191, 234 y 277, y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 320, 363 y 406;

(t) una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 192, 235 y 278, y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 321, 364 y 407;

(u) una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 193, 236 y 279, y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 322, 365 y 408;

(v) una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 194, 237 y 280, y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 323, 366 y 409;

(w) una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 195, 238 y 281, y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 324, 367 y 410;

(x) una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 196, 239 y 282, y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 325, 368 y 411;

(y) una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 197, 240 y 283, y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 326, 369 y 412;

(z) una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 198, 241 y 284, y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 327, 370 y 413;

(aa) una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 199, 242 y 285, y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 328, 371 y 414;

(bb) una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 200, 243 y 286, y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 329, 372 y 415;

(cc) una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 201, 244 y 287, y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 330, 373 y 473;

(dd) una región variable de la cadena ligera que comprende una

secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 202, 245 y 288, y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 331, 374 y 417;

(ee) una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 203, 246 y 289, y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 332, 375 y 418;

(ff) una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 204, 247 y 290, y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 333, 376 y 419;

(gg) una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 205, 248 y 291, y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 334, 377 y 420;

(hh) una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 206, 249

y 292, y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 335, 378 y 421;

(ii) una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 207, 250 y 293, y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 336, 379 y 422;

(jj) una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 208, 251 y 294, y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 337, 380 y 423;

(kk) una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 209, 252 y 295, y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 338, 381 y 424;

(ll) una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 210, 253 y 296, y una región variable de la cadena pesada que comprende

una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 339, 382 y 425;

(mm) una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 211, 254 y 297, y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 340, 383 y 426;

(nn) una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 212, 255 y 298, y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 341, 384 y 427;

(oo) una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 213, 256 y 299, y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 342, 385 y 428;

(pp) una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 214, 257 y 300, y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 343,

386 y 429;

(qq) una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 215, 258 y 301, y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 344, 387 y 430; o

(rr) una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 194, 237 y 280, y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEC ID Nº 335, 378 y 421.

8. El anticuerpo monoclonal de la reivindicación 1, que comprende:

(a) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 2 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 4;

(b) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 6 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 8;

(c) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia

polipeptídica de la SEC ID Nº 10 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 12;

(d) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 14 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 16;

(e) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 18 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 20;

(f) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 22 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 24;

(g) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 26 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 28;

(h) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 30 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 32;

(i) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 34 y una región variable de la cadena

pesada que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 36;

(j) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 38 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 40;

(k) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 42 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 44;

(l) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 46 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 48;

(m) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 50 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 52;

(n) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 54 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 56;

(o) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 58 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 60;

(p) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 62 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 64;

(q) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 66 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 68;

(r) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 70 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 72;

(s) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 74 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 76;

(t) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 78 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 80;

(u) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 82 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 84;

(v) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 86 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 88;

(w) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 90 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 92;

(x) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 94 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 96;

(y) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 98 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 100;

(z) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 102 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 104;

(aa) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 106 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 108;

(bb) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 110 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 112;

(cc) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 114 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 116;

(dd) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 118 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 120;

(ee) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 122 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 124;

(ff) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 126 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 128;

(gg) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 130 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 132;

(hh) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 134 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 136;

(ii) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 138 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 140;

(jj) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 142 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 144;

(kk) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 146 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 148;

(ll) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 150 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 152;

(mm) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 154 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 156;

(nn) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 158 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 160;

(oo) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 162 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 164;

(pp) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 166 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 168;

(qq) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 170 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 172; o

(rr) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 86 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de la SEC ID Nº 136;

9. Un anticuerpo monoclonal aislado que se une al inhibidor de la vía del factor tisular humano, en el que el anticuerpo comprende una región variable de la cadena pesada humana que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad del 96 % con una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo constituido por las secuencias de aminoácidos expuestas en las SEC ID Nº 4, SEC ID Nº 8, SEC ID Nº 12, SEC ID Nº 16, SEC ID Nº 20, SEC ID Nº 24, SEC ID Nº 28, SEC ID Nº 32, SEC ID Nº 36, SEC ID Nº 40, SEC ID Nº 44, SEC ID Nº 48, SEC ID Nº 52, SEC ID Nº 56, SEC ID Nº 60, SEC ID Nº 64, SEC ID Nº 68, SEC ID Nº 72, SEC ID Nº 76, SEC ID Nº 80, SEC ID Nº 84, SEC ID Nº 88, SEC ID Nº 92, SEC ID Nº 96, SEC ID Nº100, SEC ID Nº 104, SEC ID Nº 108, SEC ID Nº 112, SEC ID Nº 116, SEC ID Nº 120, SEC ID Nº 124, SEC ID Nº 128, SEC ID Nº 132, SEC ID Nº 136, SEC ID Nº 140, SEC ID Nº 144, SEC ID Nº 148, SEC ID Nº 152, SEC ID Nº 156, SEC ID Nº 160, SEC ID Nº 164, SEC ID Nº 168 y SEC ID Nº 172.

10. Un anticuerpo monoclonal aislado que se une al inhibidor de la vía del factor tisular humano, en el que el anticuerpo comprende una región variable de la cadena ligera humana que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una identidad del 97 % con una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo constituido por las secuencias de aminoácidos expuestas en las SEC ID Nº 2, SEC ID Nº 6, SEC ID Nº 10, SEC ID Nº 14, SEC ID Nº 18, SEC ID Nº 22, SEC ID Nº 26, SEC ID Nº 30, SEC ID Nº 34, SEC ID Nº 38, SEC ID Nº 42, SEC ID Nº 46, SEC ID Nº 50, SEC ID Nº 54, SEC ID Nº 58, SEC ID Nº 62, SEC ID Nº 66, SEC ID Nº 70, SEC ID Nº 74, SEC ID Nº 78, SEC ID Nº 82, SEC ID Nº 86, SEC ID Nº 90, SEC ID Nº 94, SEC ID Nº 98, SEC ID Nº 102, SEC ID Nº 106, SEC ID Nº 110, SEC ID Nº 114, SEC ID Nº 118, SEC ID Nº 122, SEC ID Nº 126, SEC ID Nº 130, SEC ID Nº 134, SEC ID Nº 138, SEC ID Nº 142, SEC ID Nº 146, SEC ID Nº 150, SEC ID Nº 154, SEC ID Nº 158, SEC ID Nº 162, SEC ID Nº 166, y SEC ID Nº 170.

11. El anticuerpo de la reivindicación 1, 2, 3, 4, 5, 6,7, 8, 9 o 10, en el que el anticuerpo se selecciona del grupo constituido por un anticuerpo IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2, una IgA secretora, un anticuerpo IgD, e IgE.

12. El anticuerpo de la reivindicación 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 u 11, en el que el tiempo de coagulación sanguínea en presencia del anticuerpo se acorta medido mediante el tiempo de protrombina diluida.

13. El anticuerpo de la reivindicación 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 u 11, que es un fragmento de anticuerpo o un anticuerpo de cadena sencilla.

14. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del anticuerpo monoclonal de la reivindicación 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 o 13 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15. Un procedimiento para tratar deficiencias o defectos genéticos y adquiridos de la coagulación, que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica de la reivindicación 14.

16. El procedimiento de la reivindicación 15, en el que el procedimiento trata la hemofilia A o B.

17. Un procedimiento para acortar el tiempo de sangrado, que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica de la reivindicación 14.

18. Un procedimiento para tratar deficiencias o defectos genéticos y adquiridos de la coagulación, que comprende administrar (a) una primera cantidad de un anticuerpo monoclonal que se une al inhibidor de la vía del factor tisular humano y (b) una segunda cantidad de factor VIII

o de factor IX, en el que dichas cantidades primera y segunda juntas son eficaces para tratar dichas deficiencias o defectos y, además, en el que el factor VII no se administra de manera conjunta.

19. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de la combinación de (a) un anticuerpo monoclonal de la reivindicación 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 o 13 y (b) el factor VIII o factor IX, en la que la composición no contiene factor VII.

20. Un procedimiento para tratar deficiencias o defectos genéticos y adquiridos de la coagulación, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica de la reivindicación 19.

21. Un procedimiento acortar el tiempo de sangrado, que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica de la reivindicación 19.

22. Un anticuerpo monoclonal completamente humano aislado frente al inhibidor de la vía del factor tisular humano.

23. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del anticuerpo monoclonal de la reivindicación 22 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

24. Un procedimiento para tratar deficiencias o defectos genéticos y adquiridos de la coagulación, que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica de la reivindicación 23.

25. El procedimiento de la reivindicación 24, que además comprende administrar el factor VIII o el factor IX.

26. Una molécula de ácido nucleico aislada que codifica un anticuerpo que se une al inhibidor de la vía del factor tisular, en el que el anticuerpo comprende una CDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo constituido por las SEC ID Nº 388-430.

27. Una molécula de ácido nucleico aislada que codifica un anticuerpo que se une al inhibidor de la vía del factor tisular humano, en el que el anticuerpo comprende una CDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo constituido por las SEC ID Nº 259-301.

28. Un procedimiento para producir un anticuerpo monoclonal completamente humano que se une al inhibidor de la vía del factor tisular humano, que comprende:

(i) transfeccionar una secuencia nucleotídica que codifica el

anticuerpo monoclonal completamente humano en una célula huésped; y

(ii) cultivar la célula huésped de modo que exprese el anticuerpo monoclonal.

29. El procedimiento de la reivindicación 28, en el que el anticuerpo monoclonal comprende una CDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo de secuencias compuesto por las SEC ID Nº 388-430.

30. Un procedimiento para producir un anticuerpo monoclonal que se une al inhibidor de la vía del factor tisular humano, que comprende:

(i) transfeccionar una secuencia nucleotídica que codifica el anticuerpo monoclonal en una célula huésped; y

(ii) cultivar la célula huésped de modo que exprese el anticuerpo monoclonal, en el que el anticuerpo monoclonal comprende una CDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo de secuencias compuesto por las SEC ID Nº 259-301.

31. El procedimiento de la reivindicación 29, en el que el anticuerpo monoclonal comprende una CDR3 de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo compuesto por las SEC ID Nº 388-430 y una CDR3 de cadena ligera que comprende

una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo de secuencias compuesto por las SEC ID Nº 259-301.

32. Un anticuerpo monoclonal completamente humano aislado frente al dominio Kunitz 2 del inhibidor de la vía del factor tisular humano.

33. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del anticuerpo monoclonal de la reivindicación 32 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

34. Un procedimiento para tratar deficiencias o defectos genéticos y adquiridos de la coagulación, que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica de la reivindicación 33.

35. El procedimiento de la reivindicación 34, que además comprende administrar el factor VII, el factor VIII o el factor IX.

ANTICUERPOS MONOCLONALES CONTRA EL INHIBIDOR DE LA VÍA DEL FACTOR TISULAR (TFPI)

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Se proporcionan anticuerpos monoclonales aislados que se unen al inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI) humano y las moléculas de ácido nucléico aisladas que los codifican. También se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden los anticuerpos monoclonales anti-TFPI y procedimientos para tratar deficiencias o defectos de la coagulación mediante administración de los anticuerpos. También se proporcionan procedimientos para producir los anticuerpos.

Figura 1

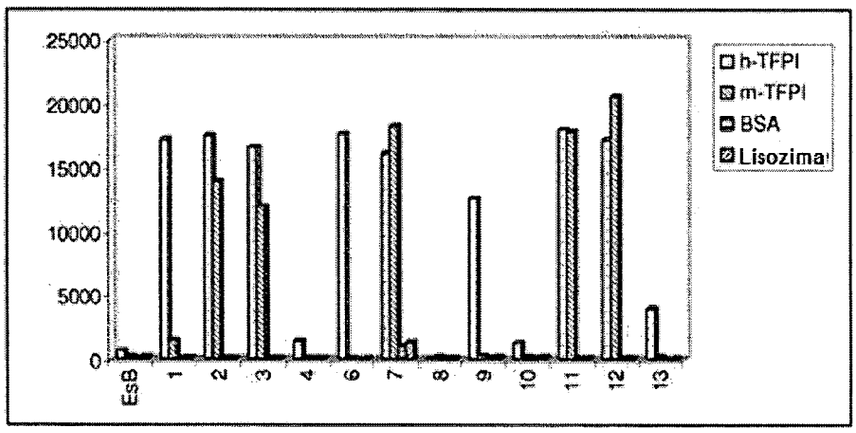

25000
20000
15000
10000
5000
0
ESB
1
2
3
4
6
7
8
9
10
11
12
13
h-TFPI
m-TFPI
BSA
Lisozima

Figura 2

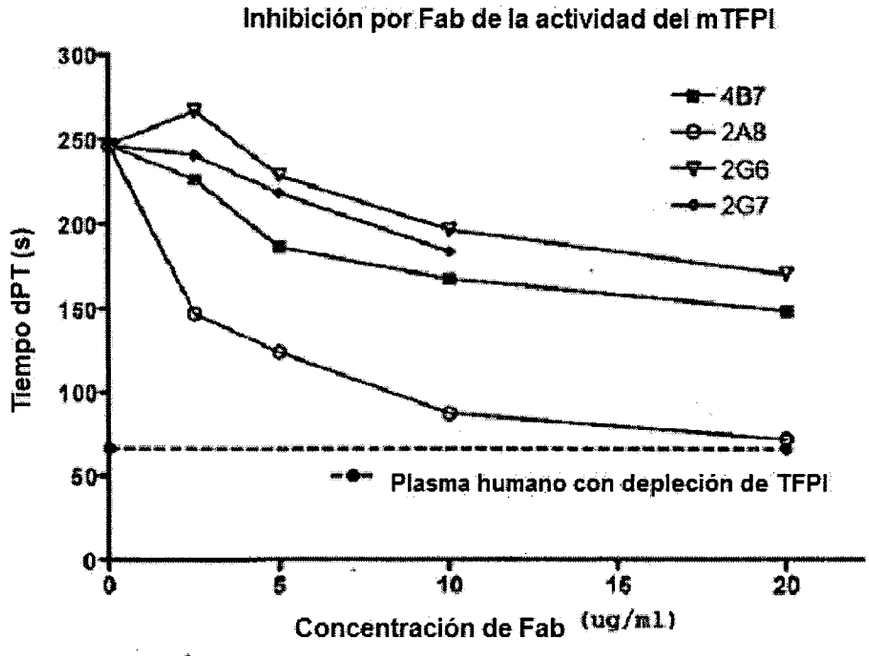

Inhibición por Fab de la actividad del mTFPI
Tiempo dPT (s)
300
250
200
150
100
50
0
0
5
10
15
20
Concentración de Fab (ug/ml)
4B7
2A8
2G6
2G7
Plasma humano con depleción de TFPI

Figura 3

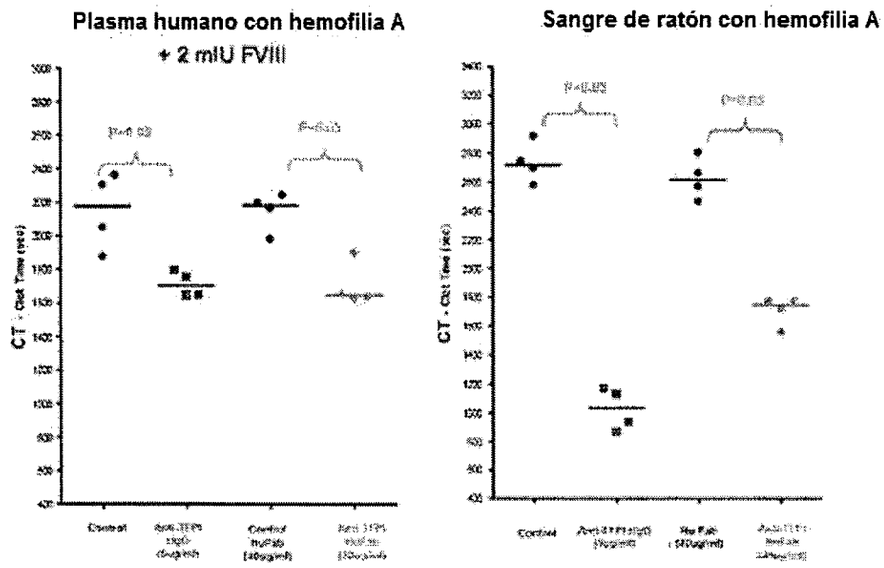

Plasma humano con hemofilia A
+ 2 mIU FVIII
Sangre de ratón con hemofilia A

Figura 4

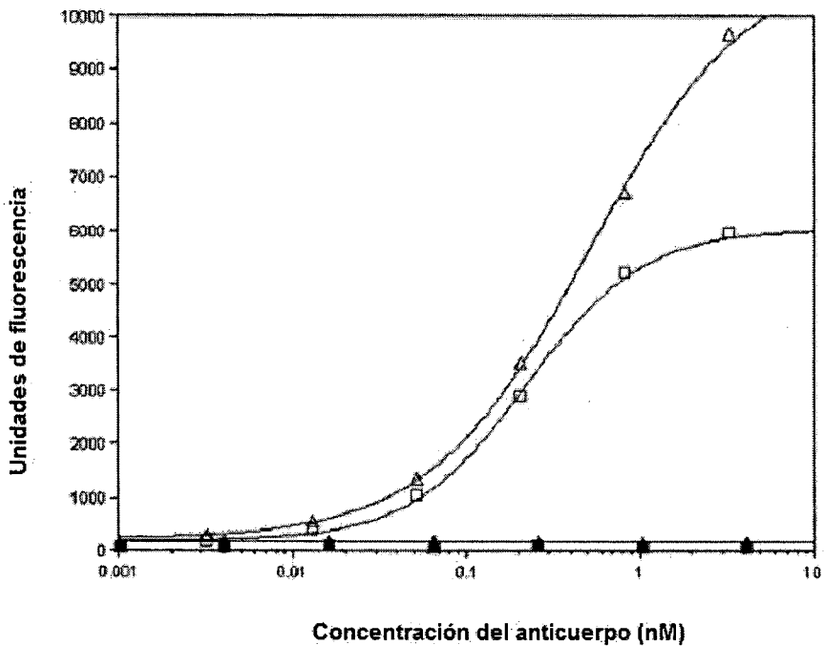
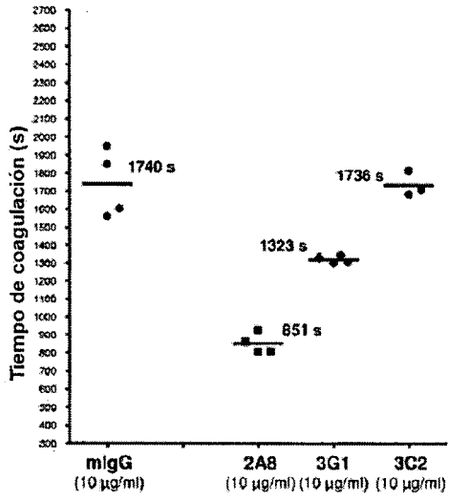

10000
9000
8000
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
Unidades de fluorescencia
0.001
0.01
0.1
1
10
Concentración del anticuerpo (nM)

Figura 5


Tiempo de coagulación (s)
1740 s
1736 s
1323 s
851 s
mIgG
(10 µg/ml)
2A8
(10 µg/ml)
3G1
(10 µg/ml)
3C2
(10 µg/ml)

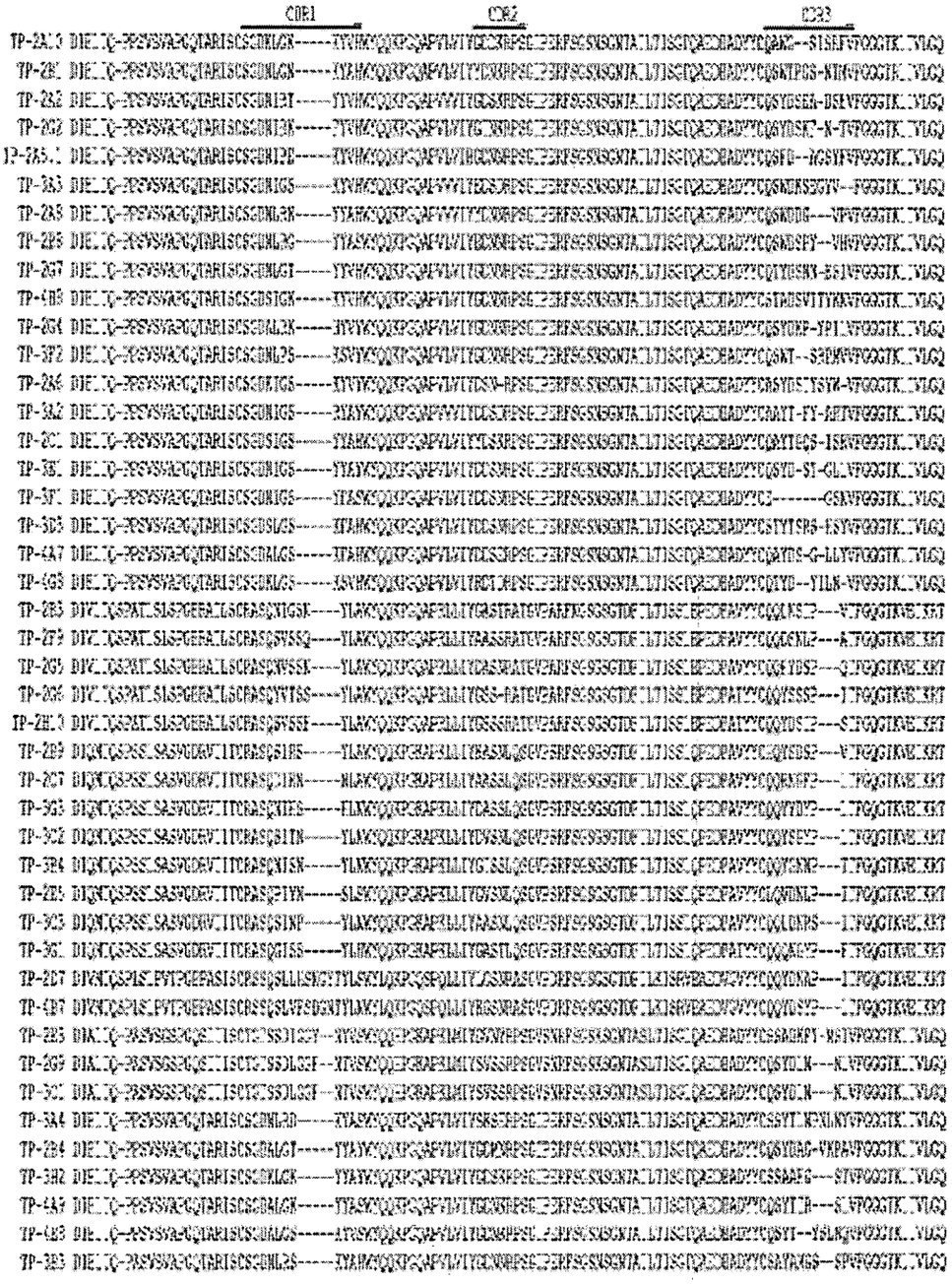


Figura 6

Figura 7



Figura 8

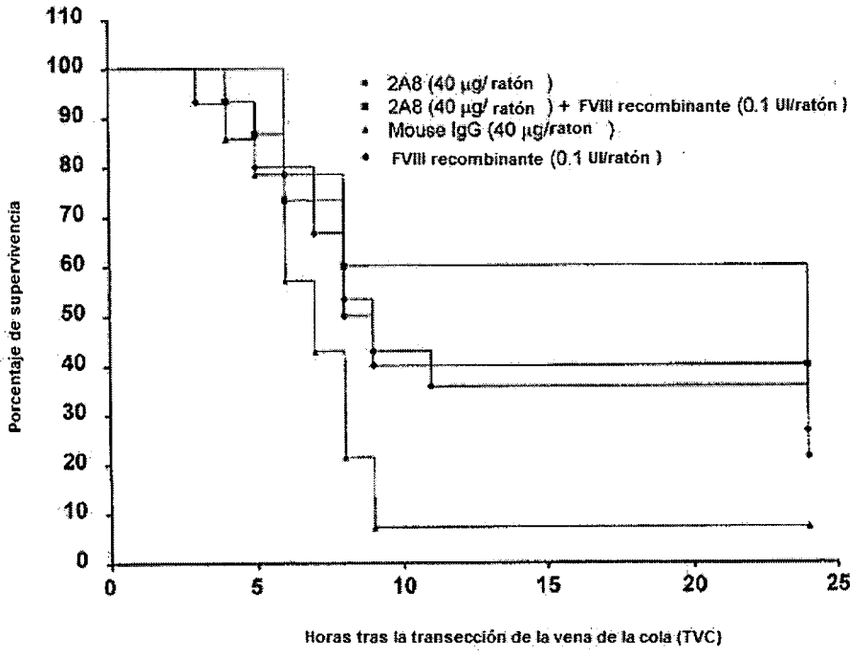
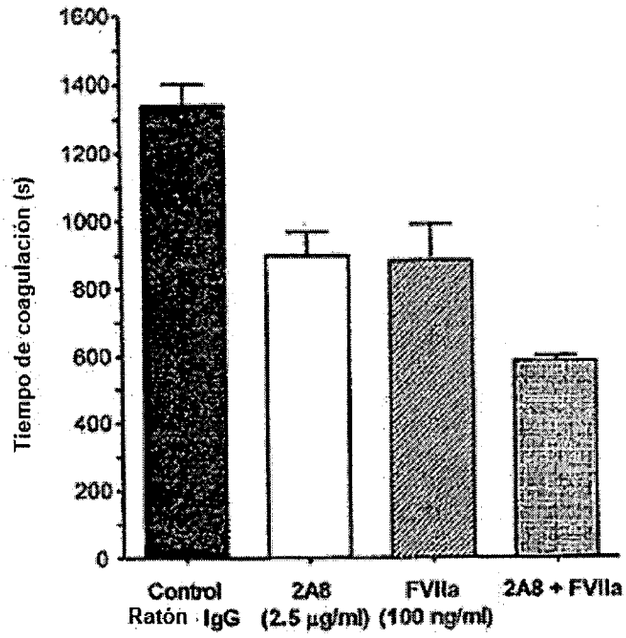

110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
Porcentaje de supervivencia
0
5
10
15
20
25
Horas tras la transección de la vena de la cola (TVC)
2A8 (40 µg/ ratón)
2A8 (40 µg/ ratón) + FVIII recombinante (0.1 UI/ratón)
Mouse IgG (40 µg/raton)
FVIII recombinante (0.1 UI/ratón)

Figura 9


Tiempo de coagulación (s)
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
Control Ratón IgG
2A8 (2.5 µg/ml)
FVIIa (100 ng/ml)
2A8 + FVIIa

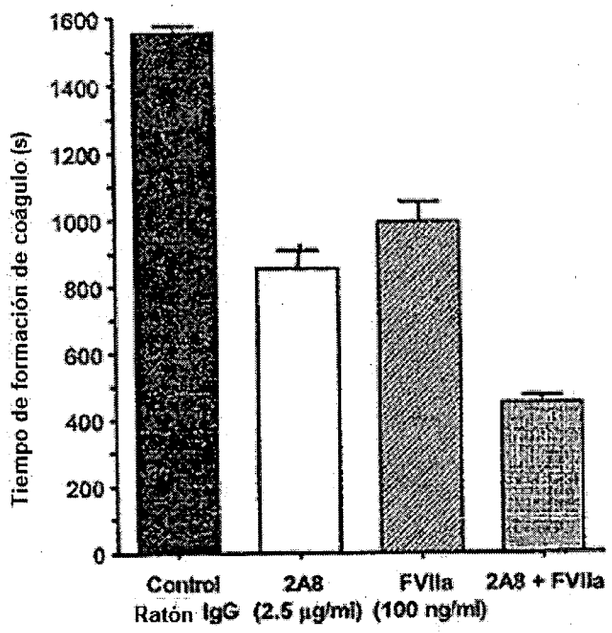
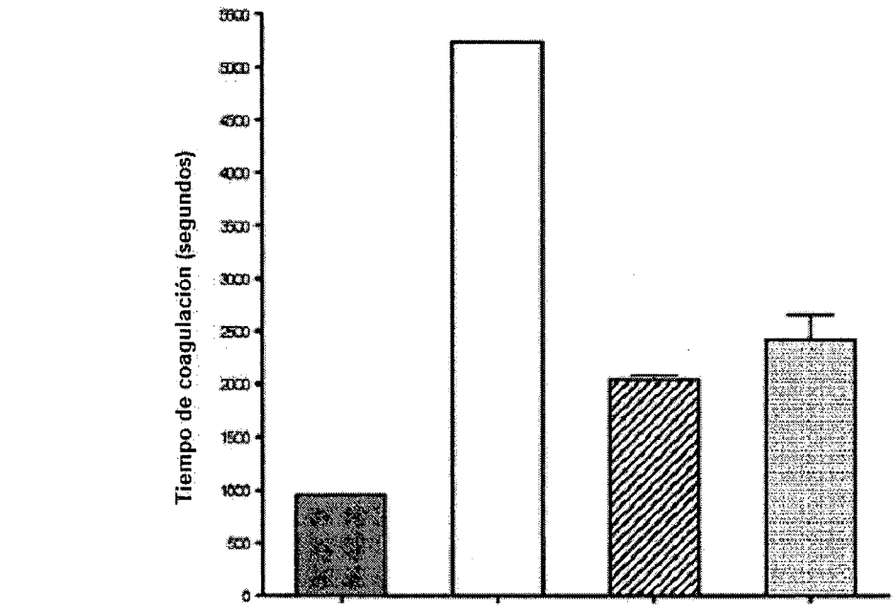

Tiempo de formación de coágulo (s)
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
Control Ratón IgG
2A8 (2.5 µg/ml)
FVIIa (100 ng/ml)
2A8 + FVIIa

Figura 10



Inhibidor de FVIII	—	+	+	+
Anticuerpo anti-TFPI	—	—	2A8	4B7

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
11 February 2010 (11.02.2010)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2010/017196 A3

(51) International Patent Classification:
C07K 16/36 (2006.01) *C12P 21/08* (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2009/052702

(22) International Filing Date:
4 August 2009 (04.08.2009)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/085,980 4 August 2008 (04.08.2008) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **BAYER HEALTHCARE LLC** [—/US]; 555 White Plains Road, Tarrytown, New York (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **WANG, Zhuozhi** [CN/US]; 1933 Garden Drive, Apt. 210, Burlingame, California 94010 (US). **MURPHY, John, E.** [US/US]; 1139 The Alameda, Berkeley, California 94707 (US). **PAN, Junliang** [US/US]; 7 Ketelsen Court, Moraga Town, California 94556 (US). **JIANG, Haiyan** [US/US]; 6446 Geary Boulevard, San Francisco, California 94121 (US). **LIU, Bing** [US/US]; 5389 Saddleback Court, Richmond, California 94803 (US).

(74) Agents: **PELLEGRINO, Susan, M.** et al.; 800 Dwight Way, Berkeley, California 94710 (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, CL, 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, PE, 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.

(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, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

— *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))*

— *as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))*

Published:

— *with international search report (Art. 21(3))*

— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))*

— *with sequence listing part of description (Rule 5.2(a))*

(88) Date of publication of the international search report:
4 November 2010

(54) Title: MONOCLONAL ANTIBODIES AGAINST TISSUE FACTOR PATHWAY INHIBITOR (TFPI)

(57) Abstract: Isolated monoclonal antibodies that bind human tissue factor pathway inhibitor (TFPI) and the isolated nucleic acid molecules encoding them are provided. Pharmaceutical compositions comprising the anti-TFPI monoclonal antibodies and methods of treating deficiencies or defects in coagulation by administration of the antibodies are also provided. Methods of producing the antibodies are also provided.

WO 2010/017196 A3

290

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 09/52702

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(8) - C07K 16/36; C12P 21/08 (2010.01)
USPC - 530/388.25
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)
USPC: 530/388.25

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
USPC: 530/388.25, 530/388.1 (text search)

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
Electronic data bases searched: PubWEST (PGPB, UPST, EPAB, JPAB); Google Scholar, GenCore Sequence Search (AA)
Search terms: tissue factor pathway inhibitor (TFPI), monoclonal antibody, CDR3, extrinsic pathway, anti-TFPI monoclonal antibody, anticoagulant, YGGMDY, QQYSGYPLT, EGSNV, QQYDSYPLT, SEQ ID NOs: 259-301, 388-430

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2004/0171538 A1 (SICARD et al.) 2 January 2004 (02.01.2004) para [0051], [0057]	28
A	US 2007/0202552 A1 (SIDHU et al.) 30 August 2007 (30.08.2007) SEQ ID NO:493	1,2, 5-9, 11,16, 26, 29, 31
A	US 2006/0246071 A1 (GREEN et al.) 2 November 2006 (02.11.2006) SEQ ID NO: 77	3, 4, 10, 27, 30
A	US 2007/0021600 A1 (DOUCETTE-STAMM et al.) 25 January 2007 (25.01.2007). SEQ ID NO: 5848	1,2, 5-9, 11,16, 26, 29, 31
A	US 2004/0172684 A1 (KOVALIC et al.) 2 September 2004 (02.09.2004) SEQ ID NO: 36075, 48688,	1-11, 26, 27, 29-31
A	US 2008/0095775 A1 (LEWIS et al.) 24 April 2008 (24.04.2008) SEQ ID NO: 444	1,2, 5-9, 11,16, 26, 29, 31
A	US 2007/0202566 A1 (BORNSCHEUER et al.) 30 August 2007 (30.08.2007) SEQ ID NO: 246	1,2, 5-9, 11,16, 26, 29, 31
A	US 2007/0020625 A1 (DUCHAUD et al.) 25 January 2007 (25.01.2007) SEQ ID NO: 2364	1,2, 5-9,11,16, 26, 29, 31
A	US 2007/0061916 A1 (KOVALIC et al). 15 March 2007 (15.03.2007) SEQ ID NOs: 62524, 70683	1-11, 26, 27, 29-31
A	US 2004/0214272 A1 (LA ROSA et al.) 28 October 2004 (28.10.2004) SEQ ID NOs: 314076, 196256, 216093, 347189, 197138, 204429,191844, 259563, 242655.	1-11, 26, 27, 29-31

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐

* 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 application or patent 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	Date of mailing of the international search report
11 August 2010 (11.08.2010)	30 AUG 2010
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201	Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2009)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 09/52702

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2008/0050774 A1 (BERKA et al.) 28 February 2008 (28.02.2008) SEQ ID NO: 4805	1,2, 5-9,11,16, 26, 29, 31
A	US 2002/0082206 A1 (LEACH et al) 27 June 2002 (27.06.2002) SEQ ID NO: 636	1,2, 5-9,11,16, 26, 29, 31
A	US 2003/0064491 A1 (FARNET et al.) 3 April 2003 (03.04.2003) SEQ ID NO: 53	1,2, 5-9,11,16, 26, 29, 31
A	US 2005/0118643 A1 (BURGESS et al.) 2 June 2005 (02.06.2005) SEQ ID NO: 117	1,2, 5-9,11,16, 26, 29, 31
A	US 2007/0271630 A1 (BOUKHAROV et al.) 22 November 2007 (22.11.2007) SEQ ID NO: 152107, 152396.	1,2, 5-9,11,16, 26, 29, 31
A	US 2005/0108791 A1 (EDGERTON et al.) 19 May 2005 (19.05.2005) SEQ ID NOs: 20257, 6587	1,2, 5-9,11,16, 26, 29, 31
A	US 2002/0197605 A1 (NAKAGAWA et al.) 26 December 2002 (26.12.2002) SEQ ID NO: 6395	1,2, 5-9,11,16, 26, 29, 31
A	US 2003/0004324 A1 (ROSEN et al.) 2 Janaury 2003 (02.01.2003) SEQ ID NO: 124	1,2, 5-9,11,16, 26, 29, 31
A	US 2004/0029129 A1 (WANG et al.) 12 February 2002 (12.02.2002) SEQ ID NO: 62108	1,2, 5-9,11,16, 26, 29, 31
A	US 2003/0059937 A1 (RUBEN et al.) 27 March 2003 (27.03.2003) SEQ ID NO: 2886	1,2, 5-9,11,16, 26, 29, 31
A	US 2008/0148432 A1 (ABAD et al.) 19 June 2008 (19.06.2008) SEQ ID NO: 20655	1,2, 5-9,11,16, 26, 29, 31
A	US 2007/0044171 A1 (KOVALIC et al.) 22 February 2007 (22.02.2007) SEQ ID NOs: 121714, 143872, 154223	1-11, 26, 27, 29-31
A	US 2005/0158313 A1 (ROSEN et al.) 21 July 2005 (21.07.2005) SEQ ID NO: 52	1,2, 5-9,11,16, 26, 29, 31
A	US 2007/0083334 A1 (MINTZ et al.) 12 April 2007 (12.04.2007) SEQ ID NOs: 932992, 748296, 905020, 935043, 999777.	1-11, 26, 27, 29-31
A	US 2003/0233675 A1 (CAO et al.) 18 December 2003 (18.12.2003) SEQ ID NOs: 918, 3783, 610, 9774, 19491	1-11, 26, 27, 29-31
A	US 2007/0020624 A1 (RUBENFIELD et al.) 25 January 2007 (25.01.2007) SEQ ID NO: 16785	1,2, 5-9,11,16, 26, 29, 31
A	US 2004/0034888 A1 (LIU et al.) 19 February 2004 (04.02.2004) SEQ ID NO: 40771	1,2, 5-9,11,16, 26, 29, 31
A	US 2004/0123343 A1 (LA ROSA et al.) 24 June 2004 (24.06.2004) SEQ ID NO: 107313	1-11, 26, 27, 29-31
A	US 2003/0028920 A1 (ALTIER et al.) 6 February 2003 (06.02.2003) SEQ ID NO: 20	1,2, 5-9,11,16, 26, 29, 31
A	US 2004/0031072 A1 (LA ROSA et al.) 12 February 2004 (12.02.2004) SEQ ID NO: 269059, 235833; 223720; 281638	1-11, 26, 27, 29-31
A	US 2007/0065439 A1 (GREEN et al.) 22 March 2007 (22.03.2007) SEQ ID NO: 34	1,2, 5-9,11,16, 26, 29, 31
A	US 2004/0052799 A1 (SMITH et al.) 18 March 2004 (18.03.2004) SEQ ID NO: 6250	1,2, 5-9,11,16, 26, 29, 31
A	US 2006/0019260 A1 (LERNER et al.) 26 January 2006 (26.01.2006) SEQ ID NO: 19	1,2, 5-9,11,16, 26, 29, 31
A	US 2006/0068386 A1 (SLESAREV et al.) 30 March 2006 (30.03.2006) SEQ ID NO: 100	1,2, 5-9,11,16, 26, 29, 31
A	US 2007/0118916 A1 (PUZIO et al.) 24 May 2007 (24.05.2007) SEQ ID NO: 14347	1,2, 5-9,11,16, 26, 29, 31
A	US 2006/0003425 A1 (KROGER et al.) 5 Janaury 2006 (05.01.2006) SEQ ID NO: 2	3, 4, 10, 27, 30
A	US 2004/0029129 A1 (WANG et al.) 12 February 2002 (12.02.2002) SEQ ID NO: 55822	3, 4, 10, 27, 30
A	US 2006/0024297 A1 (WOOD et al.) 2 February 2006 (02.02.2006) SEQ ID NO: 556	3, 4, 10, 27, 30
A	US 2005/0004354 A1 (SALFELD et al.) 6 January 2005 (06.01.2005) SEQ ID NO: 266	3, 4, 10, 27, 30
A	US 2003/0157082 A1 (HUNTER et al.) 21 August 2003 (21.08.2003) SEQ ID NO: 18	3, 4, 10, 27, 30
A	US 2006/0251658 A1 (LEDBETTER et al.) 9 November 2006 (09.11.2006) SEQ ID NO: 32	3, 4, 10, 27, 30
A	US 2008/0025980 A1 (HARDY et al.) 31 January 2008 (31.01.2008) SEQ ID NO: 134	3, 4, 10, 27, 30
	----------continued on Extra Sheet----------	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 09/52702

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.: 12-17 and 19-21
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:
This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees must be paid.

Group I: claims 1-11, and 26-31 directed to an isolated antibody that binds to human tissue factor pathway inhibitor (TFPI) comprising a CDR3 comprising an amino acid sequence selected from the group consisting of SEQ ID NOs: 388-430, or a CDR3 comprising an amino acid sequence selected from the group consisting of SEQ ID NOs: 259-301, a nucleic acid encoding said antibody, or a method for producing said antibody.
Group II: claim 18, directed to a method for treating genetic and acquired deficiencies in coagulation comprising administering a) a monoclonal antibody that binds to human TFPI and b) an amount of factor VIII or factor IX, wherein factor VII is not coadministered.

- Please see extra sheet for continuation -

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 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.:
1-11, and 26-31; SEQ ID NOs: 259-301, 388-430

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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 09/52702

Continuation of Box III: Unity of Invention

Group III: claims 22-25, directed to an isolated fully human monoclonal antibody to human TFPI, a composition comprising said antibody, and methods for administering said antibody to a patient.
Group IV: claims 32-35, directed to an isolated fully human monoclonal antibody to the Kunitz domain 2 portion of human TFPI, a composition comprising said antibody, and methods for administering said antibody to a patient.

The inventions listed as Groups I - IV do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

The special technical feature of the Group I claims is providing an isolated antibody that binds to human tissue factor pathway inhibitor (TFPI) comprising a CDR3 comprising an amino acid sequence selected from the group consisting of SEQ ID NOs: 388-430, or a CDR3 comprising an amino acid sequence selected from the group consisting of SEQ ID NOs: 259-301, a nucleic acid encoding said antibody, or a method for producing said antibody. The special technical feature of the Group II claims is a method for treating genetic and acquired deficiencies in coagulation comprising administering a) a monoclonal antibody that binds to human TFPI and b) an amount of factor VIII or factor IX, wherein factor VII is not coadministered. The special technical feature of the Group III claims is an isolated fully human monoclonal antibody to human TFPI, a composition comprising said antibody, and methods for administering said antibody to a patient. The special technical feature of the Group IV claims is an isolated fully human monoclonal antibody to the Kunitz domain 2 portion of human TFPI, a composition comprising said antibody, and methods for administering said antibody to a patient.

The only common technical element shared by the above groups is that they are related to antibodies that bind to human TFPI. Groups II-IV share a further common technical element of being directed to pharmaceutical compositions comprising said antibodies and methods of administering said antibodies to a patient. Groups III and IV share a further common technical element of being fully human antibodes. These common technical elements do not represent an improvement over the prior art of US 2004/0171538 A1 to Sicard et al (see para [0044], [0047], [0053], [0062], [0091]). Therefore, the inventions of Groups I-IV lack unity of invention under PCT Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical feature.

Continuation of C. Documents Considered to Be Relevant

Category #	Citation of Document	Relevant to Claim
A	US 2005/0058649 A1 (LANDES et al.) 17 March 2005 (17.03.2005) SEQ ID NO: 181	3, 4, 10, 27, 30
A	US 6,111,079 A (WYLIE et al.) 29 August 2000 (20.08.2000) SEQ ID NO: 12	3, 4, 10, 27, 30
A	US 2005/0208558 A1 (VENTER et al.) 22 September 2005 (22.09.2005) SEQ ID NO: 20898; 17961	3, 4, 10, 27, 30
A	US 2007/0042383 A1 (KAPUR et al.) 3 September 2004 (03.09.2004) SEQ ID NO: 5792	3, 4, 10, 27, 30
A	US 2002/0160934 A1 (BROADUS et al.) 31 October 2002 (31.10.2002) SEQ ID NO: 249	3, 4, 10, 27, 30
A	US 2006/0263363 A1 (FERLIN et al.) 23 November 2006 (23.11.2006) SEQ ID NO: 34	3, 4, 10, 27, 30
A	US 2007/0224627 A1 (HOROWITZ et al.) 27 September 2007 (27.09.2007) SEQ ID NO: 6	3, 4, 10, 27, 30
A	US 2003/0232054 A1 (TANG et al.) 18 December 2003 (18.12.2003) SEQ ID NO: 804	3, 4, 10, 27, 30
A	US 2008/0287309 A1 (BOWDISH et al.) 20 November 2008 (20.11.2008) SEQ ID NO: 67	3, 4, 10, 27, 30
A	US 2006/0041961 A1 (ABAD et al.) 23 February 2006 (23.02.2006) SEQ ID NO: 4104	3, 4, 10, 27, 30
A	US 2006/0234912 A1 (WANG et al.) 19 October 2006 (19.10.2006) SEQ ID NO: 22	3, 4, 10, 27, 30
A	US 2003/0166004 A1 (GYURIS et al.) 4 September 2003 (04.09.2003) SEQ ID NO: 286	3, 4, 10, 27, 30
A	US 2008/0008719 A1 (BOWDISH et al.) 10 January 2008 (10.01.2008) SEQ ID NO: 66	3, 4, 10, 27, 30
A	US 2005/0186202 A1 (KASHMIRI et al.) 25 August 2005 (25.08.2005) SEQ ID NO: 3	3, 4, 10, 27, 30
A	US 2005/0203280 A1 (MCMICHAEL et al.) 15 September 2005 (15.09.2005) SEQ ID NO: 3192	3, 4, 10, 27, 30
A	US 2006/0107345 A1 (ALEXANDROV et al.) 18 May 2006 (18.05.2006) SEQ ID NO: 39366	3, 4, 10, 27, 30
A	US 2007/0072177 A1 (BAKKER et al.) 29 March 2007 (29.03.2007) SEQ ID NO: 71	3, 4, 10, 27, 30
A	US 2005/0260581 A1 (FONTANA et al.) 24 November 2005 (24.11.2005) SEQ ID NO: 4126	3, 4, 10, 27, 30
A	US 2006/0075522 A1 (CLEVELAND et al.) 6 April 2006 (06.04.2006) SEQ ID NO: 5025	3, 4, 10, 27, 30

294

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION _X_ PCT __ MODELO DE UTILIDAD ___ DISEÑO INDUSTRIAL __

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud:
(51) Clasificación Internacional :

(71)Solicitante (s) **BAYER HEALTHCARE LLC**

(72) Inventor(es) **WANG, Zhuozhi; MURPHY, John, E.; PAN, Junliang; JIANG, Haiyan; LIU, Bing**

(74) Apoderado: **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS**

(30) Prioridad	(31)	*No. Prioridad*	32)	*Fecha*	(33)	*País*
		61/085,980		**04/08/2008**		**US**

(85) Fecha inicio fase nacional: **04/03/2011**
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: **04 - 08 -09**
No. de solicitud **PCT/US09/052702**

(87) Publicación internacional
Fecha: **11 - 02 - 10** Fecha (dd/mm/aa)
N° publicación: **WO 2010/017196 A2**

(54) Titulo: **ANTICUERPOS MONOCLONALES CONTRA EL INHIBIDOR DE LA VÍA DEL FACTOR TISULAR (TFPI**

295

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO TEMATICO

PATENTE DE INVENCION _X_ PCT _X_ MODELO DE UTILIDAD ___ DISEÑO INDUSTRIAL __

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud:
(51) Clasificación Internacional :

(71)Solicitante(s): **BAYER HEALTH CARE LLC**

(72)Inventor(es): **WANG, Zhuozhi; MURPHY, John, E.; PAN, Junliang; JIANG, Haiyan; LIU, Bing**

(74) Apoderado: **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS**

Prioridad	(31) *No. Prioridad*	(32) *Fecha*	(33) *País*
	61/085,980	**04/08/2008**	**US**

(85) Fecha límite inicio fase nacional: **04/03/2011**
(86) Datos relativos a la presentación de la solic. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: **04 - 08 -09**
No. de solicitud **PCT/US09/052702**

(87) Publicación internacional:
Fecha: **11 - 02 - 10**
No.Publicación: **WO 2010/017196 A2**

(54) Titulo: **ANTICUERPOS MONOCLONALES CONTRA EL INHIBIDOR DE LA VÍA DEL FACTOR TISULAR (TFPI)**

(57) Resumen: Se proporcionan anticuerpos monoclonales aislados que se unen al inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI) humano y las moléculas de ácido nucléico aisladas que los codifican. También se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden los anticuerpos monoclonales anti-TFPI y procedimientos para tratar deficiencias o defectos de la coagulación mediante administración de los anticuerpos. También se proporcionan procedimientos para producir los anticuerpos.
CONTINUA AL RESPALDO

296

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

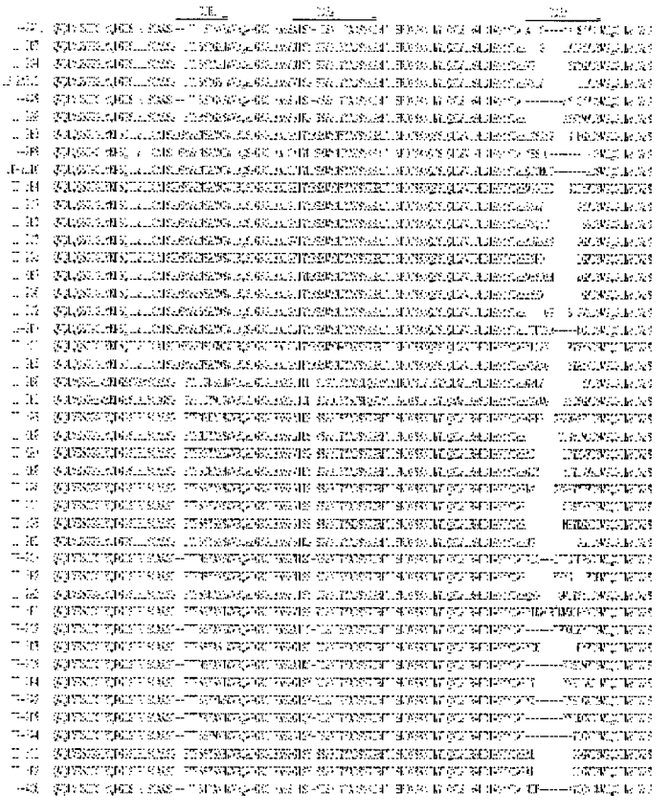
(21) N° de solicitud:	(51) Int Cl:
22) Fecha de solicitud:	(71)Solicitante(s) **BAYER HEALTHCARE LLC**
(30) Prioridad (31) No. Prioridad **61/085,980** (32) Fecha **04/08/2008** (33) País **US**	(72) Inventor(es) **WANG, Zhuozhi; MURPHY, John, E.; PAN, Junliang; JIANG, Haiyan; LIU, Bing**
	(74) Apoderado: **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS**
(85) Fecha limite inicio fase nacional: **04/03/2011**	(87)Publicación Internacional Fecha (dd/mm/aa)
Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT	Fecha: **11 - 02 - 10**
Fecha de presentación de la solicitud: **04 - 08 -09**	
No. de solicitud **PCT/US09/052702**	N° publicación: **WO 2010/017196 A2**

(54) Titulo: **ANTICUERPOS MONOCLONALES CONTRA EL INHIBIDOR DE LA VÍA DEL FACTOR TISULAR (TFPI**

Resumen:

Se proporcionan anticuerpos monoclonales aislados que se unen al inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI) humano y las moléculas de ácido nucléico aisladas que los codifican. También se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden los anticuerpos monoclonales anti-TFPI y procedimientos para tratar deficiencias o defectos de la coagulación mediante administración de los anticuerpos. También se proporcionan procedimientos para producir los anticuerpos.

Figure 7



297

Pd1u5091052702

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 11 - 107
FECHA : ENERO 3 DE 2011

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-012635- -00000-0000
Fecha: 2011-02-03 16:50:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 302

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
MARIO DELGADO ECHEVERRY	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	388604333	03/01/2010	17,917,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	7 TRAMITES DE SOL. DE DISENOS INDUS	571,000.00
		TOTAL : $	571,000.00

SON: QUINIENTOS SETENTA Y UNO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

298

Este recibo debe ser utilizado Únicamente para tramites de Mario Delgado Echeverry e Hijos Ltda.
Marca: PC11U509 052702
Expediente:

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 106,938
FECHA : DICIEMBRE 15 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-012635- -00000-0000
Fecha: 2011-02-03 16:50:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 302

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
MARIO DELGADO ECHEVERRY	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	387316296	15/12/2010	16,039,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	*** REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL	26,000.00
		TOTAL : $	26,000.00

SON: VEINTISEIS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

2901

Este recibo debe ser utilizado Unicamente para tramites de Mario Delgado Echeverry e Hijos Ltda.
Marca: RC1/0309 1052702
Propietario:

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800170089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 11 — 44
FECHA : ENERO 3 DE 2011

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-012635- -00000-0000
Fecha: 2011-02-03 16:50:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 302

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
MARIO DELGADO ECHEVERRY	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	388604333	03/01/2010	17,917,000.00

***** C O N C E P T O *****

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

SON: MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE 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.

300

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 007389

Bogotá D.C., Enero 26 de 2011 - 16:52:31

RECIBIDO DE : MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS LTDA NI 800.020.909

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	79678001	26/01/2011	22.219.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1603 INVOCAR LA NOTORIDAD DENTRO DE UN TRAMITE DE OPOSICION	412.000.00	412.000.00
				$412.000.00

SON: **CUATROCIENTOSDOCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-*******-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-012635- -00000-0000
Fecha: 2011-02-03 16:50:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 302

Este recibo debe ser utilizado
Unicamente para tramites de
Mario Delgado Echeverry e Hijos Ltda.
Libro: PC1/0309/052702

301

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 11 — 99
FECHA : ENERO 3 DE 2011

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-012635- -00000-0000
Fecha: 2011-02-03 16:50:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 302

**** C O N S I G N A C I O N ****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
MARIO DELGADO ECHEVERRY	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	308604333	03/01/2010	17,917,000.00

**** C O N C E P T O ****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	118,000.00
		TOTAL : $	118,000.00

SON: CIENTO DIEZ Y OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

...recibo debe ser utilizado
...este para tramites de
...y C. Hijos Ltda.
PC1/0509/052702

302

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 11 - 98
FECHA : ENERO 3 DE 2011

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-012635- -00000-0000
Fecha: 2011-02-03 16:50:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 302

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
MARIO DELGADO ECHEVERRY	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	388604333	03/01/2010	17,917,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES		119,000.00
		TOTAL :	$	118,000.00

SON: CIENTO DIEZ Y OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-012635- -00000-0000
Fecha: 2011-02-03 16:50:25 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 302

333

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ **MODELO DE UT.** ... 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 INVENCIÓN 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 ☐

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
DELGADO VILLEGAS JAIME EDUARDO
Apoderado(a) y/o Representante de
BAYER HEALTHCARE LLC.

REFERENCIA	Radicación No.	11 012635
	Solicitud internacional	PCT/US2009/052702
	Fecha inicio fase nacional	04/03/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	05735

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se consideraró abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 31 MAR. 2011.
adpa11