



No. 11-065410- -00006-0000

Fecha: 2013-03-19 16:36:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 47

Señor Director
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 11.065.410
Asunto : Solicitud de patente para: **COMBINACIONES ANTITUMORALES QUE CONTIENEN ANTICUERPOS QUE RECONOCEN ESPECÍFICAMENTE CD38 Y CICLOFOSFAMIDA.**
Solicitante : **SANOFI**
Fecha solicitud : 26 de mayo de 2011

1. Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, me refiero al oficio No. **23689** notificado por fijación en lista el 25 de diciembre de 2012.

2. Mediante oficio No. **23689** se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Atiendo a las observaciones de la manera siguiente:

2.1 Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso

El examinador refiere que de acuerdo al Art. 14, el uso de las reivindicaciones no es patentable.

En relación con dicha objeción, nos permitimos presentar un nuevo capítulo reivindicatorio donde se han eliminado las reivindicaciones 6-10 del capítulo reivindicatorio original.

2.2 Claridad en las reivindicaciones

De acuerdo al Señor Examinador, la reivindicación 1 corresponde a resultados a alcanzar, por lo que sugiere definir la combinación con base a sus características esenciales; la reivindicación 2 no es clara en la medida que no se define el anticuerpo que compone la combinación, y la reivindicación 3 carece de concisión en la medida que se incluye 36 secuencias posibles para definir el anticuerpo de la combinación.

En relación con estas objeciones planteadas por el Examinador, nos permitimos presentar un nuevo capítulo reivindicatorio de forma tal que los términos objetados han sido redefinidos para que sean totalmente claros al examinador.

2.3 Análisis de novedad

El Examinador refiere que en el documento D1 ya habían sido divulgadas previamente las características esenciales de la composición de la reivindicación 1, por lo que esta no es nueva o carece de novedad y en consecuencia sus reivindicaciones dependientes 2-5 tampoco.

Tomando en cuenta las reivindicaciones modificadas, se observa que dichas reivindicaciones están limitadas a combinaciones farmacéuticas que contienen anticuerpos anti-CD38, definidos en término de sus CDRs. El documento WO99/62526 no revela anticuerpos con los CDRs descritos en estas reivindicaciones, razón por la cual las reivindicaciones 1-5 son novedosas sobre lo revelado en WO99/62526.

3. Modificación de la solicitud en trámite

De acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, donde se establece que la modificación de una solicitud es posible en cualquier momento del trámite mientras no implique una ampliación de la solicitud inicial, me permito presentar un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 5 reivindicaciones.

En el nuevo capítulo reivindicatorio se presentaron las siguientes modificaciones:

- Se eliminaron las reivindicaciones 6-10, que hacían referencia a un uso.
- Se modificó la reivindicación independiente 1 para limitarla a una combinación farmacéutica que contiene un anticuerpo humanizado anti-CD38, con CDRs definidos con secuencias específicas. De esta manera la reivindicación 1 ahora define los anticuerpos en términos de los 6 CDRs, por lo que incluye todas sus características esenciales.
- Se modificó la reivindicación 2 para agregar la referencia a anticuerpos quiméricos, y debido a que es dependiente a la reivindicación 1, contiene todas las características esenciales del anticuerpo anti-CD38.
- Se eliminó la reivindicación 3.
- Se modificaron las reivindicaciones 4 y 5 (ahora 3 y 4) eliminando las características ahora presentes en la reivindicación 1. Además, también se han modificado dichas reivindicaciones para aclarar las secuencias contenidas en las cadenas pesadas y ligeras.
- Se agregó una nueva reivindicación 5, dirigida a una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo anti-CD38 en combinación con al menos ciclofosfamida, en donde dicho anticuerpo contiene una cadena ligera que contiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 62; y una cadena pesada que contiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 66.

En la lista de secuencias se presentaron las siguientes modificaciones:

- Por favor noten que se agregó una nueva secuencia SEQ ID NO: 81 la cual representa los amino ácidos 50 a 66 de la secuencia presente en la solicitud inicial como SEQ ID NO: 66. La SEQ ID NO: 81 es la secuencia del CDR2 en el dominio V_H del anticuerpo humanizado 38SB19 y con una inspección de las posiciones 50 a 66 de la secuencia del dominio V_H en este CDR, revelado en la solicitud inicial como SEQ ID NO: 66, se puede detectar ésta. Queremos enfatizar que la SEQ ID NO: 81, no le agrega materia a la solicitud, sino que define de mejor manera la materia a ser protegida.

En la descripción se presentaron las siguientes modificaciones:

En la descripción se presentaron las siguientes modificaciones:

- En las páginas 2 y 4 de la descripción se actualizaron las secuencias para incluir la SEQ ID NO: 81, de acuerdo a las modificaciones hechas en la lista de secuencias.

4. **Conclusiones**

De acuerdo con los argumentos y modificaciones presentados con este escrito, la presente solicitud cumple a cabalidad con los requerimientos exigidos en la Decisión 486 y las objeciones formuladas por el Examinador se ven superadas.

5. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por el Examinador, se solicita atentamente proceder al otorgamiento de la solicitud de patente. En este sentido, respetuosamente recordamos al Examinador que la patente no podrá ser negada con base en objeciones diferentes a las expuestas en la acción oficial No. 23689, toda vez que al no haber sido trasladadas a mi representada, dicha decisión violaría tanto el tenor literal del artículo 45 de la Decisión 486 como el derecho constitucional al debido proceso. En este evento, y con base en el inciso 2 del artículo 45, respetuosamente solicitamos al Examinador expedir una nueva acción oficial que permita a mi representada contra argumentar las mismas o modificar la solicitud con el fin de cumplir los requisitos de patentabilidad.

6. **ANEXOS**

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 5 reivindicaciones
- Nueva lista de secuencias SEQ ID No.: 81 que representa los aminoácidos 50 a 66 de la secuencia presente en la solicitud original como SEQ ID No.: 66
- Nuevo capítulo descriptivo donde se ha actualizado las referencias a la SEQ ID No.: 81
- Formulario para modificaciones.

Señor Director,

Luiz Clemencia de Páez

LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

T.P.A. No. 23.555

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	Espacio reservado para el adhesivo de radicación
---	--

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
MODIFICACIONES Y/O CORRECCIONES

1. Identificación del Trámite

☐ Error material ☒ Modificación a una Solicitud en trámite

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Registro de Diseño Industrial

☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural ☐ Persona Jurídica ☒

SANOFI

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☐

Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número _____

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
Francia	174 avenue de France, 75013 Paris,	Paris
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
clientes@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11

☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

Apellidos y Nombre De Páez Luz Clemencia	Documento de identificación C.C. 35.456.344	Tarjeta profesional T.P.A. 23.555
---	--	--------------------------------------

Dirección y domicilio	Ciudad	
Carrera 4ª No. 72 –35	Bogotá	
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
cavelier@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

4. Datos del trámite

Corrección:

Expediente No 11.065.410

Aparece

Debe ser

Modificación:**Modificación al capítulo reivindicatorio.**

Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 5 reivindicaciones con el fin de superar las objeciones hechas por Su Despacho a la presente solicitud de patente y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas.

Respetuosamente manifiesto que a pesar de eliminar materia del pliego reivindicatorio originalmente presentado, mi representada no renuncia a la protección que pueda obtener sobre dicha materia y además se reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la presente solicitud, beneficiándose de la fecha de prioridad inicialmente reivindicada.

**Modificación al capítulo descriptivo.**

Presento nuevo capítulo descriptivo el cual solicito sea tenido en cuenta al momento de realizar el examen.

**Modificación al resumen.****Modificación al Listado de Secuencias**

Presento nueva listado de secuencias

**Modificación al solicitante.****5. Anexos**

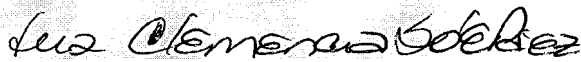
Poder, si fuere el caso.



Documento que contiene las modificaciones o correcciones.



Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético.

6. Firma	
Nombre y apellidos	Firma
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
C.C. 35.456.344 DE Usaquén	Tarjeta Profesional 23.555

FBJRBL\NCA\ID-AF238216\WPCL0751

Combinaciones antitumorales que contienen anticuerpos que reconocen específicamente CD38 y ciclofosfamida

La presente invención se refiere a combinaciones de anticuerpos monoclonales dirigidos contra CD38 y ciclofosfamida que se conocen en el mercado por el nombre citoxan (o neosar) que son terapéuticamente útiles en el tratamiento de enfermedades neoplásicas.

La CD38 es una glucoproteína transmembranal de tipo II de 45 kD con un dominio extracelular C-terminal largo y un dominio citoplásmico N-terminal corto. La proteína CD38 es una ectoenzima bifuncional que puede catalizar la conversión de NAD⁺ en ADP-ribosa cíclica (cADPR) y también hidrolizar la cADPR hasta ADP-ribosa. La CD38 está sobrerregulada y ha sido implicada en muchas afecciones malignas hematopoyéticas.

En la solicitud PCT WO2008/047242 se describen los anticuerpos monoclonales 38SB13, 38SB18, 38SB19, 38SB30, 38SB31y 38SB39 que reconocen específicamente la CD38. Dichos anticuerpos anti-CD38 son capaces de destruir las células CD38⁺ mediante tres mecanismos citotóxicos diferentes, inducción de la apoptosis, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) y citotoxicidad dependiente de complemento (CDC). Además, estos anticuerpos son capaces de inducir directamente la apoptosis de las células CD38⁺ incluso sin la presencia de células del estroma o de citocinas derivadas del estroma. La ciclofosfamida es un agente alquilante usado en quimioterapia. Todavía existe la necesidad de nuevos y eficaces medicamentos que se puedan utilizar en la terapia del cáncer.

Ahora se ha descubierto, y esto es el objetivo de la presente invención, que la eficacia de los anticuerpos anti-CD38 humanizados puede mejorarse considerablemente cuando se administran en combinación con al menos una sustancia que es terapéuticamente útil en tratamientos anticancerosos y que tiene un mecanismo idéntico o diferente al de uno de los anticuerpos anti-CD38 humanizados y que está limitada en la presente invención a ciclofosfamida.

El término "anticuerpo" se utiliza en la presente memoria en el sentido más amplio y cubre específicamente los anticuerpos monoclonales (incluyendo anticuerpos monoclonales de longitud completa) de cualquier isotipo, tales como IgG, IgM, IgA, IgD e IgE, los anticuerpos policlonales, los anticuerpos multiespecíficos, los anticuerpos híbridos, y los fragmentos de anticuerpos. Un anticuerpo IgG típico comprende dos cadenas pesadas idénticas y dos cadenas ligeras idénticas que están unidas por enlaces de puentes de disulfuro. Cada cadena pesada y cada cadena ligera contiene una región constante y una región variable. Cada región variable contiene tres segmentos denominados "regiones determinantes de la complementariedad" ("CDR") o "regiones hipervariables", que son las principalmente responsables de la unión a un epítipo de un antígeno. Se denominan habitualmente CDR1, CDR2 y CDR3, numeradas secuencialmente a partir del extremo N terminal. Las porciones más altamente conservadas de las regiones variables fuera de las CDR se denominan "regiones marco".

Como se usa en la presente memoria, "V_H" o "VH" se refiere a la región variable de una cadena pesada de inmunoglobulina de un anticuerpo, incluyendo la cadena pesada de un fragmento Fv, scFv, dsFv, Fab, Fab' o F(ab')₂. La referencia a "V_L" o "VL" se refiere a la región variable de la cadena ligera de inmunoglobulina de un anticuerpo, incluyendo la cadena ligera de un fragmento Fv, scFv, dsFv, Fab, Fab' o F(ab')₂.

El anticuerpo 38SB13 comprende al menos una cadena pesada que tiene una secuencia de aminoácidos que consiste en la secuencia SEQ ID NO: 50 y al menos una cadena ligera que tiene una secuencia de aminoácidos que consiste en la secuencia SEQ ID NO: 38, comprendiendo dicha cadena pesada tres CDR secuenciales que tienen secuencias de aminoácidos que consisten en las SEQ ID NOS: 1, 2 y 3 y comprendiendo dicha cadena ligera tres CDR secuenciales que tienen secuencias de aminoácidos que consisten en las SEQ ID NOS: 4, 5 y 6.

El anticuerpo 38SB18 comprende al menos una cadena pesada que tiene una secuencia de aminoácidos que consiste en la secuencia SEQ ID NO: 52 y al menos una cadena

ligera que tiene una secuencia de aminoácidos que consiste en la secuencia SEQ ID NO: 40, comprendiendo dicha cadena pesada tres CDR secuenciales que tienen secuencias de aminoácidos que consisten en las SEQ ID NOS: 7, 8 y 9 y comprendiendo dicha cadena ligera tres CDR secuenciales que tienen secuencias de aminoácidos que consisten en las SEQ ID NOS: 10, 11 y 12.

El anticuerpo 38SB19 comprende al menos una cadena pesada que tiene una secuencia de aminoácidos que consiste en la secuencia SEQ ID NO: 54 y al menos una cadena ligera que tiene una secuencia de aminoácidos que consiste en la secuencia SEQ ID NO: 42, comprendiendo dicha cadena pesada tres CDR secuenciales que tienen secuencias de aminoácidos que consisten en las SEQ ID NOS: 13, 81 y 15 y comprendiendo dicha cadena ligera tres CDR secuenciales que tienen secuencias de aminoácidos que consisten en las SEQ ID NOS: 16, 17 y 18.

El anticuerpo 38SB30 comprende al menos una cadena pesada que tiene una secuencia de aminoácidos que consiste en la secuencia SEQ ID NO: 56 y al menos una cadena ligera que tiene una secuencia de aminoácidos que consiste en la secuencia SEQ ID NO: 44, comprendiendo dicha cadena pesada tres CDR secuenciales que tienen secuencias de aminoácidos que consisten en las SEQ ID NOS: 19, 20 y 21 y comprendiendo dicha cadena ligera tres CDR secuenciales que tienen secuencias de aminoácidos que consisten en las SEQ ID NOS: 22, 23 y 24.

El anticuerpo 38SB31 comprende al menos una cadena pesada que tiene una secuencia de aminoácidos que consiste en la secuencia SEQ ID NO: 58 y al menos una cadena ligera que tiene una secuencia de aminoácidos que consiste en la secuencia SEQ ID NO: 46, comprendiendo dicha cadena pesada tres CDR secuenciales que tienen secuencias de aminoácidos que consisten en las SEQ ID NOS: 25, 26 y 27 y comprendiendo dicha cadena ligera tres CDR secuenciales que tienen secuencias de aminoácidos que consisten en las SEQ ID NOS: 28, 29 y 30.

El anticuerpo 38SB39 comprende al menos una cadena pesada que tiene una secuencia de aminoácidos que consiste en la secuencia SEQ ID NO: 60 y al menos una cadena ligera que tiene una secuencia de aminoácidos que consiste en la secuencia SEQ ID NO: 48, comprendiendo dicha cadena pesada tres CDR secuenciales que tienen secuencias de aminoácidos que consisten en las SEQ ID NOS: 31, 32 y 33 y comprendiendo dicha cadena ligera tres CDR secuenciales que tienen secuencias de aminoácidos que consisten en las SEQ ID NOS: 34, 35 y 36.

Las líneas celulares de hibridoma que producen los anticuerpos anti-CD38 38SB13, 38SB18, 38SB19, 38SB30, 38SB31 y 38SB39 murinos han sido depositadas en la American Type Culture Collection (10801 University Bld, Manassas, VA, 20110-2209, Estados Unidos), el 21 de junio de 2006, con los números de depósito PTA-7667, PTA-7669, PTA-7670, PTA-7666, PTA-7668 y PTA-7671, respectivamente (como se describe en el documento WO2008/047242).

El término "anticuerpo humanizado", como se usa en esta memoria, se refiere a un anticuerpo híbrido que contiene una secuencia mínima obtenida a partir de inmunoglobulina no humana. El objetivo de la humanización es una reducción de la inmunogenicidad de un anticuerpo xenogénico, tal como un anticuerpo murino, para su introducción en un ser humano, manteniendo a la vez intactas la afinidad y especificidad de unión del anticuerpo frente al antígeno. Los anticuerpos humanizados, o anticuerpos adaptados para evitar el rechazo por otros mamíferos, se pueden producir utilizando varias tecnologías tales como la modificación en superficie y el injerto de CDR. Tal y como se utiliza en la presente memoria, la tecnología de modificación de superficie utiliza una combinación de modelado molecular, análisis estadístico y mutagénesis para alterar las superficies no CDR de las regiones variables del anticuerpo para que se asemejen a las superficies de anticuerpos conocidos del hospedador diana. La tecnología de injerto de CDR implica reemplazar las regiones determinantes de la complementariedad, por ejemplo, por las de un anticuerpo de ratón, en un dominio marco humano, por ejemplo, véase el documento WO 92/22653. Los anticuerpos híbridos humanizados tienen preferiblemente las regiones constantes y regiones variables distintas de las regiones

determinantes de la complementariedad (CDR) obtenidas sustancial o exclusivamente a partir de las correspondientes regiones del anticuerpo humano y las CDR obtenidas sustancial o exclusivamente a partir de un mamífero distinto de un ser humano.

- 5 Las estrategias y métodos para la modificación en superficie de los anticuerpos, y otros métodos para reducir la inmunogenicidad de los anticuerpos en un hospedador diferente, están descritos en la patente estadounidense 5.639.641, que se incorpora en la presente memoria en su totalidad como referencia. Los anticuerpos se pueden humanizar utilizando
10 varias técnicas diferentes incluyendo injerto de CDR (EP 0239400; WO 91/09967; las patentes estadounidenses Nos. 5.530.101; y 5.585.089), recubrimiento o modificación en superficie (EP 0592106; EP 0519596; Padlan E. A., 1991, *Molecular Immunology* **28** (4/5): 489-498; Studnicka G. M. *et al.*, 1994, *Protein Engineering*, **7** (6): 805-814; Roguska M. A. *et al.*, 1994, *PNAS*, **91**: 969-973), intercambio de cadenas (*chain shuffling*) (patente estadounidense No. 5.565.332) e identificación de los restos flexibles
15 (PCT/US2008/074381). Los anticuerpos humanos se pueden obtener por varios métodos conocidos en la técnica incluyendo los métodos de exposición en fagos. Véanse también las patentes estadounidense Nos. 4.444.887, 4.716.111, 5.545.806 y 5.814.318; y las publicaciones de solicitudes de patentes internacionales números WO 98/46645, WO 98/50433, WO 98/24893, WO 98/16654, WO 96/34096, WO 96/33735 y WO 91/10741
20 (dichas referencias se incorporan como referencia en su totalidad).

- Los anticuerpos anti-CD38 de la combinación farmacéutica de la presente invención son anticuerpos humanizados que reconocen la CD38 y destruyen las células CD38⁺ por apoptosis, ADCC y CDC. En un modo de realización adicional, los anticuerpos
25 humanizados de la invención son capaces de destruir dichas células CD38⁺ por apoptosis incluso en ausencia de células del estroma o de citocinas derivadas del estroma.

- Una modo de realización preferido de dicho anticuerpo humanizado es un anticuerpo humanizado 38SB13, 38SB18, 38SB19, 38SB30, 38SB31, o 38SB39, o uno de sus
30 fragmentos que se unen al epítipo.

- Las CDR de los anticuerpos 38SB13, 38SB18, 38SB19, 38SB30, 38SB31 y 38SB39 se identifican por modelado y se han predicho sus estructuras moleculares. Por lo tanto, en un modo de realización, esta invención proporciona anticuerpos humanizados o sus
35 fragmentos que se unen al epítipo que comprenden una o más CDR que tienen una secuencia de aminoácidos elegida entre el grupo que consiste en las SEQ ID NOS: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 y 81. En un modo de realización preferido se proporciona una versión humanizada del 38SB13 que comprende al menos una cadena pesada y al menos
40 una cadena ligera, en la que dicha cadena pesada comprende tres regiones determinantes de la complementariedad secuenciales que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NOS: 1, 2 y 3, y en la que dicha cadena ligera comprende tres regiones determinantes de la complementariedad secuenciales que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NOS: 4, 5 y 6. En
45 otro modo de realización preferido se proporciona una versión humanizada del 38SB18 que comprende al menos una cadena pesada y al menos una cadena ligera, en la que dicha cadena pesada comprende tres regiones determinantes de la complementariedad secuenciales que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NOS: 7, 8 y 9, y en la que dicha cadena ligera comprende tres regiones determinantes de la complementariedad secuenciales que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NOS: 10, 11 y 12. En otro modo de realización preferido se proporciona una versión humanizada del 38SB19 que comprende al menos una cadena pesada y al menos una cadena ligera, en la que dicha cadena pesada comprende tres regiones determinantes de la complementariedad secuenciales que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NOS: 13, 81 y 15, y en la que dicha cadena ligera comprende tres regiones determinantes de la complementariedad secuenciales que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NOS: 16, 17 y 18. En otro modo de realización preferido se proporciona una versión humanizada del 38SB30 que comprende al menos una cadena pesada y al menos una
60 cadena ligera, en la que dicha cadena pesada comprende tres regiones determinantes de la complementariedad secuenciales que tienen las secuencias de aminoácidos

representadas por las SEQ ID NOS: 19, 20 y 21, y en la que dicha cadena ligera comprende tres regiones determinantes de la complementariedad secuenciales que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NOS: 22, 23 y 24. En otro modo de realización preferido se proporciona una versión humanizada del 38SB31 que comprende al menos una cadena pesada y al menos una cadena ligera, en la que dicha cadena pesada comprende tres regiones determinantes de la complementariedad secuenciales que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NOS: 25, 26 y 27, y en la que dicha cadena ligera comprende tres regiones determinantes de la complementariedad secuenciales que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NOS: 28, 29 y 30. En otro modo de realización preferido se proporciona una versión humanizada del 38SB39 que comprende al menos una cadena pesada y al menos una cadena ligera, en la que dicha cadena pesada comprende tres regiones determinantes de la complementariedad secuenciales que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NOS: 31, 32 y 33, y en la que dicha cadena ligera comprende tres regiones determinantes de la complementariedad secuenciales que tienen las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NOS: 34, 35 y 36.

En un modo de realización esta invención proporciona anticuerpos humanizados o fragmentos de los mismos que comprenden una V_H que tiene una secuencia de aminoácidos elegida entre el grupo de las SEQ ID NOS: 66 y 72. En un modo de realización preferido se proporciona un anticuerpo humanizado 38SB19 que comprende una V_H que tiene una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 66. En otro modo de realización preferido se proporciona un anticuerpo humanizado 38SB31 que comprende una V_H que tiene una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 72.

En otro modo de realización esta invención proporciona anticuerpos humanizados o fragmentos de los mismos que comprenden una V_L que tiene una secuencia de aminoácidos elegida entre el grupo de las SEQ ID NOS: 62, 64, 68 y 70. En un modo de realización preferido se proporciona un anticuerpo humanizado 38SB19 que comprende una V_L que tiene una secuencia de aminoácidos elegida entre el grupo de las SEQ ID NOS: 62 y 64. En otro modo de realización preferido se proporciona un anticuerpo humanizado 38SB31 que comprende una V_L que tiene una secuencia de aminoácidos elegida entre el grupo de las SEQ ID NOS: 68 y 70.

Cada una de las versiones humanizadas de los anticuerpos 38SB13, 38SB18, 38SB19, 38SB30, 38SB31 y 38SB39 ha demostrado que es particularmente ventajosa como agente anticancerígeno. La preparación, propiedades físicas y propiedades farmacológicas beneficiosas de las mismas se describen en el documento WO 2008/047242, que se incorpora en su totalidad como referencia en la presente memoria. De manera general, las dosis usadas para tratar seres humanos, que dependen de factores característicos del sujeto que se va a tratar, están entre 1 y 150 mg/kg administrados oralmente o entre 1 y 150 mg/kg administrados por vía intravenosa.

La ciclofosfamida (cytoxan®) es un agente alquilante del tipo mostaza nitrogenada que se usa para tratar diversos cánceres. Es un profármaco que se convierte en el hígado en formas activas que tienen actividad quimioterapéutica. Como agente alquilante, la ciclofosfamida impide la división celular principalmente reticulando las cadenas de DNA, lo que tiene como resultado en último lugar la muerte de la célula. La ciclofosfamida está disponible tanto en formulaciones orales como parenterales.

Un aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo anti-CD38 en combinación con al menos ciclofosfamida. Como la actividad de los productos depende de las dosis usadas, es posible por lo tanto usar dosis menores y aumentar la actividad disminuyendo a la vez los fenómenos de toxicidad. La eficacia mejorada de una combinación según la invención puede demostrarse mediante determinación de la sinergia terapéutica. Una combinación presenta sinergia terapéutica si es terapéuticamente superior al mejor agente del estudio usado solo para su dosis máxima tolerada o para su dosis mayor ensayada cuando no se puede alcanzar la toxicidad en la especie animal.

Esta eficacia puede ser cuantificada, por ejemplo, mediante el $\log_{10}$ de la muerte celular, que se determina mediante la siguiente fórmula:

$$\log_{10} \text{ muerte celular} = T-C \text{ (días)} / 3,32 \times T_d$$

en la que T-C representa el retraso en el crecimiento tumoral, que es el tiempo mediano en días para que los tumores del grupo tratado (T) y los tumores del grupo de control (C) alcancen un valor predeterminado (1 g por ejemplo), y T_d representa el tiempo en días necesario para que se duplique el volumen del tumor en los animales de control [T. H. Corbett et al., *Cancer*, **40**: 2660-2680 (1977); F. M. Schabel et al., *Cancer Drug Development*, Part B, Methods in Cancer Research, **17**: 3-51, Nueva York, Academic Press Inc. (1979)]. Un producto se considera que es activo si el $\log_{10}$ células muertas es mayor o igual a 0,7. Un producto se considera que es muy activo si el $\log_{10}$ de células muertas es mayor o igual que 2,8.

En algunos casos, cuando la duración del tratamiento es más de 10 días y difiere entre los 2 compuestos evaluados en la combinación, se calcula un logaritmo de muerte celular neto:

$$\log_{10} \text{ muerte celular neto} = (T-C) - \text{duración del tratamiento} / 3,32 \times T_d.$$

Se declara actividad cuando el log de muerte celular neto es mayor o igual que 0.

La combinación manifestará sinergia terapéutica cuando el $\log_{10}$ de muerte celular sea mayor que el valor del $\log_{10}$ de muerte celular del mejor constituyente administrado en solitario en su dosis tolerada máxima o a su dosis máxima ensayada.

La eficacia de las combinaciones en tumores sólidos se puede determinar experimentalmente de la siguiente manera:

Los animales sometidos al experimento, generalmente ratones, son injertados por vía subcutánea bilateralmente con 30 a 60 mg de un fragmento de tumor en el día 0. Los animales que tienen tumor se aleatorizan en función del tamaño del tumor antes de someterse a los diversos tratamientos y controles. La quimioterapia comienza cuando los tumores han alcanzado un tamaño predeterminado después del injerto, dependiendo del tipo de tumor, y los animales se observan diariamente. Los diferentes grupos de animales se pesan diariamente durante el tratamiento hasta que se alcanza la pérdida de peso máxima y consiguientemente se ha alcanzado la recuperación de peso total. Los grupos se pesan entonces una o dos veces por semana hasta el final del ensayo.

Los tumores se miden de 1 a 5 veces por semana, dependiendo del tiempo necesario para duplicar el tumor, hasta que el tumor alcanza aproximadamente 2 g o hasta que el animal muere (si esto ocurre antes de que el tumor alcance 2 g). Se realiza la necropsia de los animales inmediatamente después de su eutanasia o su muerte.

La actividad antitumoral se determina de acuerdo con los diferentes parámetros registrados.

Los resultados obtenidos con las combinaciones de hu38SB19 y ciclofosfamida usadas en sus dosis óptimas se indican en la parte siguiente de la presente memoria como ejemplos.

La presente invención también se refiere, por lo tanto, a las composiciones farmacéuticas que contienen las combinaciones según la invención.

Los constituyentes de los que está compuesta la combinación pueden administrarse simultáneamente, semi-simultáneamente, por separado o espaciados durante un periodo de tiempo de manera que se obtenga la máxima eficacia de la combinación; para cada administración es posible variar su duración desde una administración rápida hasta una perfusión continua.

Como resultado, para los objetivos de la presente invención, las combinaciones no se limitan exclusivamente a aquellas que se obtienen por asociación física de los constituyentes sino también a aquellas que permiten una administración por separado, que puede ser simultánea o espaciada durante un período de tiempo.

Las composiciones según la invención son preferentemente composiciones que pueden administrarse por vía parenteral. Sin embargo, estas composiciones pueden administrarse por vía oral, subcutánea o intraperitoneal en el caso de terapias locales localizadas.

Las composiciones para administración parenteral son generalmente disoluciones o suspensiones estériles farmacéuticamente aceptables, que pueden prepararse opcionalmente según se requiera en el momento de su utilización. Para la preparación de disoluciones o suspensiones no acuosas, pueden utilizarse aceites vegetales naturales, tales como aceite de oliva, aceite de sésamo o vaselina líquida, o ésteres orgánicos inyectables, tales como oleato de etilo. Las disoluciones acuosas estériles pueden consistir en una disolución del producto en agua. Las disoluciones acuosas son adecuadas para la administración intravenosa siempre que se ajuste apropiadamente el pH y la disolución se prepare isotónica, por ejemplo, con una cantidad suficiente de cloruro sódico o glucosa. La esterilización puede llevarse a cabo mediante calor o por cualquier otro medio que no afecte desfavorablemente a la composición. Las combinaciones pueden tener también la forma de liposomas o la forma de una asociación con vehículos como ciclodextrinas o polietilenglicoles.

Las composiciones para administración oral, subcutánea o intraperitoneal son preferiblemente suspensiones o disoluciones acuosas.

En las combinaciones según la invención, la aplicación de los constituyentes que puede ser simultánea, por separado o espaciada durante un período de tiempo, es especialmente ventajoso que la cantidad de anticuerpo anti-CD38 humanizado represente del 10 al 90% en peso de la combinación, siendo posible que este contenido varíe según la naturaleza de la sustancia asociada, la eficacia buscada y la naturaleza del cáncer que debe tratarse.

Las combinaciones según la invención son especialmente útiles en el tratamiento de varios tipos de cáncer, incluyendo (pero sin limitarse a ellos) los siguientes: carcinomas y adenocarcinomas, incluyendo los de vejiga, mama, colon, cabeza y cuello, próstata, riñón, hígado, pulmón, ovario, páncreas, estómago, cuello del útero, tiroides y piel, e incluyendo el carcinoma de células escamosas; tumores hematopoyéticos de linaje linfoide, incluyendo melanoma múltiple, leucemia, leucemia linfocítica (o linfoide) aguda y crónica, leucemia linfoblástica aguda y crónica, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma no-Hodgkin (p. ej. linfoma de Burkitt); tumores hematopoyéticos de linaje mieloide, incluyendo leucemias mielógenas (mieloides o mielocíticas) agudas y crónicas y leucemia promielocítica, tumores de origen mesenquimal, incluyendo fibrosarcoma, osteosarcoma y rabdomiosarcoma; tumores del sistema nervioso central y periférico, incluyendo astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannomas; y otros tumores, incluyendo melanoma, teratocarcinoma, xerodermia pigmentosa, queratoacantoma y seminoma, y otros cánceres que todavía deben ser determinados en los que se exprese la CD38. Son principalmente útiles para tratar leucemia, linfoma y cánceres resistentes a los agentes anticancerosos usados corrientemente ya que los anticuerpos anti-CD38 de la invención tienen un mecanismo único de acción.

Por lo tanto, la invención también se refiere al uso de las combinaciones anteriores para la elaboración de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

EJEMPLO:

En este ejemplo se demostró *in vivo* la eficacia de una combinación de anticuerpo anti-CD38/cifosfamida de la invención para la inhibición del crecimiento tumoral *in vivo*.

El modelo de tumor elegido fue una línea celular de linfoma de Burkitt humano trasplantable, el modelo Namalwa, implantado en ratones SCID.

5 Hu38SB19 se formuló en glucosa al 5 % en agua. Hu38SB19, como agente en solitario, se administró intravenosamente, dos veces en una semana, entre los días 11 y 18 tras la implantación del tumor. En la rama de combinación, el tratamiento con hu38SB19 se continuó hasta el día 35 (excepto para la dosis más alta de la combinación para la que se detuvo el tratamiento cuando se llegó a toxicidad el día 18).

10 La ciclofosfamida se formuló en glucosa al 5 % en agua. La ciclofosfamida se administró intravenosamente, una vez al día, los días 11 y 15 después de la implantación del tumor.

Los resultados del experimento se presentan en la Tabla 1.

15 Tiempo necesario para duplicar el tumor = 1,9 días.

Se han utilizado los siguientes criterios de evaluación:

- Se declaró toxicidad para las dosis que inducían $\geq 20\%$ de pérdida de peso corporal o $\geq 10\%$ de muerte por el fármaco.
- 20 • La eficacia antitumoral se determinó calculando el $\log_{10}$ bruto de muerte celular = $(T - C) / [3,32 \times (\text{tiempo necesario para duplicar el tumor en días})]$ (significando T el tiempo mediano para que los ratones tratados alcancen 1000 mg y C el tiempo mediano (15,7 días) para que los ratones de control alcancen el mismo tamaño; los supervivientes sin tumor se excluyeron de estos cálculos y se tabulan separadamente). No se
- 25 declaró actividad antitumoral para log bruto de muerte celular $< 0,7$ y el tratamiento se declaró muy activo para log muerte celular $\geq 2,8$
- Supervivientes sin tumor (TFS): corresponde a la regresión completa por debajo del límite de palpación (63 mg) durante la duración completa del estudio (> 100 días después del último tratamiento).
- 30 • Sinergia terapéutica: una combinación tiene sinergia terapéutica si es más activa que el mejor agente del estudio solo (en al menos 1 log muerte celular).

35 Se observó toxicidad para ciclofosfamida en solitario a una dosis de 286,1 mg/kg/inyección, con 3 ratones muertos de 5 (60 %). Así, la dosis no tóxica más alta (HNTD) para ciclofosfamida fue 177,4 mg/kg/inj (dosis total inyectada = 354,8 mg/kg). Se encontró que la dosis de 177,4 mg/kg/inj era la más activa, con un log bruto de muerte celular de 4,8.

40 En relación con hu38SB19, el producto fue bien tolerado a una dosis de 40 mg/kg/inj (dosis total de 120,0 mg/kg). No se observó toxicidad, lo que puede ser explicado por una ausencia de reactividad cruzada del anticuerpo con la CD38 murina. El log de muerte celular fue de 0,4, lo que indica que el hu38DB19 no fue activo en estas condiciones.

45 La combinación de ciclofosfamida a 286,1 mg/kg/inj y hu38SB19 a 40 mg/kg/inj fue tóxica, con 3 muertes relacionadas con el fármaco en un total de 6 animales (50 %), es decir, un resultado muy similar al que se observó con ciclofosfamida en solitario a la misma dosis. La dosis de 177,4 mg/kg/inj de ciclofosfamida con 40 mg/kg/inj de hu38SB19 se consideró que era la HNTD. Esta dosis presentó un log de muerte celular de 20,0 y 1/6 TFS (día 196) por lo que se consideró altamente activa. Incluso las dosis más

50 bajas, 110,0 mg/kg/inj y 68,2 mg/kg/inj de ciclofosfamida con 40 mg/kg/inj de hu38SB19, eran muy activas, con log bruto de muerte celular de 15,7 y 6,9, respectivamente. Es digno de mención que la actividad antitumoral de la combinación, a los tres niveles de dosificación evaluados, era mayor en más de un log de muerte celular que la observada para el mejor agente, la ciclofosfamida (4,8 log de muerte celular a la HNTD). Se llega a la

conclusión de que esta combinación presenta un mayor sinergismo terapéutico. Este sinergismo terapéutico también se establece claramente usando el valor del log de muerte celular neto teniendo en cuenta la duración del tratamiento (16 log de muerte celular neto para la combinación frente a 4 log de muerte celular neto para la ciclofosfamida en solitario).

Tabla I: Combinación de hu38SB19 y ciclofosfamida (CPA) contra linfoma de Burkitt humano avanzado Namalwa implantado en ratones hembras SCID.

agente, pauta y dosis en mg/kg/inj (dosis total)		% de BWC en el nadir (día)	T-C en días (1000mg)	log ₁₀ de muerte celular bruto/neto	Comentarios
hu38SB19, IV Día 11-35, dos veces en una semana 40,0 (120,0*)	CPA, IV Día 11, 15 -	+5,4 (19)	2,5	0,4 / -0,9	HDT - Inactivo
-	286,1 (572,2)	-21,2 (20)	-	-	Tóxica 3/5 muertes
-	177,4 (354,8)	-11,1 (19)	30,1	4,8/4,0	HNTD, altamente activa
-	110,0 (220,0)	-5,2 (17)	19,8	3,1/2,3	Muy activo
-	68,2 (136,4)	-3,8 (18)	9,8	1,6/0,8	Activo

6

40,0 (120,0*)	286,1 (572,2)	-21,7 (21)	-	-	Tóxica 3/6 muertes
40,0 (320,0)	177,4 (354,8)	-8,0 (16)	126.1	20,0/16,0	HNTD, altamente activa 1/6
40,0 (320,0)	110,0 (220,0)	-4,2 (17)	99,3	15,7/11,8	TFS
40,0 (320,0)	68,2 (136,4)	-4,6 (29)	43,7	6,9/3,0	Muy activo
					Muy activo

Tiempo necesario para duplicar el tumor = 1,9 días. Tamaño mediano del tumor al inicio de la terapia = 142-149 mg. Tiempo para que el tumor mediano alcance los 1000 mg = 15,7 días. Formulaciones: hu38SB19 y CPA = glucosa al 5 % en agua. BWC = cambio en el peso corporal, T-C = retraso del crecimiento tumoral, HNTD = mayor dosis no tóxica, HDT = mayor dosis ensayada, CPA = ciclofosfamida, TFS = supervivientes sin tumor, IV = vía intravenosa. * El tratamiento se detuvo el día 18.

REIVINDICACIONES

1. Una combinación farmacéutica que comprende un anticuerpo que reconoce específicamente CD38 y al menos ciclofosfamida, en la que dicho anticuerpo es capaz de destruir una célula CD38⁺ por apoptosis, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) y citotoxicidad dependiente de complemento (CDC); en la que dicho anticuerpo comprende al menos una cadena pesada y al menos una cadena ligera, en donde
 - (i) dicha cadena pesada tres CDR secuenciales que tienen secuencias de aminoácidos que consisten en las SEQ ID NOS: 1, 2 y 3 y dicha cadena ligera tres CDR secuenciales que tienen secuencias de aminoácidos que consisten en las SEQ ID NOS: 4, 5 y 6;
 - (ii) dicha cadena pesada tres CDR secuenciales que tienen secuencias de aminoácidos que consisten en las SEQ ID NOS: 7, 8 y 9 y dicha cadena ligera tres CDR secuenciales que tienen secuencias de aminoácidos que consisten en las SEQ ID NOS: 10, 11 y 12;
 - (iii) dicha cadena pesada tres CDR secuenciales que tienen secuencias de aminoácidos que consisten en las SEQ ID NOS: 13, 81 y 15 y dicha cadena ligera tres CDR secuenciales que tienen secuencias de aminoácidos que consisten en las SEQ ID NOS: 16, 17 y 18;
 - (iv) dicha cadena pesada tres CDR secuenciales que tienen secuencias de aminoácidos que consisten en las SEQ ID NOS: 19, 20 y 21 y dicha cadena ligera tres CDR secuenciales que tienen secuencias de aminoácidos que consisten en las SEQ ID NOS: 22, 23 y 24;
 - (v) dicha cadena pesada tres CDR secuenciales que tienen secuencias de aminoácidos que consisten en las SEQ ID NOS: 25, 26 y 27 y dicha cadena ligera tres CDR secuenciales que tienen secuencias de aminoácidos que consisten en las SEQ ID NOS: 28, 29 y 30; o
 - (vi) dicha cadena pesada tres CDR secuenciales que tienen secuencias de aminoácidos que consisten en las SEQ ID NOS: 31, 32 y 33 y dicha cadena ligera tres CDR secuenciales que tienen secuencias de aminoácidos que consisten en las SEQ ID NOS: 34, 35 y 36.
2. La combinación según la reivindicación 1, en la que dicho anticuerpo es un anticuerpo quimérico o humanizado.
3. La combinación según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que dicha cadena pesada tiene una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 66, y en el que dicha cadena ligera tiene una secuencia de aminoácidos elegida entre el grupo de las SEQ ID NOS: 62 y 64.

- 12
4. La combinación según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que dicha cadena pesada tiene una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 72, y en el que dicha cadena ligera tiene una secuencia de aminoácidos elegida entre el grupo de las SEQ ID NOS: 68 y 70.
 5. Una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo anti-CD38 en combinación con al menos ciclofosfamida, en donde dicho anticuerpo contiene:
 - una cadena ligera que contiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 62; y
 - una cadena pesada que contiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 66.

Resumen:

Composición farmacéutica que comprende un anticuerpo que reconoce específicamente CD38 y ciclofosfamida.

FBJ\FBJ\ID-237952\WPCL0751
RBL

colo007518410027_Replacement Seq List - CO
LISTA DE SECUENCIAS

<110> Pascale LEJEUNE
Patricia VRIGNAUD

<120> COMBINACIONES ANTITUMUROLES QUE CONTIENEN ANTICUERPOS QUE RECONOCEN
ESPECÍFICAMENTE CD38 Y CICLOFOSFAMIDA

<140> 11065410
<141> 2009-11-27

<150> EP 08291116.5
<151> 2008-11-28

<160> 81

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1
<211> 5
<212> PRT
<213> Mus sp.

<400> 1

Ser Tyr Gly Met Asn
1 5

<210> 2
<211> 17
<212> PRT
<213> Mus sp.

<400> 2

Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 3
<211> 5
<212> PRT
<213> Mus sp.

<400> 3

Arg Gly Phe Ala Tyr
1 5

<210> 4
<211> 15
<212> PRT
<213> Mus sp.

<400> 4

Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Ile Tyr Gly Asn Gly Phe Met Asn
1 5 10 15

<210> 5
<211> 7
<212> PRT
<213> Mus sp.

<400> 5

22

colo007518410027_Replacement Seq List - CO

Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser
1 5

<210> 6
<211> 9
<212> PRT
<213> Mus sp.

<400> 6

Gln Gln Ile Asn Glu Asp Pro Phe Thr
1 5

<210> 7
<211> 5
<212> PRT
<213> Mus sp.

<400> 7

Asn Ser Gly Met Asn
1 5

<210> 8
<211> 17
<212> PRT
<213> Mus sp.

<400> 8

Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 9
<211> 5
<212> PRT
<213> Mus sp.

<400> 9

Arg Gly Phe Val Tyr
1 5

<210> 10
<211> 15
<212> PRT
<213> Mus sp.

<400> 10

Arg Ala Ser Glu Ser Val Ala Ile Tyr Gly Asn Ser Phe Leu Lys
1 5 10 15

<210> 11
<211> 7
<212> PRT
<213> Mus sp.

<400> 11

Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser
1 5

colo007518410027_Replacement Seq List - CO

<210> 12
<211> 9
<212> PRT
<213> Mus sp.

<400> 12

Gln Gln Ile Asn Glu Asp Pro Tyr Thr
1 5

<210> 13
<211> 5
<212> PRT
<213> Mus sp.

<400> 13

Asp Tyr Trp Met Gln
1 5

<210> 14
<211> 17
<212> PRT
<213> Mus sp.

<400> 14

Thr Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 15
<211> 11
<212> PRT
<213> Mus sp.

<400> 15

Gly Asp Tyr Tyr Gly Ser Asn Ser Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 16
<211> 11
<212> PRT
<213> Mus sp.

<400> 16

Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Val Val Ala
1 5 10

<210> 17
<211> 7
<212> PRT
<213> Mus sp.

<400> 17

Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ile
1 5

<210> 18
<211> 9
<212> PRT
<213> Mus sp.

24

colo007518410027_Replacement Seq List - CO

<400> 18

Gln Gln His Tyr Ser Pro Pro Tyr Thr
1 5

<210> 19

<211> 5

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 19

Gly Ser Trp Met Asn
1 5

<210> 20

<211> 17

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 20

Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Ile Ile Tyr Asn Gly Asn Phe Arg
1 5 10 15

Asp

<210> 21

<211> 10

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 21

Trp Gly Thr Phe Thr Pro Ser Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 22

<211> 11

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 22

Lys Ala Ser Gln Asp Val Val Thr Ala Val Ala
1 5 10

<210> 23

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 23

Ser Ala Ser His Arg Tyr Thr
1 5

<210> 24

<211> 9

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 24

Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Thr Thr
1 5

25

colo007518410027_Replacement Seq List - CO

<210> 25
<211> 5
<212> PRT
<213> Mus sp.

<400> 25

Ser Tyr Thr Leu Ser
1 5

<210> 26
<211> 17
<212> PRT
<213> Mus sp.

<400> 26

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

Gly

<210> 27
<211> 8
<212> PRT
<213> Mus sp.

<400> 27

Asp Phe Asn Gly Tyr Ser Asp Phe
1 5

<210> 28
<211> 11
<212> PRT
<213> Mus sp.

<400> 28

Lys Ala Ser Gln Val Val Gly Ser Ala Val Ala
1 5 10

<210> 29
<211> 7
<212> PRT
<213> Mus sp.

<400> 29

Trp Ala Ser Thr Arg His Thr
1 5

<210> 30
<211> 9
<212> PRT
<213> Mus sp.

<400> 30

Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 31
<211> 5
<212> PRT
<213> Mus sp.

colo007518410027_Replacement Seq List - CO

<400> 31

Asn Phe Gly Met His
1 5

<210> 32
<211> 17
<212> PRT
<213> Mus sp.

<400> 32

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

Gly

<210> 33
<211> 11
<212> PRT
<213> Mus sp.

<400> 33

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

<210> 34
<211> 11
<212> PRT
<213> Mus sp.

<400> 34

Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn Val Ala
1 5 10

<210> 35
<211> 7
<212> PRT
<213> Mus sp.

<400> 35

Ser Ala Ser Ser Arg Tyr Ser
1 5

<210> 36
<211> 9
<212> PRT
<213> Mus sp.

<400> 36

Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 37
<211> 336
<212> DNA
<213> Mus sp.

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(336)

colo007518410027_Replacement Seq List - CO

<400> 37
 aac att gtg ctg acc caa tct cca gct tct ttg gct gtg tct ctt ggg 48
 Asn Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15

cag agg gcc acc ata tcc tgc aga gcc agt gaa agt gtt gag att tat 96
 Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Ile Tyr
 20 25 30

ggc aat ggt ttt atg aac tgg ttc cag cag aaa cca gga cag cca ccc 144
 Gly Asn Gly Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
 35 40 45

aaa ctc ctc atc tat cgt gca tcc aac cta gaa tct ggg atc cct gcc 192
 Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
 50 55 60

agg ttc agt ggc agt ggg tct agg aca gag ttc acc ctc acc att gat 240
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Asp
 65 70 75 80

cct gtg gag gct gat gat gtt gca acc tat tac tgt caa caa att aat 288
 Pro Val Glu Ala Asp Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ile Asn
 85 90 95

gag gat cca ttc acg ttc ggc tcg ggg aca aag ttg gaa ata aaa cgg 336
 Glu Asp Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 100 105 110

<210> 38
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Mus sp.

<400> 38

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

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

Gly Asn Gly Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
 35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
 50 55 60

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

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

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

<210> 39
 <211> 336
 <212> DNA
 <213> Mus sp.

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(336)

colo007518410027_Replacement Seq List - CO

<400> 39
gac att gta ctg acc caa tct cca gct tct ttg gct gtg tct cta ggg 48
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
cag agg gcc acc ata tcc tgc aga gcc agt gag agt gtt gct att tat 96
Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Ala Ile Tyr
20 25 30
ggc aat agt ttt ctg aaa tgg ttc cag cag aaa ccg gga cag cca ccc 144
Gly Asn Ser Phe Leu Lys Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45
aaa ctc ctc atc tat cgt gca tcc aac cta gaa tct ggg atc cct gcc 192
Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
50 55 60
agg ttc agt ggc agt ggg tct ggg aca gac ttc acc ctc acc att aat 240
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn
65 70 75 80
cct gtg gag gct gat gat gtt gca acc tat tac tgt cag caa att aat 288
Pro Val Glu Ala Asp Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ile Asn
85 90 95
gag gat ccg tac acg ttc gga ggg ggg acc aag ctg gaa ata aaa cgg 336
Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105 110

<210> 40
<211> 112
<212> PRT
<213> Mus sp.

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

<210> 41
<211> 324
<212> DNA
<213> Mus sp.

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(324)

colo007518410027_Replacement Seq List - CO

<400> 41
gac att gtg atg gcc cag tct cac aaa ttc atg tcc aca tca gtt gga 48
Asp Ile Val Met Ala Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15

gac agg gtc agc atc acc tgc aag gcc agt cag gat gtg agt act gtt 96
Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Val
20 25 30

gtg gcc tgg tat caa cag aaa cca gga caa tct cct aaa cga ctg att 144
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45

tac tcg gca tcc tat cgg tat att gga gtc cct gat cgc ttc act ggc 192
Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ile Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60

agt gga tct ggg acg gat ttc act ttc acc atc agc agt gtg cag gct 240
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
65 70 75 80

gaa gac ctg gca gtt tat tac tgt cag caa cat tat agt cct ccg tac 288
Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Pro Pro Tyr
85 90 95

acg ttc gga ggg ggg acc aag ctg gaa ata aaa cgg 324
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 42
<211> 108
<212> PRT
<213> Mus sp.

<400> 42
Asp Ile Val Met Ala Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 43
<211> 324
<212> DNA
<213> Mus sp.

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(324)

colo007518410027_Replacement Seq List - CO

<400> 43
gac att gtg atg acc cag tct cac aaa ttc ttg tcc aca tca gtt gga 48
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Leu Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15
gac agg gtc agt atc acc tgc aag gcc agt cag gat gtg gtt act gct 96
Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Val Thr Ala
20 25 30
gtt gcc tgg ttt caa cag aaa cca gga caa tct cca aaa cta ctg att 144
Val Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
tat tcg gca tcc cac cgg tac act gga gtc cct gat cgc ttc act ggc 192
Tyr Ser Ala Ser His Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60
agt gga tct ggg aca gat ttc act ttc acc atc atc agt gtg cag gct 240
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ile Ser Val Gln Ala
65 70 75 80
gaa gac ctg gca gtt tat tac tgt caa caa cat tat act act ccc acg 288
Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Thr
85 90 95
acg ttc ggt gga ggc acc aag ctg gac ttc aga cgg 324
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Asp Phe Arg Arg
100 105

<210> 44
<211> 108
<212> PRT
<213> Mus sp.

<400> 44
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Leu Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Val Thr Ala
20 25 30
val Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ser Ala Ser His Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ile Ser Val Gln Ala
65 70 75 80
Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Thr
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Asp Phe Arg Arg
100 105

<210> 45
<211> 324
<212> DNA
<213> Mus sp.

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(324)

colo007518410027_Replacement Seq List - CO

<400> 45
 gac act gtg atg acc cag tct cac aaa ttc ata tcc aca tca gtt gga 48
 Asp Thr Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Ile Ser Thr Ser Val Gly
 1 5 10 15
 gac agg gtc agc atc acc tgc aag gcc agt cag gtt gtg ggt agt gct 96
 Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Val Val Gly Ser Ala
 20 25 30
 gta gcc tgg tat caa cag aaa cca ggg caa tct cct aaa cta ctg att 144
 Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 tac tgg gca tcc acc cgg cac act gga gtc cct gat cgc ttc aca ggc 192
 Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
 50 55 60
 agt gga tct ggg aca gat ttc act ctc acc att agc aat gtg cag tct 240
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ser
 65 70 75 80
 gaa gac ttg gca gat tat ttc tgt cag caa tat aac agc tat ccg tac 288
 Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr
 85 90 95
 acg ttc gga ggg ggg acc aag ctg gaa ata aaa cgg 324
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 100 105

<210> 46
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Mus sp.

<400> 46

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

<210> 47
 <211> 324
 <212> DNA
 <213> Mus sp.

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(324)

32

colo007518410027_Replacement Seq List - CO

<400> 47
gac att gtg atg acc cag tct caa aaa ttc atg tcc aca tca gta gga 48
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15
gac agg gtc agc gtc acc tgc aag gcc agt cag aat gtg ggt act aat 96
Asp Arg Val Ser Val Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn
20 25 30
gtt gcc tgg tat caa cac aaa cca gga caa tcc cct aaa ata atg att 144
Val Ala Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Ile Met Ile
35 40 45
tat tcg gcg tcc tcc cgg tac agt gga gtc cct gat cgc ttc aca ggc 192
Tyr Ser Ala Ser Ser Arg Tyr Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60
agt gga tct ggg aca ctt ttc act ctc acc atc aac aat gtg cag tct 240
Ser Gly Ser Gly Thr Leu Phe Thr Leu Thr Ile Asn Asn Val Gln Ser
65 70 75 80
gaa gac ttg gca gag tat ttc tgt cag caa tat aac agc tat cct ctc 288
Glu Asp Leu Ala Glu Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu
85 90 95
acg ttc ggc tcg ggg aca aag ttg gaa ata aaa cgg 324
Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 48
<211> 108
<212> PRT
<213> Mus sp.

<400> 48
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Ser Val Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn
20 25 30
val Ala Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Ile Met Ile
35 40 45
Tyr Ser Ala Ser Ser Arg Tyr Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Leu Phe Thr Leu Thr Ile Asn Asn Val Gln Ser
65 70 75 80
Glu Asp Leu Ala Glu Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 49
<211> 342
<212> DNA
<213> Mus sp.

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(342)

colo007518410027_Replacement Seq List - CO

<400> 49
 cag atc cag ttg gtg cag tct gga cct gag ctg aag aag cct gga gag 48
 Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
 1 5 10 15
 aca gtc aag atc tcc tgc aag gct tct ggg tat acc ctc aca agc tac 96
 Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Ser Tyr
 20 25 30
 gga atg aac tgg gtg aag cag gct cca gga aag ggt tta aag tgg atg 144
 Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
 35 40 45
 ggc tgg ata aac acc tac act gga gaa cca aca tat gct gat gac ttt 192
 Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
 50 55 60
 aag gga cgt ttt gcc ttc tct ttg gaa acc tct gcc agc act gcc ttt 240
 Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Phe
 65 70 75 80
 ttg cag atc aac aac ctc aaa aat gag gac acg gct aca tat ttc tgt 288
 Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
 85 90 95
 gta aga cgc ggg ttt gct tac tgg ggc caa ggg act ctg gtc act gtc 336
 Val Arg Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
 100 105 110
 tct gca 342
 Ser Ala

<210> 50
 <211> 114
 <212> PRT
 <213> Mus sp.

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

<210> 51

colo007518410027_Replacement Seq List - CO

<211> 342
<212> DNA
<213> Mus sp.

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(342)

<400> 51
cag atc cag ttg gtg cag tct gga cct gag ctg aag aag cct gga gag 48
Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

aca gtc aag atc tcc tgc aag gct tct ggg tat acc ttc aca aac tct 96
Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Ser
20 25 30

gga atg aac tgg gtg aag cag gct cca gga aag ggt tta aag tgg atg 144
Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45

ggc tgg ata aac acc tac act gga gag ccg aca tat gct gat gac ttc 192
Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60

aag gga cgg ttt gcc ttc tct ttg gaa acc tct gcc agc tct gcc tat 240
Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Ser Ala Tyr
65 70 75 80

ttg cag atc agt aac ctc aaa aat gag gac acg gct aca tat ttc tgt 288
Leu Gln Ile Ser Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

gca aga agg ggt ttt gtt tac tgg ggc caa ggg act ctg gta act gtc 336
Ala Arg Arg Gly Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
100 105 110

tct gca 342
Ser Ala

<210> 52
<211> 114
<212> PRT
<213> Mus sp.

<400> 52
Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

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

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

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Ser Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Arg Gly Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
Página 14

110

colo007518410027_Replacement Seq List - CO

354045

Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Ile Ile Tyr Asn Gly Asn Phe
505560

Arg Asp Lys Val Thr Leu Ser Ala Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65707580

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Val Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
859095

Ser Arg Trp Gly Thr Phe Thr Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100105110

Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 57
<211> 351
<212> DNA
<213> Mus sp.

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(351)

<400> 57

gac gtg aag ctg gtg gag tct ggg gga ggc tta gtg aag cct gga ggg
Asp Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
15

48

tcc ctg aaa ctc tcc tgt gaa gcc tct gga ttc act ttc agt agc tat
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
202530

96

acc ctg tct tgg gtt cgc cag act ccg gag acg agg ctg gag tgg gtc
Thr Leu Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Thr Arg Leu Glu Trp Val
354045

144

gca acc att agt att ggt ggt cgc tac acc tat tat cca gac agt gtg
Ala Thr Ile Ser Ile Gly Gly Arg Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
505560

192

gag ggc cga ttc acc atc tcc aga gac aat gcc aag aac acc ctg tac
Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65707580

240

ctg caa atg aac agt ctg aag tct gag gac aca gcc atg tat tac tgt
Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
859095

288

aca aga gat ttt aat ggt tac tct gac ttc tgg ggc caa ggc acc act
Thr Arg Asp Phe Asn Gly Tyr Ser Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100105110

336

ctc aca gtc tcc tca
Leu Thr Val Ser Ser
115

351

<210> 58
<211> 117
<212> PRT
<213> Mus sp.

<400> 58

Asp Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

<400>																	
aat	gta	cag	ctg	gta	gag	tct	ggg	gga	ggc	tta	gtg	cag	cct	gga	ggg	48	
Asn	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly		
1				5					10					15			
tcc	cgg	aaa	ctc	tcc	tgt	gca	gcc	tct	gga	ttc	act	ttc	agt	aac	ttt	96	
Ser	Arg	Lys	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Asn	Phe		
			20					25					30				
gga	atg	cac	tgg	gtt	cgt	cag	gct	cca	gag	aag	ggg	ctg	gag	tgg	gtc	144	
Gly	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Glu	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val		
		35					40					45					
gca	tac	att	cgt	agt	ggc	agt	ggg	acc	atc	tac	tat	tca	gac	aca	gtg	192	
Ala	Tyr	Ile	Arg	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Ile	Tyr	Tyr	Ser	Asp	Thr	Val		
	50					55					60						
aag	ggc	cga	ttc	acc	atc	tcc	aga	gac	aat	ccc	aag	aac	acc	ctg	ttc	240	
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Pro	Lys	Asn	Thr	Leu	Phe		
65					70					75					80		
ctg	caa	atg	acc	agt	cta	agg	tct	gag	gac	acg	gcc	atg	tat	tac	tgt	288	
Leu	Gln	Met	Thr	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Met	Tyr	Tyr	Cys		
				85					90					95			
gca	aga	tcc	tac	tat	gat	ttc	ggg	gcc	tgg	ttt	gct	tac	tgg	ggc	caa	336	
Ala	Arg	Ser	Tyr	Tyr	Asp	Phe	Gly	Ala	Trp	Phe	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln		
			100					105					110				
ggg	act	ctg	gtc	act	gtc	tct	gca									360	
Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ala										
		115					120										

colo007518410027_Replacement Seq List - CO

<210> 60
<211> 120
<212> PRT
<213> Mus sp.

<400> 60

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

<210> 61
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(324)

<400> 61
gat atc gta atg acc cag tcc cac ctg agt atg agt acc tcc ctg gga 48
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Leu Ser Met Ser Thr Ser Leu Gly
1 5 10 15
gat cct gtg tca atc act tgc aag gcc tca cag gat gtg agc acc gtc 96
Asp Pro Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Val
20 25 30
gtt gct tgg tat cag cag aag ccc ggg caa tca ccc aga cgt ctc atc 144
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Arg Arg Leu Ile
35 40 45
tac tca gca tca tac cgt tac atc ggg gtg cct gac cga ttt act ggc 192
Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ile Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60
tct ggc gct ggc aca gat ttc acc ttt aca att agt tcc gtc cag gcc 240
Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
65 70 75 80
gaa gac ctg gcc gtg tac tac tgc cag cag cac tac agt ccc cca tac 288
Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Pro Pro Tyr
85 90 95
act ttc ggg gga ggg act aag ctc gaa atc aaa cgt 324

colo007518410027_Replacement Seq List - CO
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 62
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 62

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

Asp Pro Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Val
20 25 30

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 63
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(324)

<400> 63
gac att gtt atg gct caa agc cat ctg tct atg agc aca tct ctg gga 48
Asp Ile Val Met Ala Gln Ser His Leu Ser Met Ser Thr Ser Leu Gly
1 5 10 15

gat cct gtg tcc atc act tgc aaa gcc agt caa gac gtg tct aca gtt 96
Asp Pro Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Val
20 25 30

gtt gca tgg tat caa cag aag cca ggc cag tca ccc aga cgg ctc att 144
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Arg Arg Leu Ile
35 40 45

tac tca gct tct tac cga tac atc ggg gtc cct gac aga ttt aca ggt 192
Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ile Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60

agt ggg gcc ggt act gac ttc act ttt act atc tca tcc gta caa gcc 240
Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
65 70 75 80

gaa gac ctg gca gta tat tac tgc cag caa cat tat tcc cca ccc tac 288
Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Pro Pro Tyr
85 90 95

aca ttc ggc ggg ggt act aag ctg gaa att aaa cgt 324
Página 20

colo007518410027_Replacement Seq List - CO
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 100 105

<210> 64
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 64

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

Asp Pro Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Val
 20 25 30

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 100 105

<210> 65
 <211> 360
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(360)

<400> 65
 cag gta cag ctc gtt cag tcc ggc gcc gag gta gct aag cct ggt act 48
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Ala Lys Pro Gly Thr
 1 5 10 15
 tcc gta aaa ttg tcc tgt aag gct tcc ggg tac aca ttt aca gac tac 96
 Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 tgg atg cag tgg gta aaa cag cgg cca ggt cag ggc ctg gag tgg att 144
 Trp Met Gln Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 gga aca ata tat ccc ggc gac ggc gac aca ggc tat gcc cag aag ttt 192
 Gly Thr Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 caa ggc aag gca acc ctt act gct gat aaa tct tcc aag act gtc tac 240
 Gln Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Lys Thr Val Tyr
 65 70 75 80
 atg cat ctg tct tcc ttg gca tct gag gat agc gct gtc tat tac tgt 288
 Met His Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 gct agg ggg gac tac tat ggg tca aat tcc ctg gat tac tgg ggc cag 336
 Página 21

22

colo007518410027_Replacement Seq List - CO
Ala Arg Gly Asp Tyr Tyr Gly Ser Asn Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

ggc acc agt gtc acc gtg agc agc 360
Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 66
<211> 120
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 66
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Ala Lys Pro Gly Thr
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 67
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(324)

<400> 67 48
gac acc gtg atg acc cag tcc ccc tcc acc atc tcc acc tct gtg ggc
Asp Thr Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Ile Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15

gac cgg gtg tcc atc acc tgt aag gcc tcc cag gtg gtg ggc tcc gcc 96
Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Val Val Gly Ser Ala
20 25 30

gtg gcc tgg tat cag cag aag cct ggc cag tcc cct aag ctg ctg atc 144
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

tac tgg gcc tcc acc cgg cat acc ggc gtg cct gac cgg ttc acc ggc 192
Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60

tcc ggc agc ggc acc gac ttc acc ctg acc atc tcc aac gtg cag tcc 240

colo007518410027_Replacement Seq List - CO
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ser
65 70 75 80

gac gac ctg gcc gac tac ttc tgc cag cag tac aac tcc tac cct tac 288
Asp Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr
85 90 95

acc ttt ggc ggc gga aca aag ctg gag atc aag cgt 324
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 68
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 68

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

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

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

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 69
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(324)

<400> 69
gac acc gtg atg acc cag tcc ccc tcc tcc atc tcc acc tcc atc ggc 48
Asp Thr Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Ile Ser Thr Ser Ile Gly
1 5 10 15

gac cgg gtg tcc atc acc tgt aag gcc tcc cag gtg gtg ggc tcc gcc 96
Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Val Val Gly Ser Ala
20 25 30

gtg gcc tgg tat cag cag aag cct ggc cag tcc cct aag ctg ctg atc 144
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

tac tgg gcc tcc acc cgg cat acc ggc gtg cct gcc cgg ttc acc ggc 192
Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Thr Gly
50 55 60

tcc ggc agc ggc acc gac ttc acc ctg acc atc tcc aac gtg cag tcc 240

44

colo007518410027_Replacement Seq List - CO
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ser
65 70 75 80

gag gac ctg gcc gac tac ttc tgc cag cag tac aac tcc tac cct tac 288
Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr
85 90 95

acc ttt ggc ggc gga aca aag ctg gag atc aag cgt 324
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 70
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 70

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

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 71
<211> 351
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(351)

<400> 71
gag gtg cag ctg gtg gag tct ggc ggc gga ctg gtg aag cct ggc ggc 48
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

tcc ctg agg ctg tcc tgt gag gcc tcc ggc ttc acc ttc tcc tcc tac 96
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

acc ctg tcc tgg gtg agg cag acc cct ggc aag ggc ctg gag tgg gtg 144
Thr Leu Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

gcc acc atc tcc atc ggc ggc agg tac acc tac tac cct gac tcc gtg 192
Ala Thr Ile Ser Ile Gly Gly Arg Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

aag ggc cgg ttc acc atc tcc cgg gac aac gcc aag aac acc ctg tac 240

colo007518410027_Replacement Seq List - CO
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

ctg cag atg aac tcc ctg aag tcc gag gac acc gcc atg tac tac tgt 288
Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

acc cgg gac ttc aac ggc tac tcc gac ttc tgg ggc cag ggc acc aca 336
Thr Arg Asp Phe Asn Gly Tyr Ser Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

ctg acc gtg tcc tcc 351
Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 72
<211> 117
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 72

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

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

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

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

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

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

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

Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 73
<211> 36
<212> DNA
<213> Mus sp.

<400> 73
ggaggatcca tagacagatg ggggtgtcgt tttggc 36

<210> 74
<211> 32
<212> DNA
<213> Mus sp.

<400> 74
ggaggatccc ttgaccaggc atcctagagt ca 32

<210> 75
<211> 32

colo007518410027_Replacement Seq List - CO

<212> DNA
<213> Mus sp.

<220>
<221> característica_miscelánea
<222> (1)..(32)
<223> las bases mixtas se definen como sigue: H=A+T+C, S=G+C, Y=C+T, K=G+T, M=A+C, R=A+G, W=A+T, V = A+C+G, N = A+C+G+T

<400> 75
cttccggaat tcsargtnma gctgsagsag tc 32

<210> 76
<211> 35
<212> DNA
<213> Mus sp.

<220>
<221> característica_miscelánea
<222> (1)..(35)
<223> las bases mixtas se definen como sigue: H=A+T+C, S=G+C, Y=C+T, K=G+T, M=A+C, R=A+G, W=A+T, V = A+C+G, N = A+C+G+T

<400> 76
cttccggaat tcsargtnma gctgsagsag tcwgg 35

<210> 77
<211> 31
<212> DNA
<213> Mus sp.

<220>
<221> característica_miscelánea
<222> (1)..(31)
<223> las bases mixtas se definen como sigue H=A+T+C, S=G+C, Y=C+T, K=G+T, M=A+C, R=A+G, W=A+T, V = A+C+G, N = A+C+G+T

<400> 77
ggagctcgay attgtgmtsa cmcarwctmc a 31

<210> 78
<211> 46
<212> DNA
<213> Mus sp.

<400> 78
tatagagctc aagcttggat ggtgggaaga tggatacagt tgggtgc 46

<210> 79
<211> 21
<212> DNA
<213> Mus sp.

<400> 79
atggagtcac agattcaggt c 21

<210> 80
<211> 32
<212> DNA
<213> Mus sp.

<400> 80
ttttgaattc cagtaacttc aggtgtccac tc 32

<210> 81
<211> 17

43

colo007518410027_Replacement Seq List - CO

<212> PRT
<213> Mus sp.

<400> 81

Thr	Ile	Tyr	Pro	Gly	Asp	Gly	Asp	Thr	Gly	Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe	Gln
1				5					10					15	

Gly