



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Organizacion CSA Ltda

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

DVN

NOV

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION



07-86596

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

MIEMBROS DE UNION ESPECIFICOS PARA NGF

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

CAMBRIDGE ANTIBODY TECHNOLOGY LIMITED y ELAN

PHARMA INTERNATIONAL LIMITED

DOMICILIO

CAMBRIDGESHIRE, REINO UNIDO y COUNTY WETSMEATH, IRLANDA

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438.019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 07-086596- -00000-0000

Fecha: 2007-08-23 16:45:09

Dep. 2020 NUECREACIONE

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 514

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

24/08/2007

SOLICITUD DE:

1

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

2

SOLICITANTE

(71)

Nombre: CAMBRIDGE ANTIBODY TECHNOLOGY LIMITED y ELAN PHARMA INTERNATIONAL LIMITED

sociedades constituidas y existentes bajo las leyes de Reino Unido y Irlanda respectivamente.

Dirección: Milstein Building, Granta Park, Cambridge, Cambridgeshire CB21 6GH, Reino Unido

Y

Moskland, Athlone, County Wetsmeath, Irlanda

Domicilio: Cambridge, Cambridgeshire, Reino Unido

Y

Athlone, County Wetsmeath, Irlanda

respectivamente.

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: EMILIO FERRERO

Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35

Teléfono: 347 36 11

Fax: 211 86 50

E-mail: clientes@cavelier.com

Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

438.019 T.P 31.929

4

INVENTOR (ES)

(72)

1. Ruth FRANKS

Milstein Building, Granta Park, Cambridge, Cambridgeshire CB21 6GH, Reino Unido

3. Albert George THOM

Milstein Building, Granta Park, Cambridge, Cambridgeshire CB21 6GH,

2. Andrew Grier BUCHANAN

Milstein Building, Granta Park, Cambridge, Cambridgeshire CB21 6GH, Reino Unido

4. Fraser Ewing WELSH

Milstein Building, Granta Park, Cambridge, Cambridgeshire CB21 6GH,

	Reino Unido 5. Philip Antony BLAND-WARD Milstein Building, Granta Park, Cambridge, Cambridgeshire CB21 6GH, Reino Unido 7. Carl Antony MATTEWS Milstein Building, Granta Park, Cambridge, Cambridgeshire CB21 6GH, Reino Unido 9. Jon HAWKINSON 800 Gateway Boulevard, South San Francisco, California 94080, Estados Unidos de América	Reino Unido 6. Matthew Alexander SLEEMAN Milstein Building, Granta Park, Cambridge Cambridgeshire CB1 6GH Reino Unido 8. Celia Patricia HART Milstein Building, Granta Park, Cambridge, Cambridgeshire CB21 6GH, Reino Unido		
5	PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/GB2006/000238</u> Fecha: <u>24 de enero de 2006</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2006/077441 A1</u> Fecha: <u>27 de julio de 2006</u>			
6	Título (54) <u>MIEMBROS DE UNION ESPECIFICOS PARA NGF</u>			
7	Clasificación Internacional (51) <u>C07K 016/022</u>			
8	Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>US</u>	(32) Fecha <u>24 de enero de 2005</u>	(31) Número de Solicitud <u>60/645,587</u>
9	Comprobante de pago No.: <u>07-64,945</u> Fecha: <u>13 de agosto de 2007</u>			

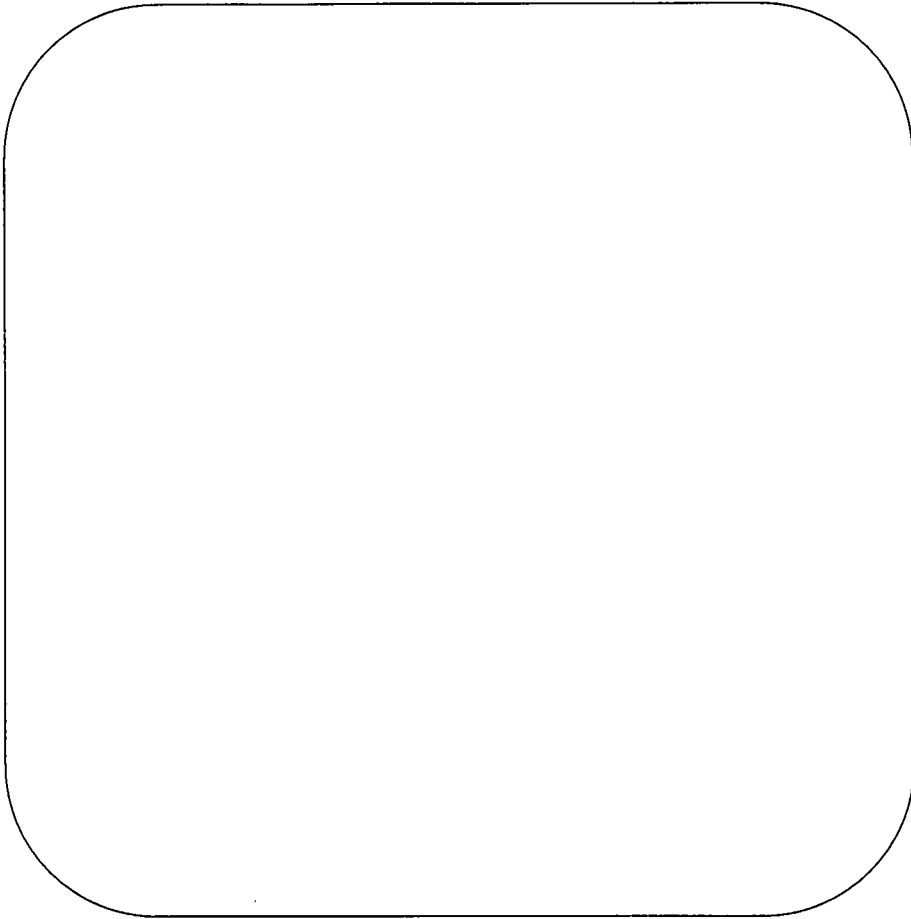
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 482.000.oo.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

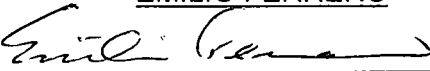
FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA : 
C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2006/077441 A1

Descripción:

Páginas 84 en el idioma original

Páginas 105 en español

Reivindicaciones: Número (s) 72

Figuras: Número (s) 12

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

3. ☒ Listado de secuencias

4. ☒ Extracto de publicación.

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
27 July 2006 (27.07.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/077441 A1

(51) International Patent Classification:
C07K 16/22 (2006.01) C07K 14/48 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/GB2006/000238

(22) International Filing Date: 24 January 2006 (24.01.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/645,587 24 January 2005 (24.01.2005) US

(71) Applicants (for all designated States except US): CAMBRIDGE ANTIBODY TECHNOLOGY LIMITED [GB/GB]; Milstein Building, Granta Park, Cambridge Cambridgeshire CB1 6GH (GB). ELAN PHARMA INTERNATIONAL LIMITED [IE/IE]; Monksland, Athlone, County Westmeath (IE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): FRANKS, Ruth [GB/GB]; Cambridge Antibody Technology Limited, Milstein Building, Granta Park, Cambridge Cambridgeshire CB1 6GH (GB). BUCHANAN, Andrew Grier [GB/GB]; Cambridge Antibody Technology Limited, Milstein Building, Granta Park, Cambridge Cambridgeshire CB1 6GH (GB). THOM, Albert George [GB/GB]; Cambridge Antibody Technology Limited, Milstein Building, Granta Park, Cambridgeshire Cambridgeshire CB1 6GH (GB). WELSH, Fraser Ewing [GB/GB]; Cambridge Antibody Technology Limited, Milstein Building, Granta Park, Cambridge Cambridgeshire CB1 6GH (GB). BLAND-WARD, Philip Antony [GB/GB]; Cambridge Antibody Technology Limited, Milstein Building, Granta Park, Cambridge Cambridgeshire CB1 6GH (GB). SLEEMAN, Matthew Alexander [GB/GB]; Cambridge Antibody Technology Limited, Milstein Building, Granta Park, Cambridgeshire Cambridgeshire CB1 6GH (GB). MATTHEWS, Carl Anthony [GB/GB]; Cambridge Antibody Technology

Limited, Milstein Building, Granta Park, Cambridge Cambridgeshire CB1 6GH (GB). HART, Celia Patricia [GB/GB]; Cambridge Antibody Technology Limited, Milstein Building, Granta Park, Cambridge Cambridgeshire CB1 6GH (GB). HAWKINSON, Jon [US/US]; Elan Pharmaceuticals, Inc., 800 Gateway Boulevard, South San Francisco, California CA 94080 (US).

(74) Agents: WALTON, Seán et al.; Mewburn Ellis LLP, York House, 23 Kingsway, London Greater London WC2B 6HP (GB).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, 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, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaration under Rule 4.17:

— of inventorship (Rule 4.17(iv))

Published:

— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: SPECIFIC BINDING MEMBERS FOR NGF

(57) Abstract: Specific binding members for Nerve Growth Factor (NGF), in particular anti-NGF antibody molecules, especially human antibody molecules, and especially those that neutralise NGF activity. Methods for using anti-NGF antibody molecules in diagnosis or treatment of NGF related disorders, including pain, asthma, chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary fibrosis, other diseases of airway inflammation, diabetic neuropathy, cardiac arrhythmias, HIV, arthritis, psoriasis and cancer.



WO 2006/077441 A1

SPECIFIC BINDING MEMBERS FOR NGF

INCORPORATION BY REFERENCE OF MATERIAL SUBMITTED ON A DISKETTE

A diskette copy of the Sequence Listing of Sequences 1 to 537 which is saved as sequence listing.txt and is 253 KB, and is submitted herewith and is incorporated by reference herein in its entirety for all purposes.

The present invention relates to specific binding members, in particular anti-NGF antibody molecules, especially human antibody molecules, and especially those that neutralise NGF (Nerve Growth Factor) activity. It further relates to methods for using anti-NGF antibody molecules in diagnosis or treatment of NGF related disorders, including pain, asthma, chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary fibrosis, other diseases of airway inflammation, diabetic neuropathy, cardiac arrhythmias, HIV, arthritis, psoriasis and cancer.

The present invention provides antibody molecules of particular value in binding and neutralising NGF, and thus of use in any of a variety of therapeutic treatments, as indicated by the experimentation contained herein and further by the supporting technical literature.

Nerve growth factor (β -NGF, commonly known as NGF) plays a well-known pivotal role in the development of the nervous system. In the adult, however, NGF plays a more restricted role, where it promotes the health and survival of a subset of central and peripheral neurons (Huang & Reichardt, 2001). NGF also contributes to the modulation of the functional characteristics of these neurons. As part of this latter process, NGF exerts tonic control over the sensitivity, or excitability, of nociceptors (Priestley et al., 2002; Bennett, 2001). These peripheral neurons sense and transmit to the central nervous system the various noxious stimuli that ultimately give rise to perceptions of pain (nociception). Thus, agents that reduce levels of NGF may possess utility as analgesic therapeutics.

The societal cost of inadequately treated pain further supports the potential utility of analgesics based on anti-NGF activity. That is, despite the existence and widespread use of numerous pain medications, a clear need exists for new analgesics. Pain is one of the most common symptoms for which medical assistance is sought and is the primary complaint of half of all patients visiting a physician. The high cost of pain to society is well documented. In the U.S., for example, chronic pain afflicts some 34 million Americans. Pain results in 50 million workdays lost each year. Direct medical costs attributed to back pain, arthritic pain, and migraine amount to \$40 billion annually alone. The total prescription pain medication market is approximately \$15 billion per year (Plevry & Plevry).

As these statistics imply, a substantial percentage of pain sufferers fail to receive adequate pain relief. As a consequence, a large medical need remains for safe and effective analgesics with novel mechanisms of action (Plevry & Plevry).

Therapeutic agents that reduce the tissue levels or inhibit the effects of secreted NGF have the potential to be just such novel analgesics. Subcutaneous injections of NGF itself produce pain in humans and animals. Thus, injected NGF causes a rapid thermal hyperalgesia, followed by delayed thermal hyperalgesia and mechanical allodynia (Petty et al., 1994; McArthur et al., 2000). Endogenously secreted NGF is similarly pro-nociceptive. Tissue-injury-induced release of NGF and its subsequent action in the periphery plays a major role in the induction of thermal hyperalgesia through the process of 'peripheral sensitization' (Mendell & Arvanian, 2002).

Tissue injury promotes the release of pro-nociceptive and pro-inflammatory cytokines, which, in turn, induce the release of NGF from keratinocytes and fibroblasts. This released NGF acts directly on nociceptors to induce painful or nociceptive states within minutes of the noxious insult. This NGF also acts indirectly to induce and maintain nociceptive/pain states. It triggers mast cell

degranulation, releasing pro-nociceptive agents such as histamine and serotonin and, importantly, more NGF, and can also stimulate sympathetic nerve terminals to release pro-nociceptive neurotransmitters, such as noradrenaline (Ma & Woolf, 1997).

5

Tissue levels of NGF are elevated in CFA- and carrageenan-injected animals (Ma & Woolf, 1997; Amann & Schuligoi, 2000). Moreover, increased levels of NGF have been documented in patients suffering from rheumatoid arthritis (Aloe & Taveri, 1997) or cystitis (Lowe et al., 1997). In rodents, peripheral nerve injury increases the expression of NGF mRNA in macrophages, fibroblasts, and Schwann cells (Heumann et al., 1987). Over-expression of NGF in transgenic mice results in enhanced neuropathic pain behavior following nerve injury above that of wild-type mice (Ramer et al., 1998). Over hours and 15 days, elevated NGF levels play a role in promoting 'central sensitization' - the enhancement of neurotransmission at synapses in the nociceptive pathways of the spinal cord. Central sensitization results in persistent and chronic hyperalgesia and allodynia. This process is thought to involve internalization of complexes of NGF and 20 its high affinity receptor, trkA (tyrosine receptor kinase A). Retrograde transport of these complexes to nociceptor cell bodies in the dorsal root ganglia (DRG) potentiates secretion of nociceptive neuropeptides (e.g., substance P, CGRP), PKC activation, and NMDA receptor activation in the dorsal horn of the spinal cord (Sah et al., 25 2003) - all processes that promote the sensitization of the nociceptive pathways. NGF also plays a role in the up-regulation and re-distribution of voltage-dependent and ligand-gated ion channels, including sodium channel subtypes and the capsaicin receptor, VR1 (Mamet et al., 1999; Fjell et al., 1999; Priestley et al., 2002). The 30 altered activities and/or expression of transmitters, receptors, and ion channels underlie the increased sensitivity and excitability of nociceptors associated with neuropathic pain states.

NGF can also promote the sprouting of sympathetic neurons and the 35 formation of aberrant innervation of nociceptive neurons. This

C

innervation is thought to contribute to the induction and maintenance of chronic nociceptive/pain states, such as sympathetically maintained pain, or complex regional pain syndrome (Ramer et al., 1999).

5 NGF-induced nociception/pain is mediated by the high affinity NGF receptor, trkA (tyrosine receptor kinase A) (Sah, et al., 2003). About 40 - 45% of nociceptor cell bodies in DRGs express trkA. These are the cell bodies of the small diameter fibers, or C-fibers, that also express the secreted pro-nociceptive peptides, substance P and
10 CGRP. These fibers terminate in laminae I and II of the dorsal horn, where they transfer to the central nervous system the noxious stimuli sensed by peripheral nociceptors. Mutations or deletions in the trkA gene produce a phenotype characterized by loss of pain sensation both in humans (Indo, 2002) and in trkA knock-out mice (de Castro et al.,
15 1998). Significantly, the expression of trkA is up-regulated in animals subjected to models of arthritic (Pozza et al., 2000) or cystitic pain (Qiao & Vizzard, 2002), or the inflammatory pain induced by injection of complete Freund's adjuvant (CFA) or carrageenan into the paw (Cho et al., 1996).

20 NGF also binds to the p75 neurotrophin receptor. The role of the p75 receptor is dependent on its cellular environment and the presence of other receptors with which it is believed to play an accessory or co-receptor function. Interaction between the trkA and p75 receptors
25 results in the formation of high affinity binding sites for NGF. The importance of such receptor interactions in NGF-mediated pain signalling is not clear, but recent studies have implicated the p75 receptor in cellular processes that may be relevant (Zhang & Nicol, 2004). However, whilst p75 receptor knockout mice display elevated
30 thresholds to noxious stimuli, they remain responsive to the hyperalgesic effects of NGF, suggesting that trkA receptors alone are sufficient to mediate these effects (Bergmann et al., 1998).

The evidence cited above indicates that NGF-mediated processes are
35 responsible for the induction of acute pain, short-term pain,

persistent nociceptive pain, and persistent or chronic neuropathic pain. Thus, anti-NGF agents are indicated as having utility as effective analgesics for treating sufferers of any or all of these various pain states.

5

One such anti-NGF agent is trkA-Fc, which acts as a decoy or scavenger to bind up, and thereby inactivate, endogenous NGF. TrkA-Fc is a fusion protein consisting of the NGF binding region of trkA linked to a constant domain fragment (Fc) of an IgG antibody. TrkA-Fc produces
10 hypoalgesia in naïve animals, decreases nociceptor responses, and decreases sprouting of unmyelinated pain-sensing neurons (Bennett et al., 1998).

Antisera raised against NGF can also reduce NGF levels when injected
15 locally or systemically. Both anti-NGF antisera and trkA-Fc attenuate carrageenan- or CFA-induced inflammatory paw pain (Koltzenberg et al., 1999) and inflamed bladder responses in rats (Jaggar et al., 1999). Anti-NGF antiserum blocks heat and cold hyperalgesia, reverses established thermal hyperalgesia, and prevents collateral sprouting in
20 the chronic constriction injury (CCI) model of neuropathic pain (Woolf, 1996; Ro et al., 1999). Small molecule inhibitors of the trkA-NGF interaction have also been reported. In rats, the NGF-trkA inhibitor ALE-0540 reduces hyperalgesia in a thermally-induced inflammatory pain model and in the formalin test of acute and
25 persistent pain (Owolabi et al., 1999). ALE-0540 also reduces mechanical allodynia in the sciatic nerve injury model of neuropathic pain (Owolabi et al., 1999).

Therapeutic antibodies in general hold out the promise of a degree of
30 target selectivity within a family of closely related receptors, receptor ligands, channels, or enzymes that is rarely attainable with small molecule drugs. NGF-mediated pain is particularly well suited to safe and effective treatment with antibodies because NGF levels increase in the periphery in response to noxious stimuli and
35 antibodies have low blood-brain barrier permeability. Whilst

C

9

polyclonal antibodies have been shown to be effective in animal models of pain, anti-NGF monoclonal antibodies are more likely to be successfully developed as human therapeutics due to the advantages in manufacturing and characterizing a consistent, well-defined, chemical, 5 entity. The anti-nociceptive effects of mouse anti-NGF monoclonal antibodies (Sammons et al., 2000) have been reported, but the amino acid sequences of these antibodies were not provided.

Recent evidence suggests that NGF promotes other pathologies in 10 addition to pain. Thus, anti-NGF antibodies may also possess utility for treating other NGF-mediated diseases, including but not limited to asthma, chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary fibrosis, other diseases of airway inflammation (Hoyle, 2003; Lommatzch et al., 2003), diabetic neuropathy (Yasuda et al., 2003), cardiac arrhythmias 15 (WO04/032852), HIV (Garaci et al., 2003), arthritis, psoriasis and cancer (Nakagawara, 2001).

WO02/096458 relates to anti-NGF antibodies, in particular mouse monoclonal antibody 911, and use of such antibodies in treatment of 20 various NGF-related disorders, including pain, asthma, arthritis and psoriasis. It states that the antibody 911 had no adverse effect on the immune system in an experimental mouse model of allergy. These antibodies were also described by Hongo et al., 2000.

25 WO04/032870 describes the pain-reducing effect of the mouse monoclonal NGF antibody mab 911 and humanized NGF antibody E3 in experimental models of post-operative pain. E3 differs from human heavy chain gamma2a constant region by 2 amino acids.

30 WO04/032852 describes methods for preventing sudden cardiac death and for treatment of cardiac arrhythmias using NGF antagonists.

WO 01/78698 describes the use of polyclonal antiserum to NGF to treat chronic visceral pain.

The present invention provides specific binding members for NGF, preferably human NGF. Thus, a specific binding member of the invention may bind human NGF or non-human NGF (e.g. non-human primate NGF and/or rat NGF and/or mouse NGF).

5

Specific binding members of the invention may be antibodies to human NGF, especially human antibodies, which may be cross-reactive with non-human NGF, including non-human primate NGF and/or mouse NGF and/or rat NGF.

10

A specific binding member in accordance with the present invention preferably neutralises NGF. Neutralisation means reduction or inhibition of biological activity of NGF, e.g. reduction or inhibition of NGF binding to one or more of its receptors (preferably TrkA). The reduction in biological activity may be partial or total. The degree to which an antibody neutralises NGF is referred to as its neutralising potency. Potency may be determined or measured using one or more assays known to the skilled person and/or as described or referred to herein, for example:

- 20 - "FLIPR" calcium mobilisation assay (see Example 2 herein)
 - PC12 survival assay (see Example 5 herein)
 - TF-1 proliferation assay (see Example 6 herein)
 - Receptor binding inhibition assay (see Example 9 herein).

Assays and potencies are described in more detail elsewhere herein.

25

Specific binding members of the present invention may be optimised for neutralising potency. Generally potency optimisation involves mutating the sequence of a selected specific binding member (normally the variable domain sequence of an antibody) to generate a library of specific binding members, which are then assayed for potency and the more potent specific binding members are selected. Thus selected "potency-optimised" specific binding members tend to have a higher potency than the specific binding member from which the library was generated. Nevertheless, high potency specific binding members may also be obtained without optimisation, for example a high potency

0

specific binding member may be obtained directly from an initial screen e.g. a biochemical neutralisation assay. The present invention provides both potency-optimised and non-optimised specific binding members, as well as methods for potency optimisation from a selected
5 specific binding member. The present invention thus allows the skilled person to generate specific binding members having high potency.

A specific binding member in accordance with the present invention
10 preferably exhibits antihyperalgesic and/or antiallodynic activity, e.g. inhibits carrageenan-induced thermal hyperalgesia.

In some embodiments, a specific binding member of the invention comprises an antibody molecule. In other embodiments, a specific
15 binding member of the invention comprises an antigen-binding site within a non-antibody molecule, e.g. a set of CDRs in a non-antibody protein scaffold, as discussed further below.

In various aspects and embodiments of the invention there is provided
20 the subject-matter of the claims included below.

Preferred embodiments within the present invention are antibody molecules, whether whole antibody (e.g. IgG, such as IgG4) or antibody fragments (e.g. scFv, Fab, dAb). Preferably, an antibody molecule of
25 the invention is a human antibody molecule. Antibody molecules comprising antibody antigen-binding sites are provided, as are antibody VH and VL domains. Within VH and VL domains are provided complementarity determining regions, ("CDRs"), and framework regions, ("FRs"), to form VH or VL domains as the case may be. An antibody
30 antigen-binding site may consist of an antibody VH domain and/or a VL domain. All VH and VL sequences, CDR sequences, sets of CDRs and sets of HCDRs and sets of LCDRs disclosed herein represent aspects and embodiments of the invention. A "set of CDRs" comprises CDR1, CDR2 and CDR3. Thus, a set of HCDRs means HCDR1, HCDR2 and HCDR3, and a

set of LCDRs means LCDR1, LCDR2 and LCDR3. Unless otherwise stated, a "set of CDRs" includes HCDRs and LCDRs.

Examples of antibody VH and VL domains and CDRs according to the present invention are as listed in the appended sequence listing.

A number of antibody lineages are disclosed herein, defined with reference to sequences, e.g. a set of CDR sequences, optionally with one or more, e.g. one or two, or two substitutions. The preferred parent lineage is the 1021E5 lineage. The 1021E5 lineage includes the preferred antibody molecule 1133C11 and other antibody molecules of the "1133C11 lineage", including 1252A5. Also within the 1021E5 parent lineage are antibody molecules 1165D4, 1230H7 and 1152H5. The present inventors have identified the 1021E5, 1083H4 and especially the 1133C11 lineages as providing human antibody antigen-binding sites against NGF that are of particular value.

The 1133C11 lineage is defined with reference to a set of six CDR sequences of 1133C11 as follows: HCDR1 SEQ ID NO: 193, HCDR2 SEQ ID NO: 194, HCDR3 SEQ ID NO: 195, LCDR1 SEQ ID NO: 198, LCDR2 SEQ ID NO: 199, and LCDR3 SEQ ID NO: 200. The set of CDRs wherein the HCDR1 has the amino acid sequence of SEQ ID NO: 193, the HCDR2 has the amino acid sequence of SEQ ID NO: 194, the HCDR3 has the amino acid sequence of SEQ ID NO: 195, the LCDR1 has the amino acid sequence of SEQ ID NO: 198, the LCDR2 has the amino acid sequence of SEQ ID NO: 199, and the LCDR3 has the amino acid sequence of SEQ ID NO: 200, are herein referred to as the "1133C11 set of CDRs". The HCDR1, HCDR2 and HCDR3 within the 1133C11 set of CDRs are referred to as the "1133C11 set of HCDRs" and the LCDR1, LCDR2 and LCDR3 within the 1133C11 set of CDRs are referred to as the "1133C11 set of LCDRs". A set of CDRs with the 1133C11 set of CDRs, 1133C11 set of HCDRs or 1133C11 LCDRs, or one or two substitutions therein, is said to be of the 1133C11 lineage.

Other preferred lineages and sets of CDRs are defined with reference to the analogous CDRs as set out anywhere herein, including as

preferred embodiments the sets of CDRs disclosed in Table 2a (with SEQ ID NOS as set out in Table 2b). Table 2a and Table 2b show sets of CDRs (HCDRs and LCDRs) from optimised clones derived from clone 1021E5, illustrating how the CDR sequences of the optimised clones 5 differ from those of 1021E5. A set of CDRs from Table 2a/2b includes a set of HCDRs and/or a set of LCDRs from any clone illustrated in the Table, optionally including 1021E5 itself.

Sets of CDRs of these are provided, as indicated, as are sets of CDRs 10 with the disclosed sequences containing one or two amino acid substitutions.

The present invention also provides specific binding members and antibody molecules comprising the defined sets of CDRs, set of HCDRs 15 or set of LCDRs, as disclosed herein, and sets of CDRs of with one or two substitutions within the disclosed set of CDRs. The relevant set of CDRs is provided within an antibody framework or other protein scaffold, e.g. fibronectin or cytochrome B (Koide et al., 1998; Nygren et al., 1997), as discussed below. Preferably antibody framework 20 regions are employed. For example, one or more CDRs or a set of CDRs of an antibody may be grafted into a framework (e.g. human framework) to provide an antibody molecule or different antibody molecules. For example, an antibody molecule may comprise CDRs of an antibody of the 1021E5 lineage and framework regions of human germline gene segment 25 sequences. An antibody of a lineage may be provided with a set of CDRs within a framework which may be subject to "germlining", where one or more residues within the framework are changed to match the residues at the equivalent position in the most similar human germline framework (e.g. DP10 from the VH1 family) or a framework of the λ 1 30 family e.g. DPL5. Thus, antibody framework regions are preferably germline and/or human.

The invention provides an isolated human antibody specific for NGF, having a VH domain comprising a set of HCDRs in a human germline 35 framework comprising DP10. Normally the specific binding member also

has a VL domain comprising a set of LCDRs, preferably in a human germline framework comprising a V λ 1, e.g. DPL5. Preferably, the CDRs are a set of CDRs disclosed herein.

5 By "substantially as set out" it is meant that the relevant CDR or VH or VL domain of the invention will be either identical or highly similar to the specified regions of which the sequence is set out herein. By "highly similar" it is contemplated that from 1 to 5, preferably from 1 to 4 such as 1 to 3 or 1 or 2, or 3 or 4, amino acid
10 substitutions may be made in the CDR and/or VH or VL domain.

In one aspect, the present invention provides a specific binding member for NGF, comprising an antibody antigen-binding site which is composed of a human antibody VH domain and a human antibody VL domain
15 and which comprises a set of CDRs, wherein the VH domain comprises HCDR1, HCDR2 and HCDR3 and the VL domain comprises LCDR1, LCDR2 and LCDR3, wherein the HCDR1 has the amino acid sequence of SEQ ID NO: 193, the HCDR2 has the amino acid sequence of SEQ ID NO: 194, the HCDR3 has the amino acid sequence of SEQ ID NO: 195, the LCDR1 has the
20 amino acid sequence of SEQ ID NO: 198, the LCDR2 has the amino acid sequence of SEQ ID NO: 199, and the LCDR3 has the amino acid sequence of SEQ ID NO: 200; or wherein the set of CDRs contains one or two amino acid substitutions compared with this set of CDRs.

25 Thus, the invention provides a specific binding member for NGF, comprising an antibody antigen-binding site which is composed of a human antibody VH domain and a human antibody VL domain and which comprises a set of CDRs, wherein the set of CDRs is the 1133C11 set of CDRs or other set of CDRs disclosed herein, or a set of CDRs
30 containing one or two substitutions compared with the 1133C11 set of CDRs or other set of CDRs disclosed herein.

0

In preferred embodiments, the one or two substitutions are at one or two of the following residues within the CDRs of the VH and/or VL domains, using the standard numbering of Kabat (1991).

5 31, 34 in HCDR1

51, 55, 56, 57, 58, 65 in HCDR2

96 in HCDR3

10

26, 27, 27A, 27B, 28, 29, 30 in LCDR1

56 in LCDR2

15 90, 94 in LCDR3.

In preferred embodiments one or two substitutions are made at one or two of the following residues within the 1133C11 set of CDRs in accordance with the identified groups of possible substitute residues:

20

<u>Position of</u>	<u>Substitute Residue</u>
<u>substitution</u>	<u>selected from the group</u>
	<u>consisting of</u>

25 31 in HCDR1:	A
34 in HCDR1:	V

51 in HCDR2:	V
55 in HCDR2:	N
30 56 in HCDR2:	A
57 in HCDR2:	V
58 in HCDR2:	S
65 in HCDR2:	D

35 96 in HCDR3:	N
-----------------	---

26 in LCDR1:	T
26 in LCDR1:	G
27 in LCDR1:	N
5 27 in LCDR1:	R
27A in LCDR1:	T
27A in LCDR1:	P
27B in LCDR1:	D
28 in LCDR1:	T
10 29 in LCDR1:	E
30 in LCDR1:	D
56 in LCDR2:	T
15 90 in LCDR3:	A
94 in LCDR3:	G.

Residue 29E within LCDR1 is a particularly preferred embodiment.

20 Preferred embodiments have the 1133C11 or 1252A5, 1152H5, 1165D4, 1230H7 or 1021E5 set of CDRs.

In one embodiment an isolated specific binding member comprises a set of CDRs which contains the 1133C11 set of CDRs with the amino acid
25 sequence FNSALIS (SEQ ID NO: 532) or the amino acid sequence MISSLQP (SEQ ID NO: 533), substituted for the amino acid sequence LNPSLTA (SEQ ID NO: 531) within HCDR3.

Any set of HCDRs of the lineages disclosed herein can be provided in a
30 VH domain that is used as a specific binding member alone or in combination with a VL domain. A VH domain may be provided with a set of HCDRs of a 1133C11, 1021E5 or other lineage antibody, e.g. a set of HCDRs as illustrated in Table 2a/2b, and if such a VH domain is paired with a VL domain, then the VL domain may be provided with a set of
35 LCDRs of a 1133C11, 1021E5 or other lineage antibody, e.g. a set of

LCDRs as illustrated in Table 2a/2b. A pairing of a set of HCDRs and a set of LCDRs may be as shown in Table 2a/2b, providing an antibody antigen-binding site comprising a set of CDRs as shown in Table 2a/2b.

5 The VH and VL domain frameworks comprise framework regions, one or more of which may be a germlined framework region, normally human germline. The VH domain framework is preferably human heavy chain germ-line framework and the VL domain framework is preferably human light chain germ-line framework. Framework regions of the heavy chain
10 domain may be selected from the VH-1 family, and a preferred VH-1 framework is a DP-10 framework. Framework regions of the light chain may be selected from the λ 1 family, and a preferred framework is DPL5.

One or more CDRs may be taken from the 1252A5 VH or VL domain and
15 incorporated into a suitable framework. This is discussed further herein. 1252A5 HCDRs 1, 2 and 3 are shown in SEQ ID NO: 393, 394, 395 respectively. 1252A5 LCDRs 1, 2 and 3 are shown in SEQ ID NO: 398, 399, 400, respectively.

20 All this applies the same for other CDRs and sets of CDRs as disclosed herein, especially for 1152H5, 1165D4 and 1230H7.

Embodiments of the present invention employ the antibody VH and/or VL domain of an antibody molecule of the 1021E5 lineage, e.g. the
25 antibody molecule 1021E5. A specific binding member comprising an antibody antigen-binding site comprising such a VH and/or VL domain is also provided by the present invention.

Preferred embodiments are as follows:

30

A VH domain, VL domain, set of HCDRs, set of LCDRs, or set of CDRs of:
1126F1 (VH SEQ ID NO: 102; VL SEQ ID NO: 107), 1126G5 (VH SEQ ID NO:
112; VL SEQ ID NO: 117), 1126H5 (VH SEQ ID NO: 122; VL SEQ ID NO:
127), 1127D9 (VH SEQ ID NO: 132; VL SEQ ID NO: 137), 1127F9 (VH SEQ ID

NO: 142; VL SEQ ID NO: 147), 1131D7 (VH SEQ ID NO: 152; VL SEQ ID NO: 157), 1131H2 (VH SEQ ID NO: 162; VL SEQ ID NO: 167), 1132A9 (VH SEQ ID NO: 172; VL SEQ ID NO: 177), 1132H9 (VH SEQ ID NO: 182; VL SEQ ID NO: 187), 1133C11 (VH SEQ ID NO: 192; VL SEQ ID NO: 197), 1134D9 (VH SEQ ID NO: 202; VL SEQ ID NO: 207), 1145D1 (VH SEQ ID NO: 212; VL SEQ ID NO: 217), 1146D7 (VH SEQ ID NO: 222; VL SEQ ID NO: 227), 1147D2 (VH SEQ ID NO: 232; VL SEQ ID NO: 237), 1147G9 (VH SEQ ID NO: 242; VL SEQ ID NO: 247), 1150F1 (VH SEQ ID NO: 252; VL SEQ ID NO: 257), 1152H5 (VH SEQ ID NO: 262; VL SEQ ID NO: 267), 1155H1 (VH SEQ ID NO: 272; VL SEQ ID NO: 277), 1158A1 (VH SEQ ID NO: 282; VL SEQ ID NO: 287), 1160E3 (VH SEQ ID NO: 292; VL SEQ ID NO: 297), 1165D4 (VH SEQ ID NO: 302; VL SEQ ID NO: 307), 1175H8 (VH SEQ ID NO: 312; VL SEQ ID NO: 317), 1211G10 (VH SEQ ID NO: 322; VL SEQ ID NO: 327), 1214A1 (VH SEQ ID NO: 332; VL SEQ ID NO: 337), 1214D10 (VH SEQ ID NO: 342; VL SEQ ID NO: 347), 1218H5 (VH SEQ ID NO: 352; VL SEQ ID NO: 357), and 1230H7 (VH SEQ ID NO: 362; VL SEQ ID NO: 367).

Still further preferred are a VH domain, VL domain, set of HCDRs, set of LCDRs, or set of CDRs of 1083H4 (VH SEQ ID NO: 22; VL SEQ ID NO: 27), 1227H8 (VH SEQ ID NO: 372; VL SEQ ID NO: 377) and 1230D8 (VH SEQ ID NO: 382; VL SEQ ID NO: 387).

In a highly preferred embodiment, a VH domain is provided with the amino acid sequence of SEQ ID NO: 192, this being termed "1133C11 VH domain". In a further highly preferred embodiment, a VL domain is provided with the amino acid sequence of SEQ ID NO: 197, this being termed "1133C11 VL domain". A highly preferred antibody antigen-binding site provided in accordance with the present invention is composed of the 1133C11 VH domain, SEQ ID NO: 192, and the 1133C11 VL domain, SEQ ID NO: 197. This antibody antigen-binding site may be provided within any desired antibody molecule format, e.g. scFv, Fab, IgG, IgG4 etc., as is discussed further elsewhere herein.

In a further highly preferred embodiment, a VH domain is provided with the amino acid sequence of SEQ ID NO: 392, this being termed "1252A5

VH domain". In a further highly preferred embodiment, a VL domain is provided with the amino acid sequence of SEQ ID NO: 397, this being termed "1252A5 VL domain". A highly preferred antibody antigen-binding site provided in accordance with the present invention is
5 composed of the 1252A5 VH domain, SEQ ID NO: 392, and the 1252A5 VL domain, SEQ ID NO: 397. This antibody antigen-binding site may be provided within any desired antibody molecule format, e.g. scFv, Fab, IgG, IgG4 etc., as is discussed further elsewhere herein.

10 In a further highly preferred embodiment, the present invention provides an IgG4 antibody molecule comprising the 1252A5 VH domain, SEQ ID NO: 392, and the 1252A5 VL domain, SEQ ID NO: 397. This is termed herein "1252A5 IgG4".

15 Other IgG or other antibody molecules comprising the 1252A5 VH domain, SEQ ID NO: 392, and/or the 1252A5 VL domain, SEQ ID NO: 397, are provided by the present invention, as are other antibody molecules comprising the 1252A5 set of HCDRs (SEQ ID NOS: 393, 394 and 395) within an antibody VH domain, and/or the 1252A5 set of LCDRs (SEQ ID
20 NOS: 398, 399 and 400) within an antibody VL domain.

As noted, the present invention provides a specific binding member which binds human NGF and which comprises the 1252A5 VH domain (SEQ ID NO: 392) and/or the 1252A5 VL domain (SEQ ID NO: 397). Properties of
25 such a specific binding member are disclosed herein.

Generally, a VH domain is paired with a VL domain to provide an antibody antigen-binding site, although as discussed further below a VH domain alone may be used to bind antigen. In one preferred
30 embodiment, the 1252A5 VH domain (SEQ ID NO: 392) is paired with the 1252A5 VL domain (SEQ ID NO: 397), so that an antibody antigen-binding site is formed comprising both the 1252A5 VH and VL domains. Analogous embodiments are provided for the other VH and VL domains disclosed herein. In other embodiments, the 1252A5 VH is paired with
35 a VL domain other than the 1252A5 VL. Light-chain promiscuity is well

established in the art. Again, analogous embodiments are provided by the invention for the other VH and VL domains disclosed herein.

Variants of the VH and VL domains and CDRs of the present invention, including those for which amino acid sequences are set out herein, and which can be employed in specific binding members for NGF can be obtained by means of methods of sequence alteration or mutation and screening. Such methods are also provided by the present invention.

10 In accordance with further aspects of the present invention there is provided a specific binding member which competes for binding to antigen with any specific binding member which both binds the antigen and comprises a specific binding member, VH and/or VL domain disclosed herein, or HCDR3 disclosed herein, or variant of any of these.

15 Competition between binding members may be assayed easily in vitro, for example using ELISA and/or by tagging a specific reporter molecule to one binding member which can be detected in the presence of one or more other untagged binding members, to enable identification of specific binding members which bind the same epitope or an overlapping

20 epitope.

Thus, a further aspect of the present invention provides a specific binding member comprising a human antibody antigen-binding site that competes with an antibody molecule, for example especially 1252A5 or

25 other preferred scFv and/or IgG4, for binding to NGF. In further aspects the present invention provides a specific binding member comprising a human antibody antigen-binding site which competes with an antibody antigen-binding site for binding to NGF, wherein the antibody antigen-binding site is composed of a VH domain and a VL

30 domain, and wherein the VH and VL domains comprise a set of CDRs of the 1133C11, 1021E5, 1252A5 or other lineage, disclosed herein.

Various methods are available in the art for obtaining antibodies against NGF and which may compete with a 1252A5 or other antibody

35 molecule, an antibody molecule with a 1252A5 or other set of CDRs, or

an antibody molecule with a set of CDRs of 1252A5 or other lineage, for binding to NGF.

In a further aspect, the present invention provides a method of obtaining one or more specific binding members able to bind the antigen, the method including bringing into contact a library of specific binding members according to the invention and said antigen, and selecting one or more specific binding members of the library able to bind said antigen.

10

The library may be displayed on particles or molecular complexes, e.g. replicable genetic packages such as yeast, bacterial or bacteriophage (e.g. T7) particles, or covalent, ribosomal or other *in vitro* display systems, each particle or molecular complex containing nucleic acid encoding the antibody VH variable domain displayed on it, and optionally also a displayed VL domain if present.

Following selection of specific binding members able to bind the antigen and displayed on bacteriophage or other library particles or molecular complexes, nucleic acid may be taken from a bacteriophage or other particle or molecular complex displaying a said selected specific binding member. Such nucleic acid may be used in subsequent production of a specific binding member or an antibody VH or VL variable domain by expression from nucleic acid with the sequence of nucleic acid taken from a bacteriophage or other particle or molecular complex displaying a said selected specific binding member.

An antibody VH variable domain with the amino acid sequence of an antibody VH variable domain of a said selected specific binding member may be provided in isolated form, as may a specific binding member comprising such a VH domain.

Ability to bind NGF may be further tested, also ability to compete with e.g. 1252A5 (e.g. in scFv format and/or IgG format, e.g. IgG4)

for binding to NGF. Ability to neutralise NGF may be tested, as discussed further below.

A specific binding member according to the present invention may bind 5 NGF with the affinity of a 1252A5 or other antibody molecule, e.g. scFv, or preferably 1252A5 or other IgG4, or with an affinity that is better.

A specific binding member according to the present invention may 10 neutralise NGF with the potency of a 1252A5 or other antibody molecule, e.g. scFv, or preferably 1252A5 or other IgG4, or with a potency that is better.

Binding affinity and neutralisation potency of different specific 15 binding members can be compared under appropriate conditions.

The antibodies of the present invention have a number of advantages over existing commercially available anti-NGF antibodies. For example, the present invention provides human or germlined antibodies, 20 which are expected to display a lower degree of immunogenicity when chronically or repeatedly administered to humans for therapeutic or diagnostic use. Further, the present invention provides antibodies that are more potent neutralisers of NGF and therefore a desired therapeutic or diagnostic effect may be achieved using less antibody 25 material. In addition, in one embodiment of the invention, the potency for inhibition of the NGF/TrKA receptor interaction is greater than that observed for inhibition of the NGF/p75 receptor interaction. This may confer advantages over other apparently non-selective NGF antagonist treatments in this regard, either in the magnitude or 30 nature of the therapeutic effect achieved, or in reducing undesirable side effects.

The invention also provides heterogeneous preparations comprising anti-NGF antibody molecules. For example, such preparations may be 35 mixtures of antibodies with full-length heavy chains and heavy chains

lacking the C-terminal lysine, with various degrees of glycosylation and/or with derivatized amino acids, such as cyclization of an N-terminal glutamic acid to form a pyroglutamic acid residue.

5 In further aspects, the invention provides an isolated nucleic acid which comprises a sequence encoding a specific binding member, VH domain and/or VL domains according to the present invention, and methods of preparing a specific binding member, a VH domain and/or a VL domain of the invention, which comprise expressing said nucleic
10 acid under conditions to bring about production of said specific binding member, VH domain and/or VL domain, and recovering it.

A further aspect of the present invention provides nucleic acid, generally isolated, encoding an antibody VH variable domain and/or VL
15 variable domain disclosed herein.

Another aspect of the present invention provides nucleic acid, generally isolated, encoding a VH CDR or VL CDR sequence disclosed herein, especially a VH CDR selected from: 1133C11 (VH CDR1 SEQ ID
20 NO: 193, VH CDR2 SEQ ID NO: 194, and VH CDR3 SEQ ID NO: 195), 1152H5 (VH CDR1 SEQ ID NO: 263, VH CDR2 SEQ ID NO: 264, and VH CDR3 SEQ ID NO: 265), and 1252A5 (VH CDR1 SEQ ID NO: 393, VH CDR2 SEQ ID NO: 394, and VH CDR3 SEQ ID NO: 395), or a VL CDR selected from: 1133C11 (VL CDR1 SEQ ID NO: 198, VL CDR2 SEQ ID NO: 199, and VL CDR3
25 SEQ ID NO: 200), 1152H5 (VL CDR1 SEQ ID NO: 268, VL CDR2 SEQ ID NO: 269, and VL CDR3 SEQ ID NO: 270), and 1252A5 (VL CDR1 SEQ ID NO: 398, VL CDR2 SEQ ID NO: 399, and VL CDR3 SEQ ID NO: 400), most preferably 1252A5 VH CDR3 (SEQ ID NO: 395). Nucleic acid encoding the 1252A5 set of CDRs, nucleic acid encoding the 1252A5 set of HCDRs and nucleic
30 acid encoding the 1252A5 set of LCDRs are also provided by the present invention, as are nucleic acids encoding individual CDRs, HCDRs, LCDRs and sets of CDRs, HCDRs, LCDRs of the 1252A5, 1133C11 or 1021E5 lineage.

A further aspect provides a host cell transformed with nucleic acid of the invention.

A yet further aspect provides a method of production of an antibody VH variable domain, the method including causing expression from encoding nucleic acid. Such a method may comprise culturing host cells under conditions for production of said antibody VH variable domain.

Analogous methods for production of VL variable domains and specific binding members comprising a VH and/or VL domain are provided as further aspects of the present invention.

A method of production may comprise a step of isolation and/or purification of the product. A method of production may comprise formulating the product into a composition including at least one additional component, such as a pharmaceutically acceptable excipient.

Further aspects of the present invention provide for compositions containing specific binding members of the invention, and their use in methods of inhibiting or neutralising NGF, including methods of treatment of the human or animal body by therapy.

Specific binding members according to the invention may be used in a method of treatment or diagnosis of the human or animal body, such as a method of treatment (which may include prophylactic treatment) of a disease or disorder in a human patient which comprises administering to said patient an effective amount of a specific binding member of the invention. Conditions treatable in accordance with the present invention include any in which NGF plays a role, especially pain, asthma, chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary fibrosis, other diseases of airway inflammation, diabetic neuropathy, HIV, cardiac arrhythmias, arthritis, psoriasis and cancer.

These and other aspects of the invention are described in further detail below.

TERMINOLOGY

It is convenient to point out here that "and/or" where used herein is to be taken as specific disclosure of each of the two specified features or components with or without the other. For example "A and/or B" is to be taken as specific disclosure of each of (i) A, (ii) B and (iii) A and B, just as if each is set out individually herein.

10 NGF

NGF (also known as beta-NGF) is nerve growth factor. In the context of the present invention, NGF is normally human NGF, although it may be non-human NGF (e.g. non-human primate NGF and/or rat NGF and/or mouse NGF). NGF is also referred to in places as "the antigen".

15

NGF used in an assay described herein is normally human, rat or mouse NGF, but NGF from another non-human animal could be used, e.g. non-human primate NGF.

20 Pain

This describes, as is well known in the art, sensation of pain, and may encompass one or more, or all, of the following:

- hyperalgesia (exaggerated pain response to a normally painful stimulus);
- 25 - allodynia (sensation of pain caused by a stimulus that is not normally painful);
- spontaneous sensation of pain caused by any mechanism in the absence of any apparent external influence;
- pain evoked by physical stimuli, such as heat, warmth, cold, 30 pressure, vibration, static or dynamic touch, or body posture and movement;
- somatic and visceral pain caused by any mechanism, for example, trauma, infection, inflammation, metabolic disease, stroke or neurological disease.

Pain may for example be acute pain, short-term pain, persistent nociceptive pain, or persistent or chronic neuropathic pain.

Specific binding member

5 This describes a member of a pair of molecules that have binding specificity for one another. The members of a specific binding pair may be naturally derived or wholly or partially synthetically produced. One member of the pair of molecules has an area on its surface, or a cavity, which specifically binds to and is therefore
10 complementary to a particular spatial and polar organisation of the other member of the pair of molecules. Thus the members of the pair have the property of binding specifically to each other. Examples of types of specific binding pairs are antigen-antibody, biotin-avidin, hormone-hormone receptor, receptor-ligand, enzyme-substrate. The
15 present invention is concerned with antigen-antibody type reactions.

A specific binding member normally comprises a molecule having an antigen-binding site. For example, a specific binding member may be an antibody molecule or a non-antibody protein that comprises an
20 antigen-binding site. An antigen binding site may be provided by means of arrangement of CDRs on non-antibody protein scaffolds such as fibronectin or cytochrome B etc. (Haan & Maggos, 2004; Koide et al., 1998; Nygren et al., 1997), or by randomising or mutating amino acid residues of a loop within a protein scaffold to confer binding
25 specificity for a desired target. Scaffolds for engineering novel binding sites in proteins have been reviewed in detail by Nygren et al. (1997). Protein scaffolds for antibody mimics are disclosed in WO/0034784 in which the inventors describe proteins (antibody mimics) that include a fibronectin type III domain having at least one
30 randomised loop. A suitable scaffold into which to graft one or more CDRs, e.g. a set of HCDRs, may be provided by any domain member of the immunoglobulin gene superfamily. The scaffold may be a human or non-human protein.

An advantage of a non-antibody protein scaffold is that it may provide an antigen-binding site in a scaffold molecule that is smaller and/or easier to manufacture than at least some antibody molecules. Small size of a specific binding member may confer useful physiological properties such as an ability to enter cells, penetrate deep into tissues or reach targets within other structures, or to bind within protein cavities of the target antigen.

Use of antigen binding sites in non-antibody protein scaffolds is reviewed in Wess, 2004. Typical are proteins having a stable backbone and one or more variable loops, in which the amino acid sequence of the loop or loops is specifically or randomly mutated to create an antigen-binding site having specificity for binding the target antigen. Such proteins include the IgG-binding domains of protein A from *S. aureus*, transferrin, tetranectin, fibronectin (e.g. 10th fibronectin type III domain) and lipocalins. Other approaches include synthetic "Microbodies" (Selecore GmbH), which are based on cyclotides - small proteins having intra-molecular disulphide bonds.

In addition to antibody sequences and/or an antigen-binding site, a specific binding member according to the present invention may comprise other amino acids, e.g. forming a peptide or polypeptide, such as a folded domain, or to impart to the molecule another functional characteristic in addition to ability to bind antigen. Specific binding members of the invention may carry a detectable label, or may be conjugated to a toxin or a targeting moiety or enzyme (e.g. via a peptidyl bond or linker). For example, a specific binding member may comprise a catalytic site (e.g. in an enzyme domain) as well as an antigen binding site, wherein the antigen binding site binds to the antigen and thus targets the catalytic site to the antigen. The catalytic site may inhibit biological function of the antigen, e.g. by cleavage.

Although, as noted, CDRs can be carried by scaffolds such as fibronectin or cytochrome B (Haan & Maggos, 2004; Koide et al., 1998;

Nygren et al., 1997), the structure for carrying a CDR or a set of CDRs of the invention will generally be of an antibody heavy or light chain sequence or substantial portion thereof in which the CDR or set of CDRs is located at a location corresponding to the CDR or set of CDRs of naturally occurring VH and VL antibody variable domains encoded by rearranged immunoglobulin genes. The structures and locations of immunoglobulin variable domains may be determined by reference to (Kabat, et al., 1987, and updates thereof, now available on the Internet (<http://immuno.bme.nwu.edu> or find "Kabat" using any search engine).

Antibody molecule

This describes an immunoglobulin whether natural or partly or wholly synthetically produced. The term also covers any polypeptide or protein comprising an antibody antigen-binding site. Antibody fragments that comprise an antibody antigen-binding site are molecules such as Fab, scFv, Fv, dAb, Fd; and diabodies.

It is possible to take monoclonal and other antibodies and use techniques of recombinant DNA technology to produce other antibodies or chimeric molecules that retain the specificity of the original antibody. Such techniques may involve introducing DNA encoding the immunoglobulin variable region, or the CDRs, of an antibody to the constant regions, or constant regions plus framework regions, of a different immunoglobulin. See, for instance, EP-A-184187, GB 2188638A or EP-A-239400, and a large body of subsequent literature. A hybridoma or other cell producing an antibody may be subject to genetic mutation or other changes, which may or may not alter the binding specificity of antibodies produced.

30

As antibodies can be modified in a number of ways, the term "antibody molecule" should be construed as covering any specific binding member or substance having an antibody antigen-binding site with the required specificity. Thus, this term covers antibody fragments and derivatives, including any polypeptide comprising an antibody antigen-

35

binding site, whether natural or wholly or partially synthetic. Chimeric molecules comprising an antibody antigen-binding site, or equivalent, fused to another polypeptide are therefore included. Cloning and expression of chimeric antibodies are described in EP-A-5 0120694 and EP-A-0125023, and a large body of subsequent literature.

Further techniques available in the art of antibody engineering have made it possible to isolate human and humanised antibodies. For example, human hybridomas can be made as described by Kontermann & 10 Dubel (2001). Phage display, another established technique for generating specific binding members has been described in detail in many publications such as Kontermann & Dubel (2001) and WO92/01047 (discussed further below). Transgenic mice in which the mouse antibody genes are inactivated and functionally replaced with human 15 antibody genes while leaving intact other components of the mouse immune system, can be used for isolating human antibodies (Mendez et al., 1997).

Synthetic antibody molecules may be created by expression from genes 20 generated by means of oligonucleotides synthesized and assembled within suitable expression vectors, for example as described by Knappik et al. (2000) or Krebs et al. (2001).

It has been shown that fragments of a whole antibody can perform the 25 function of binding antigens. Examples of binding fragments are (i) the Fab fragment consisting of VL, VH, CL and CH1 domains; (ii) the Fd fragment consisting of the VH and CH1 domains; (iii) the Fv fragment consisting of the VL and VH domains of a single antibody; (iv) the dAb fragment (Ward, 1989; McCafferty et al., 1990; Holt et al., 2003), 30 which consists of a VH or a VL domain; (v) isolated CDR regions; (vi) F(ab')₂ fragments, a bivalent fragment comprising two linked Fab fragments (vii) single chain Fv molecules (scFv), wherein a VH domain and a VL domain are linked by a peptide linker which allows the two domains to associate to form an antigen binding site (Bird et al., 35 1988; Huston et al., 1988); (viii) bispecific single chain Fv dimers

(PCT/US92/09965) and (ix) "diabodies", multivalent or multispecific fragments constructed by gene fusion (WO94/13804; Holliger et al., 1993). Fv, scFv or diabody molecules may be stabilised by the incorporation of disulphide bridges linking the VH and VL domains
5 (Reiter et al., 1996). Minibodies comprising a scFv joined to a CH3 domain may also be made (Hu et al., 1996).

A dAb (domain antibody) is a small monomeric antigen-binding fragment of an antibody, namely the variable region of an antibody heavy or
10 light chain (Holt et al., 2003). VH dAbs occur naturally in camelids (e.g. camel, llama) and may be produced by immunising a camelid with a target antigen, isolating antigen-specific B cells and directly cloning dAb genes from individual B cells. dAbs are also producible in cell culture. Their small size, good solubility and temperature
15 stability makes them particularly physiologically useful and suitable for selection and affinity maturation. A specific binding member of the present invention may be a dAb comprising a VH or VL domain substantially as set out herein, or a VH or VL domain comprising a set of CDRs substantially as set out herein.

20

Where bispecific antibodies are to be used, these may be conventional bispecific antibodies, which can be manufactured in a variety of ways (Holliger & Winter, 1993), e.g. prepared chemically or from hybrid
hybridomas, or may be any of the bispecific antibody fragments
25 mentioned above. Examples of bispecific antibodies include those of the BiTE™ technology in which the binding domains of two antibodies with different specificity can be used and directly linked via short flexible peptides. This combines two antibodies on a short single polypeptide chain. Diabodies and scFv can be constructed without an
30 Fc region, using only variable domains, potentially reducing the effects of anti-idiotypic reaction.

Bispecific diabodies, as opposed to bispecific whole antibodies, may also be particularly useful because they can be readily constructed
35 and expressed in *E.coli*. Diabodies (and many other polypeptides such

as antibody fragments) of appropriate binding specificities can be readily selected using phage display (WO94/13804) from libraries. If one arm of the diabody is to be kept constant, for instance, with a specificity directed against NGF, then a library can be made where the other arm is varied and an antibody of appropriate specificity selected. Bispecific whole antibodies may be made by knobs-into-holes engineering (Ridgeway et al., 1996).

Antigen-binding site

10 This describes the part of a molecule that binds to and is complementary to all or part of the target antigen. In an antibody molecule it is referred to as the antibody antigen-binding site, and comprises the part of the antibody that specifically binds to and is complementary to all or part of the target antigen. Where an antigen is large, an antibody may only bind to a particular part of the antigen, which part is termed an epitope. An antibody antigen-binding site may be provided by one or more antibody variable domains. Preferably, an antibody antigen-binding site comprises an antibody light chain variable region (VL) and an antibody heavy chain variable region (VH).

Specific

This may be used to refer to the situation in which one member of a specific binding pair will not show any significant binding to molecules other than its specific binding partner(s). The term is also applicable where e.g. an antigen-binding site is specific for a particular epitope that is carried by a number of antigens, in which case the specific binding member carrying the antigen-binding site will be able to bind to the various antigens carrying the epitope.

Isolated

This refers to the state in which specific binding members of the invention, or nucleic acid encoding such binding members, will generally be in accordance with the present invention. Isolated members and isolated nucleic acid will be free or substantially free

of material with which they are naturally associated such as other polypeptides or nucleic acids with which they are found in their natural environment, or the environment in which they are prepared (e.g. cell culture) when such preparation is by recombinant DNA technology practised *in vitro* or *in vivo*. Members and nucleic acid may be formulated with diluents or adjuvants and still for practical purposes be isolated - for example the members will normally be mixed with gelatin or other carriers if used to coat microtitre plates for use in immunoassays, or will be mixed with pharmaceutically acceptable carriers or diluents when used in diagnosis or therapy. Specific binding members may be glycosylated, either naturally or by systems of heterologous eukaryotic cells (e.g. CHO or NS0 (ECACC 85110503) cells, or they may be (for example if produced by expression in a prokaryotic cell) unglycosylated.

DETAILED DESCRIPTION

As noted above, a specific binding member in accordance with the present invention preferably neutralises NGF. The degree to which an antibody neutralises NGF is referred to as its neutralising potency.

Potency is normally expressed as an IC50 value, in nM unless otherwise stated. IC50 is the median inhibitory concentration of an antibody molecule. In functional assays, IC50 is the concentration that reduces a biological response by 50 % of its maximum. In ligand-binding studies, IC50 is the concentration that reduces receptor binding by 50 % of maximal specific binding level.

IC50 may be calculated by plotting % biological response (represented e.g. by calcium ion mobilisation in a FLIPR assay, by survival in a PC12 assay, or by proliferation in a TF-1 proliferation assay) or % specific receptor binding as a function of the log of the specific binding member concentration, and using a software program such as Prism (GraphPad) to fit a sigmoidal function to the data to generate IC50 values, for example as described in Example 2, 5, 6 or 9 herein.

A specific binding member in accordance with the present invention preferably inhibits human NGF-evoked intracellular calcium mobilisation in cells expressing TrkA receptor, e.g. cells
5 recombinantly transfected with a TrkA gene, for instance HEK cells. In a "FLIPR" calcium mobilisation assay as described in Example 2 herein, a specific binding member according to the invention preferably has a potency (IC50) for neutralising human NGF of or less than 600, 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20 or 10 nM. Normally, a
10 specific binding member of the invention has a potency of 5 nM or less, preferably 2.5 nM or less, more preferably 1 nM or less. In particularly preferred embodiments, the potency is 0.5 nM or less, e.g. 0.4 nM or less; 0.3 nM or less; 0.2 nM or less; or 0.15 nM or less. In some embodiments, the potency may be about 0.1 nM.
15 Potency may be between 0.1-100 nM, 0.1-50 nM, 0.1-10 nM, or 0.1-1.0 nM. For example, potency may be 0.1-5.0 nM, 0.2-5.0 nM, 0.3-5.0 nM, or 0.3-0.4 nM.

20 In some embodiments of the invention, the neutralising potency of a non potency-optimised specific binding member in a HEK cell assay as described herein is about 1.8 to 560 nM for human NGF and/or about 2.9 to 620 nM for rat NGF. In some embodiments, the neutralizing potency of potency-optimised binding members in HEK cell assays as described
25 herein are about 0.12 to 120nM for human NGF, about 0.11 to 37 nM for rat NGF and about 0.11 to 71 nM for mouse NGF. However, these are examples only and higher potencies may be achieved. Although potency optimisation may be used to generate higher potency specific binding members from a given specific binding member, it is also noted that
30 high potency specific binding members may be obtained even without potency optimisation.

A specific binding member in accordance with the present invention preferably inhibits NGF-maintained serum-deprived PC12 cell survival.
35 The neutralising potency of a specific binding member of the present

invention in a PC12 survival assay for human NGF as described herein in Example 5 is generally 1500 nM or less, and is preferably 50 nM or less, or 10 nM or less. As explained above and as demonstrated herein, potency-optimisation may be used to achieve higher anti-NGF potencies. Preferably, a specific binding member has a potency of or less than 5 nM, 4 nM, 3 nM, 2 nM, 1.5 nM, 1 nM or 0.5 nM. In some embodiments, potency is about 0.1 nM or more, 0.2 nM or more. Thus, potency may be between 0.1 or 0.2 nM and 0.5, 1.5, 5 or 50 nM.

10 In some embodiments of the invention, the neutralizing potency of a potency optimised specific binding member in a PC12 survival assay as described herein is about 0.2 to 670nM for human NGF and is about 0.2 to 54 nM for rat NGF.

15 A specific binding member in accordance with the present invention preferably inhibits NGF-stimulated TF-1 cell proliferation. The neutralising potency of a specific binding member (normally a potency-optimised specific binding member) of the present invention in a TF-1 proliferation assay for human NGF as described herein in Example 6 is
20 generally 5 nM or less, preferably 1 nM or less. Preferably, a specific binding member of the invention has a potency of or less than 0.7, 0.6, 0.5, 0.45, 0.4, 0.3, 0.2 or 0.1 nM for human NGF. For example, potency may be between 0.05 - 0.1 nM, 0.05 - 0.2 nM, 0.05 - 0.3 nM, 0.05 - 0.4 nM, or 0.05 - 0.5 nM.

25

In some embodiments of the invention, the neutralizing potency of a potency optimised specific binding member in a TF-1 proliferation assay as described herein is about 0.08 to 0.7nM for human NGF, about 0.07 to 1.9 nM for rat NGF and about 0.07 to 1.4nM for mouse NGF.

30

A specific binding member in accordance with the present invention preferably inhibits NGF binding to a TrkA and/or p75 receptor, preferably a human TrkA and/or p75 receptor. The invention also extends more generally to a specific binding member that
35 preferentially blocks NGF binding to TrkA receptor over NGF binding to

p75 receptor. The neutralising potency of a specific binding member (normally a potency-optimised specific binding member) of the present invention in a TrkA receptor binding assay as described herein in Example 9 is generally 2.5 nM or less, preferably 1 nM or less for neutralising human NGF. Preferably, a specific binding member of the invention has a potency of or less than 0.5, 0.4, 0.3, 0.2, 0.1 or 0.075 nM for neutralising human NGF binding to TrkA. For example, potency may be between 0.05 - 0.1 nM, 0.05 - 0.2 nM, 0.05 - 0.3 nM, 0.05 - 0.4 nM, or 0.05 - 0.5 nM.

10

The neutralising potency of a specific binding member (normally a potency-optimised specific binding member) of the present invention in a p75 receptor binding assay as described herein in Example 9 is generally 1.5 nM or less, preferably 1 nM or less for neutralising human NGF. Preferably, a specific binding member of the invention has a potency of or less than 0.9, 0.8, 0.7, 0.6, 0.5, 0.4, 0.3, 0.2 or 0.1 nM for neutralising human NGF binding to p75. For example, potency may be between 0.1 - 0.2 nM, 0.1 - 0.3 nM, 0.1 - 0.4 nM, 0.1 - 0.5 nM, or 0.1-0.6 nM.

20

Some preferred specific binding members according to the present invention inhibit NGF (e.g. human and/or rat NGF) binding to TrkA receptor preferentially over NGF binding to p75 receptor. Accordingly, in some embodiments a specific binding member of the invention has a lower binding inhibition constant, K_i , for inhibition of NGF (e.g. human and/or rat NGF) binding to TrkA than for NGF binding to p75. K_i may be calculated using the formula set out in Example 9. Alternatively, binding inhibition constants can be expressed as pK_i , which can be calculated as $-\log_{10}K_i$. Thus, a specific binding member of the invention preferably has a higher pK_i value for inhibition of NGF binding to TrkA than to p75.

Preferably, a specific binding member according to the invention binds human NGF and/or rat NGF with an affinity of or less than 1, 0.8, 0.7, 0.6, 0.5, 0.4, 0.3 or 0.2 nM. For example, a specific binding member

may bind human NGF with an affinity of about 0.25-0.44nM and rat NGF with an affinity of about 0.25-0.70 nM.

As noted above, variants of antibody molecules disclosed herein may be produced and used in the present invention. Following the lead of computational chemistry in applying multivariate data analysis techniques to the structure/property-activity relationships (Wold, et al. 1984) quantitative activity-property relationships of antibodies can be derived using well-known mathematical techniques such as statistical regression, pattern recognition and classification (Norman et al. 1998; Kandel & Backer, 1995; Krzanowski, 2000; Witten & Frank, 1999; Denison (Ed), 2002; Ghose & Viswanadhan). The properties of antibodies can be derived from empirical and theoretical models (for example, analysis of likely contact residues or calculated physicochemical property) of antibody sequence, functional and three-dimensional structures and these properties can be considered singly and in combination.

An antibody antigen-binding site composed of a VH domain and a VL domain is formed by six loops of polypeptide: three from the light chain variable domain (VL) and three from the heavy chain variable domain (VH). Analysis of antibodies of known atomic structure has elucidated relationships between the sequence and three-dimensional structure of antibody combining sites (Chothia et al. 1992; Al-Lazikani, et al. 1997). These relationships imply that, except for the third region (loop) in VH domains, binding site loops have one of a small number of main-chain conformations: canonical structures. The canonical structure formed in a particular loop has been shown to be determined by its size and the presence of certain residues at key sites in both the loop and in framework regions (Chothia et al. and Al-Lazikani et al., supra).

This study of sequence-structure relationship can be used for prediction of those residues in an antibody of known sequence, but of an unknown three-dimensional structure, which are important in

maintaining the three-dimensional structure of its CDR loops and hence maintain binding specificity. These predictions can be backed up by comparison of the predictions to the output from lead optimization experiments. In a structural approach, a model can be
5 created of the antibody molecule (Chothia, et al. 1986) using any freely available or commercial package such as WAM (Whitelegg & Rees, 2000). A protein visualisation and analysis software package such as Insight II (Accelrys, Inc.) or Deep View (Guex & Peitsch, 1997) may then be used to evaluate possible substitutions at each position in
10 the CDR. This information may then be used to make substitutions likely to have a minimal or beneficial effect on activity.

The techniques required to make substitutions within amino acid sequences of CDRs, antibody VH or VL domains and specific binding
15 members generally are available in the art. Variant sequences may be made, with substitutions that may or may not be predicted to have a minimal or beneficial effect on activity, and tested for ability to bind and/or neutralise NGF and/or for any other desired property.

20 Variable domain amino acid sequence variants of any of the VH and VL domains whose sequences are specifically disclosed herein may be employed in accordance with the present invention, as discussed. Particular variants may include one or more amino acid sequence alterations (addition, deletion, substitution and/or insertion of an
25 amino acid residue), may be less than about 20 alterations, less than about 15 alterations, less than about 10 alterations or less than about 5 alterations, maybe 5, 4, 3, 2 or 1. Alterations may be made in one or more framework regions and/or one or more CDRs.

30 Preferably alterations do not result in loss of function, so a specific binding member comprising a thus-altered amino acid sequence preferably retains an ability to bind and/or neutralise NGF. More preferably, it retains the same quantitative binding and/or neutralising ability as a specific binding member in which the
35 alteration is not made, e.g. as measured in an assay described herein.

Most preferably, the specific binding member comprising a thus-altered amino acid sequence has an improved ability to bind or neutralise NGF.

Alteration may comprise replacing one or more amino acid residue with
5 a non-naturally occurring or non-standard amino acid, modifying one or more amino acid residue into a non-naturally occurring or non-standard form, or inserting one or more non-naturally occurring or non-standard amino acid into the sequence. Preferred numbers and locations of alterations in sequences of the invention are described elsewhere
10 herein. Naturally occurring amino acids include the 20 "standard" L-amino acids identified as G, A, V, L, I, M, P, F, W, S, T, N, Q, Y, C, K, R, H, D, E by their standard single-letter codes. Non-standard amino acids include any other residue that may be incorporated into a polypeptide backbone or result from modification of an existing amino
15 acid residue. Non-standard amino acids may be naturally occurring or non-naturally occurring. Several naturally occurring non-standard amino acids are known in the art, such as 4-hydroxyproline, 5-hydroxylysine, 3-methylhistidine, N-acetylserine, etc. (Voet & Voet, 1995). Those amino acid residues that are derivatised at their N-
20 alpha position will only be located at the N-terminus of an amino-acid sequence. Normally in the present invention an amino acid is an L-amino acid, but in some embodiments it may be a D-amino acid. Alteration may therefore comprise modifying an L-amino acid into, or replacing it with, a D-amino acid. Methylated, acetylated and/or
25 phosphorylated forms of amino acids are also known, and amino acids in the present invention may be subject to such modification.

Amino acid sequences in antibody domains and specific binding members of the invention may comprise non-natural or non-standard amino acids
30 described above. In some embodiments non-standard amino acids (e.g. D-amino acids) may be incorporated into an amino acid sequence during synthesis, while in other embodiments the non-standard amino acids may be introduced by modification or replacement of the "original" standard amino acids after synthesis of the amino acid sequence.

Use of non-standard and/or non-naturally occurring amino acids increases structural and functional diversity, and can thus increase the potential for achieving desired NGF binding and neutralising properties in a specific binding member of the invention.

5 Additionally, D-amino acids and analogues have been shown to have better pharmacokinetic profiles compared with standard L-amino acids, owing to *in vivo* degradation of polypeptides having L-amino acids after administration to an animal.

10 As noted above, a CDR amino acid sequence substantially as set out herein is preferably carried as a CDR in a human antibody variable domain or a substantial portion thereof. The HCDR3 sequences substantially as set out herein represent preferred embodiments of the present invention and it is preferred that each of these is carried as
15 a HCDR3 in a human heavy chain variable domain or a substantial portion thereof.

Variable domains employed in the invention may be obtained or derived from any germ-line or rearranged human variable domain, or may be a
20 synthetic variable domain based on consensus or actual sequences of known human variable domains. A CDR sequence of the invention (e.g. CDR3) may be introduced into a repertoire of variable domains lacking a CDR (e.g. CDR3), using recombinant DNA technology.

25 For example, Marks *et al.* (1992) describe methods of producing repertoires of antibody variable domains in which consensus primers directed at or adjacent to the 5' end of the variable domain area are used in conjunction with consensus primers to the third framework region of human VH genes to provide a repertoire of VH variable
30 domains lacking a CDR3. Marks *et al.* further describe how this repertoire may be combined with a CDR3 of a particular antibody. Using analogous techniques, the CDR3-derived sequences of the present invention may be shuffled with repertoires of VH or VL domains lacking a CDR3, and the shuffled complete VH or VL domains combined with a
35 cognate VL or VH domain to provide specific binding members of the

invention. The repertoire may then be displayed in a suitable host system such as the phage display system of WO92/01047 or any of a subsequent large body of literature, including Kay, Winter & McCafferty (1996), so that suitable specific binding members may be
5 selected. A repertoire may consist of from anything from 10^4 individual members upwards, for example from 10^6 to 10^8 or 10^{10} members. Other suitable host systems include yeast display, bacterial display, T7 display, ribosome display and covalent display.

10 Analogous shuffling or combinatorial techniques are also disclosed by Stemmer (1994), who describes the technique in relation to a β -lactamase gene but observes that the approach may be used for the generation of antibodies.

15 A further alternative is to generate novel VH or VL regions carrying CDR-derived sequences of the invention using random mutagenesis of one or more selected VH and/or VL genes to generate mutations within the entire variable domain. Such a technique is described by Gram et al. (1992), who used error-prone PCR. In preferred embodiments one or two
20 amino acid substitutions are made within a set of HCDRs and/or LCDRs.

Another method that may be used is to direct mutagenesis to CDR regions of VH or VL genes. Such techniques are disclosed by Barbas et al. (1994) and Schier et al. (1996).

25

All the above-described techniques are known as such in the art and the skilled person will be able to use such techniques to provide specific binding members of the invention using routine methodology in the art.

30

A further aspect of the invention provides a method for obtaining an antibody antigen-binding site specific for NGF antigen, the method comprising providing by way of addition, deletion, substitution or insertion of one or more amino acids in the amino acid sequence of a

VH domain set out herein a VH domain which is an amino acid sequence variant of the VH domain, optionally combining the VH domain thus provided with one or more VL domains, and testing the VH domain or VH/VL combination or combinations to identify a specific binding member or an antibody antigen-binding site specific for NGF antigen and optionally with one or more preferred properties, preferably ability to neutralise NGF activity. Said VL domain may have an amino acid sequence which is substantially as set out herein.

10 An analogous method may be employed in which one or more sequence variants of a VL domain disclosed herein are combined with one or more VH domains.

In a preferred embodiment, 1252A5 VH domain (SEQ ID NO: 392) may be subject to mutation to provide one or more VH domain amino acid sequence variants, optionally combined with 1252A5 VL (SEQ ID NO: 397).

A further aspect of the invention provides a method of preparing a specific binding member specific for NGF antigen, which method comprises:

- (a) providing a starting repertoire of nucleic acids encoding a VH domain which either include a CDR3 to be replaced or lack a CDR3 encoding region;
- 25 (b) combining said repertoire with a donor nucleic acid encoding an amino acid sequence substantially as set out herein for a VH CDR3 such that said donor nucleic acid is inserted into the CDR3 region in the repertoire, so as to provide a product repertoire of nucleic acids encoding a VH domain;
- 30 (c) expressing the nucleic acids of said product repertoire;
- (d) selecting a specific binding member specific for NGF; and
- (e) recovering said specific binding member or nucleic acid encoding it.

Again, an analogous method may be employed in which a VL CDR3 of the invention is combined with a repertoire of nucleic acids encoding a VL domain that either include a CDR3 to be replaced or lack a CDR3 encoding region.

5

Similarly, one or more, or all three CDRs may be grafted into a repertoire of VH or VL domains that are then screened for a specific binding member or specific binding members specific for NGF.

10 In a preferred embodiment, one or more of 1252A5 HCDR1 (SEQ ID NO: 393), HCDR2 (SEQ ID NO: 394) and HCDR3 (SEQ ID NO: 395), or the 1252A5 set of HCDRs, may be employed, and/or one or more of 1252A5 LCDR1 (SEQ ID NO: 398), LCDR2 (SEQ ID NO: 399) and LCDR3 (SEQ ID NO: 400) or the 1252A5 set of LCDRs may be employed.

15

In other analogous embodiments 1152H5, 1165D4 or 1230H7 is substituted for 1252A5.

Similarly, other VH and VL domains, sets of CDRs and sets of HCDRs

20 and/or sets of LCDRs disclosed herein may be employed.

A substantial portion of an immunoglobulin variable domain will comprise at least the three CDR regions, together with their intervening framework regions. Preferably, the portion will also
25 include at least about 50% of either or both of the first and fourth framework regions, the 50% being the C-terminal 50% of the first framework region and the N-terminal 50% of the fourth framework region. Additional residues at the N-terminal or C-terminal end of the substantial part of the variable domain may be those not normally
30 associated with naturally occurring variable domain regions. For example, construction of specific binding members of the present invention made by recombinant DNA techniques may result in the introduction of N- or C-terminal residues encoded by linkers introduced to facilitate cloning or other manipulation steps. Other
35 manipulation steps include the introduction of linkers to join

variable domains of the invention to further protein sequences including antibody constant regions, other variable domains (for example in the production of diabodies) or detectable/functional labels as discussed in more detail elsewhere herein.

5

Although in a preferred aspect of the invention specific binding members comprising a pair of VH and VL domains are preferred, single binding domains based on either VH or VL domain sequences form further aspects of the invention. It is known that single immunoglobulin domains, especially VH domains, are capable of binding target antigens in a specific manner. For example, see the discussion of dAbs above.

In the case of either of the single specific binding domains, these domains may be used to screen for complementary domains capable of forming a two-domain specific binding member able to bind NGF.

This may be achieved by phage display screening methods using the so-called hierarchical dual combinatorial approach as disclosed in WO92/01047, in which an individual colony containing either an H or L chain clone is used to infect a complete library of clones encoding the other chain (L or H) and the resulting two-chain specific binding member is selected in accordance with phage display techniques such as those described in that reference. This technique is also disclosed in Marks et al, *ibid*.

25

Specific binding members of the present invention may further comprise antibody constant regions or parts thereof, preferably human antibody constant regions or parts thereof. For example, a VL domain may be attached at its C-terminal end to antibody light chain constant domains including human Cκ or Cλ chains, preferably Cλ chains.

Similarly, a specific binding member based on a VH domain may be attached at its C-terminal end to all or part (e.g. a CH1 domain) of an immunoglobulin heavy chain derived from any antibody isotype, e.g. IgG, IgA, IgE and IgM and any of the isotype sub-classes, particularly

IgG1 and IgG4. IgG4 is preferred. IgG4 is preferred because it does not bind complement and does not create effector functions. Any synthetic or other constant region variant that has these properties and stabilizes variable regions is also preferred for use in 5 embodiments of the present invention.

Specific binding members of the invention may be labelled with a detectable or functional label. Detectable labels include radiolabels such as ¹³¹I or ⁹⁹Tc, which may be attached to antibodies of the 10 invention using conventional chemistry known in the art of antibody imaging. Labels also include enzyme labels such as horseradish peroxidase. Labels further include chemical moieties such as biotin that may be detected via binding to a specific cognate detectable moiety, e.g. labelled avidin.

15

Specific binding members of the present invention are designed to be used in methods of diagnosis or treatment in human or animal subjects, preferably human.

20 Accordingly, further aspects of the invention provide methods of treatment comprising administration of a specific binding member as provided, pharmaceutical compositions comprising such a specific binding member, and use of such a specific binding member in the manufacture of a medicament for administration, for example in a 25 method of making a medicament or pharmaceutical composition comprising formulating the specific binding member with a pharmaceutically acceptable excipient.

Clinical indications in which an anti-NGF antibody may be used to 30 provide therapeutic benefit include pain, asthma, chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary fibrosis, other diseases of airway inflammation, diabetic neuropathy, arthritis, psoriasis, cardiac arrhythmias, HIV and cancer. As already explained, anti-NGF treatment is indicated for all these diseases.

35

Anti-NGF treatment may be given orally, by injection (for example, subcutaneously, intravenously, intraperitoneal or intramuscularly), by inhalation, by the intravesicular route (instillation into the urinary bladder), or topically (for example intraocular, intranasal, rectal, 5 into wounds, on skin). The route of administration can be determined by the physicochemical characteristics of the treatment, by special considerations for the disease or by the requirement to optimise efficacy or to minimise side-effects.

10 It is envisaged that anti-NGF treatment will not be restricted to use in the clinic. Therefore, subcutaneous injection using a needle free device is also preferred.

Combination treatments may be used to provide significant synergistic 15 effects, particularly the combination of an anti-NGF specific binding member with one or more other drugs. A specific binding member according to the present invention may be provided in combination or addition to short or long acting analgesic, anti-inflammatory, anti-allergic, anti-asthmatic, anti-fibrotic, antiviral, chemotherapeutic 20 agents and immunotherapeutic agents.

Combination treatment with one or more short or long acting analgesics and/or anti-inflammatory agents, such as opioids and non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs), may be employed for treatment of 25 conditions characterized by pain and/or inflammation for example rheumatoid arthritis or post-surgical pain. Antibodies of the present invention can also be used in combination with anti-asthma, anti-allergic, or anti-fibrotic therapies, such as inhaled beta adrenoceptor agonists, steroids, cytokine antagonists, or other novel 30 therapeutic approaches for treatment of asthma, allergic asthma, other allergic conditions, or any condition characterized by abnormal fibrosis. Antibodies of the present invention may also be used in combination with anti-infective agents, for example antiviral agents for the treatment of HIV infection.

In accordance with the present invention, compositions provided may be administered to individuals. Administration is preferably in a "therapeutically effective amount", this being sufficient to show benefit to a patient. Such benefit may be at least amelioration of at least one symptom. The actual amount administered, and rate and time-course of administration, will depend on the nature and severity of what is being treated. Prescription of treatment, e.g. decisions on dosage etc, is within the responsibility of general practitioners and other medical doctors, and may depend on the severity of the symptoms and/or progression of a disease being treated. Appropriate doses of antibody are well known in the art; see Ledermann et al. (1991) and Bagshawe (1991). Specific dosages indicated herein, or in the Physician's Desk Reference (2003) as appropriate for the type of medicament being administered, may be used. A therapeutically effective amount or suitable dose of a specific binding member of the invention can be determined by comparing its *in vitro* activity and *in vivo* activity in an animal model. Methods for extrapolation of effective dosages in mice and other test animals to humans are known.

The precise dose will depend upon a number of factors, including whether the antibody is for diagnosis or for treatment, the size and location of the area to be treated, the precise nature of the antibody (e.g. whole antibody, fragment or diabody), and the nature of any detectable label or other molecule attached to the antibody. A typical antibody dose will be in the range 100µg to 1 g for systemic applications, and 1µg to 1mg for topical applications. Typically, the antibody will be a whole antibody, preferably the IgG4 isotype. This is a dose for a single treatment of an adult patient, which may be proportionally adjusted for children and infants, and also adjusted for other antibody formats in proportion to molecular weight. Treatments may be repeated at daily, twice-weekly, weekly or monthly intervals, at the discretion of the physician. In preferred embodiments of the present invention, treatment is periodic, and the period between administrations is about two weeks or more, preferably

about three weeks or more, more preferably about four weeks or more, or about once a month. In other preferred embodiments of the invention, treatment may be given before, and/or after surgery, and more preferably, may be administered or applied directly at the
5 anatomical site of surgical treatment.

Specific binding members of the present invention will usually be administered in the form of a pharmaceutical composition, which may comprise at least one component in addition to the specific binding
10 member.

Thus pharmaceutical compositions according to the present invention, and for use in accordance with the present invention, may comprise, in addition to active ingredient, a pharmaceutically acceptable
15 excipient, carrier, buffer, stabiliser or other materials well known to those skilled in the art. Such materials should be non-toxic and should not interfere with the efficacy of the active ingredient. The precise nature of the carrier or other material will depend on the route of administration, which may be oral, or by injection, e.g.
20 intravenous.

Pharmaceutical compositions for oral administration may be in tablet, capsule, powder, liquid or semi-solid form. A tablet may comprise a solid carrier such as gelatin or an adjuvant. Liquid pharmaceutical
25 compositions generally comprise a liquid carrier such as water, petroleum, animal or vegetable oils, mineral oil or synthetic oil. Physiological saline solution, dextrose or other saccharide solution or glycols such as ethylene glycol, propylene glycol or polyethylene glycol may be included.

30

For intravenous injection, or injection at the site of affliction, the active ingredient will be in the form of a parenterally acceptable aqueous solution which is pyrogen-free and has suitable pH, isotonicity and stability. Those of relevant skill in the art are
35 well able to prepare suitable solutions using, for example, isotonic

vehicles such as Sodium Chloride Injection, Ringer's Injection, Lactated Ringer's Injection. Preservatives, stabilisers, buffers, antioxidants and/or other additives may be included, as required.

5 A composition may be administered alone or in combination with other treatments, either simultaneously or sequentially dependent upon the condition to be treated.

Specific binding members of the present invention may be formulated in
10 liquid, semi-solid or solid forms depending on the physicochemical properties of the molecule and the route of delivery. Formulations may include excipients, or combinations of excipients, for example: sugars, amino acids and surfactants. Liquid formulations may include a wide range of antibody concentrations and pH. Solid formulations may
15 be produced by lyophilisation, spray drying, or drying by supercritical fluid technology, for example. Formulations of anti-NGF will depend upon the intended route of delivery: for example, formulations for pulmonary delivery may consist of particles with physical properties that ensure penetration into the deep lung upon
20 inhalation; topical formulations may include viscosity modifying agents, which prolong the time that the drug is resident at the site of action. In certain embodiments, the specific binding member may be prepared with a carrier that will protect the specific binding member against rapid release, such as a controlled release formulation,
25 including implants, transdermal patches, and microencapsulated delivery systems. Biodegradable, biocompatible polymers can be used, such as ethylene vinyl acetate, polyanhydrides, polyglycolic acid, collagen, polyorthoesters, and polylactic acid. Many methods for the preparation of such formulations are known to those skilled in the
30 art. See, e.g., Robinson, 1978.

The present invention provides a method comprising causing or allowing binding of a specific binding member as provided herein to NGF. As noted, such binding may take place *in vivo*, e.g. following
35 administration of a specific binding member, or nucleic acid encoding

a specific binding member, or it may take place *in vitro*, for example in ELISA, Western blotting, immunocytochemistry, immuno-precipitation, affinity chromatography, or cell based assays such as a TF-1 assay.

5 The amount of binding of specific binding member to NGF may be determined. Quantitation may be related to the amount of the antigen in a test sample, which may be of diagnostic interest.

A kit comprising a specific binding member or antibody molecule
10 according to any aspect or embodiment of the present invention is also provided as an aspect of the present invention. In a kit of the invention, the specific binding member or antibody molecule may be labelled to allow its reactivity in a sample to be determined, e.g. as described further below. Components of a kit are generally sterile
15 and in sealed vials or other containers. Kits may be employed in diagnostic analysis or other methods for which antibody molecules are useful. A kit may contain instructions for use of the components in a method, e.g. a method in accordance with the present invention. Ancillary materials to assist in or to enable performing such a method
20 may be included within a kit of the invention.

The reactivities of antibodies in a sample may be determined by any appropriate means. Radioimmunoassay (RIA) is one possibility. Radioactive labelled antigen is mixed with unlabelled antigen (the
25 test sample) and allowed to bind to the antibody. Bound antigen is physically separated from unbound antigen and the amount of radioactive antigen bound to the antibody determined. The more antigen there is in the test sample the less radioactive antigen will bind to the antibody. A competitive binding assay may also be used
30 with non-radioactive antigen, using antigen or an analogue linked to a reporter molecule. The reporter molecule may be a fluorochrome, phosphor or laser dye with spectrally isolated absorption or emission characteristics. Suitable fluorochromes include fluorescein, rhodamine, phycoerythrin and Texas Red. Suitable chromogenic dyes
35 include diaminobenzidine.

Other reporters include macromolecular colloidal particles or particulate material such as latex beads that are coloured, magnetic or paramagnetic, and biologically or chemically active agents that can
5 directly or indirectly cause detectable signals to be visually observed, electronically detected or otherwise recorded. These molecules may be enzymes, which catalyse reactions that develop, or change colours or cause changes in electrical properties, for example. They may be molecularly excitable, such that electronic transitions
10 between energy states result in characteristic spectral absorptions or emissions. They may include chemical entities used in conjunction with biosensors. Biotin/avidin or biotin/streptavidin and alkaline phosphatase detection systems may be employed.

15 The signals generated by individual antibody-reporter conjugates may be used to derive quantifiable absolute or relative data of the relevant antibody binding in samples (normal and test).

The present invention also provides the use of a specific binding
20 member as above for measuring antigen levels in a competition assay, that is to say a method of measuring the level of antigen in a sample by employing a specific binding member as provided by the present invention in a competition assay. This may be where the physical separation of bound from unbound antigen is not required. Linking a
25 reporter molecule to the specific binding member so that a physical or optical change occurs on binding is one possibility. The reporter molecule may directly or indirectly generate detectable, and preferably measurable, signals. The linkage of reporter molecules may be directly or indirectly, covalently, e.g. via a peptide bond or non-
30 covalently. Linkage via a peptide bond may be as a result of recombinant expression of a gene fusion encoding antibody and reporter molecule.

The present invention also provides for measuring levels of antigen directly, by employing a specific binding member according to the invention for example in a biosensor system.

5 The mode of determining binding is not a feature of the present invention and those skilled in the art are able to choose a suitable mode according to their preference and general knowledge.

As noted, in various aspects and embodiments, the present invention
10 extends to a specific binding member that competes for binding to NGF with any specific binding member defined herein, e.g. 1252A5 IgG4. Competition between binding members may be assayed easily *in vitro*, for example by tagging a specific reporter molecule to one binding member which can be detected in the presence of other untagged binding
15 member(s), to enable identification of specific binding members which bind the same epitope or an overlapping epitope.

Competition may be determined for example using ELISA in which NGF is immobilised to a plate and a first tagged binding member along with
20 one or more other untagged binding members is added to the plate. Presence of an untagged binding member that competes with the tagged binding member is observed by a decrease in the signal emitted by the tagged binding member.

25 In testing for competition a peptide fragment of the antigen may be employed, especially a peptide including or consisting essentially of an epitope of interest. A peptide having the epitope sequence plus one or more amino acids at either end may be used. Specific binding members according to the present invention may be such that their
30 binding for antigen is inhibited by a peptide with or including the sequence given. In testing for this, a peptide with either sequence plus one or more amino acids may be used.

Specific binding members that bind a specific peptide may be isolated for example from a phage display library by panning with the peptide(s).

5 The present invention further provides an isolated nucleic acid encoding a specific binding member of the present invention. Nucleic acid may include DNA and/or RNA. In a preferred aspect, the present invention provides a nucleic acid that codes for a CDR or set of CDRs or VH domain or VL domain or antibody antigen-binding site or antibody
10 molecule, e.g. scFv or IgG4, of the invention as defined above.

The present invention also provides constructs in the form of plasmids, vectors, transcription or expression cassettes which comprise at least one polynucleotide as above.

15

The present invention also provides a recombinant host cell that comprises one or more constructs as above. A nucleic acid encoding any CDR or set of CDRs or VH domain or VL domain or antibody antigen-binding site or antibody molecule, e.g. scFv or IgG4 as provided,
20 itself forms an aspect of the present invention, as does a method of production of the encoded product, which method comprises expression from encoding nucleic acid therefor. Expression may conveniently be achieved by culturing under appropriate conditions recombinant host cells containing the nucleic acid. Following production by expression
25 a VH or VL domain, or specific binding member may be isolated and/or purified using any suitable technique, then used as appropriate.

Specific binding members, VH and/or VL domains, and encoding nucleic acid molecules and vectors according to the present invention may be
30 provided isolated and/or purified, e.g. from their natural environment, in substantially pure or homogeneous form, or, in the case of nucleic acid, free or substantially free of nucleic acid or genes of origin other than the sequence encoding a polypeptide with the required function. Nucleic acid according to the present
35 invention may comprise DNA or RNA and may be wholly or partially

synthetic. Reference to a nucleotide sequence as set out herein encompasses a DNA molecule with the specified sequence, and encompasses a RNA molecule with the specified sequence in which U is substituted for T, unless context requires otherwise.

5

Systems for cloning and expression of a polypeptide in a variety of different host cells are well known. Suitable host cells include bacteria, mammalian cells, plant cells, yeast and baculovirus systems and transgenic plants and animals. The expression of antibodies and
10 antibody fragments in prokaryotic cells is well established in the art. For a review, see for example Plückthun (1991). A common, preferred bacterial host is *E. coli*.

Expression in eukaryotic cells in culture is also available to those
15 skilled in the art as an option for production of a specific binding member for example Chadd & Chamow (2001), Andersen & Krummen (2002), Larrick & Thomas (2001). Mammalian cell lines available in the art for expression of a heterologous polypeptide include Chinese hamster ovary (CHO) cells, HeLa cells, baby hamster kidney cells, NS0 mouse
20 melanoma cells, YB2/0 rat myeloma cells, human embryonic kidney cells, human embryonic retina cells and many others.

Suitable vectors can be chosen or constructed, containing appropriate regulatory sequences, including promoter sequences, terminator
25 sequences, polyadenylation sequences, enhancer sequences, marker genes and other sequences as appropriate. Vectors may be plasmids e.g. phagemid, or viral e.g. 'phage, as appropriate. For further details see, for example, Sambrook & Russell (2001). Many known techniques and protocols for manipulation of nucleic acid, for example in
30 preparation of nucleic acid constructs, mutagenesis, sequencing, introduction of DNA into cells and gene expression, and analysis of proteins, are described in detail in Ausubel et al., 1988 and Ausubel et al., 1999.

Thus, a further aspect of the present invention provides a host cell containing nucleic acid as disclosed herein. Such a host cell may be *in vitro* and may be in culture. Such a host cell may be *in vivo*. In vivo presence of the host cell may allow intracellular expression of the specific binding members of the present invention as "intrabodies" or intracellular antibodies. Intrabodies may be used for gene therapy.

A still further aspect provides a method comprising introducing such nucleic acid into a host cell. The introduction may employ any available technique. For eukaryotic cells, suitable techniques may include calcium phosphate transfection, DEAE-Dextran, electroporation, liposome-mediated transfection and transduction using retrovirus or other virus, e.g. vaccinia or, for insect cells, baculovirus. Introducing nucleic acid in the host cell, in particular a eukaryotic cell may use a viral or a plasmid based system. The plasmid system may be maintained episomally or may be incorporated into the host cell or into an artificial chromosome. Incorporation may be either by random or targeted integration of one or more copies at single or multiple loci. For bacterial cells, suitable techniques may include calcium chloride transformation, electroporation and transfection using bacteriophage.

The introduction may be followed by causing or allowing expression from the nucleic acid, e.g. by culturing host cells under conditions for expression of the gene.

In one embodiment, the nucleic acid of the invention is integrated into the genome (e.g. chromosome) of the host cell. Integration may be promoted by inclusion of sequences that promote recombination with the genome, in accordance with standard techniques.

The present invention also provides a method that comprises using a construct as stated above in an expression system in order to express a specific binding member or polypeptide as above.

Aspects and embodiments of the present invention will now be illustrated, by way of example, with reference to the following experimentation and the accompanying drawings, in which:

5 Figure 1 shows concentration-inhibition curves for antibody neutralisation of human (Figure 1A) and rat (Figure 1B) NGF in the human TrkA receptor calcium mobilisation assay. Human IgG4 NGF antibodies were compared with the commercial NGF antibodies G1131, Mab5260Z, and MAB256 for inhibition of intracellular calcium
10 mobilisation evoked by 1nM NGF. Data points indicate results from a single experiment and are mean $\pm$ sd of triplicate determinations for each antibody concentration.

Figure 2 shows inhibition of intracellular calcium mobilisation in
15 HEK-293 cells recombinantly expressing the human TrkA receptor. Potency-optimised human IgG4 antibodies were evaluated for inhibition of responses evoked by 1nM human (Figure 2A), rat (Figure 2B), and mouse (Figure 2C) NGF. Data points indicate results from a single experiment and are mean $\pm$ sd of triplicate determinations for each
20 antibody concentration.

Figure 3 shows the inhibitory effect of human IgG4 NGF antibodies in the PC12 cell survival assay. Cell survival was maintained by the presence of 1nM human NGF (Figure 3A) or rat NGF (Figure 3B). Data
25 indicate mean $\pm$ sd for triplicate determinations from a single experiment.

Figure 4 shows inhibition of NGF-mediated TF-1 cell proliferation by germline and non-germline human IgG4 NGF antibodies, and the reference
30 NGF antibody, MAB256. Cells were stimulated with 200pM human NGF (Figure 4A), rat NGF (Figure 4B), or mouse NGF (Figure 4C). Data represent the mean $\pm$ sem of triplicate determinations from a single experiment.

Figure 5 shows the lack of cross-reactivity of the human IgG4 NGF antibody 1252A5 with the neurotrophins BDNF, NT-3 and NT-4. 100ng neurotrophin was adsorbed per well. Each data point represents the mean $\pm$ sd of triplicate determinations from a single experiment.

5

Figure 6 shows saturation binding curves for human ^{125}I -NGF binding to the human IgG4 NGF antibodies 1252A5 (Figure 6A) and G1152H5 (Figure 6B). Calculated Kd values are 0.35nM and 0.37nM, respectively, and are the result of a single experiment.

10

Figure 7 shows saturation binding curves for rat ^{125}I -NGF binding to the human IgG4 NGF antibodies 1252A5 (Figure 7A) and G1152H5 (Figure 7B). Calculated Kd values are 0.44nM and 0.50nM, respectively, and are the result of a single experiment.

15

Figure 8 shows concentration-dependent inhibition of human (Figure 8A) or rat (Figure 8B) ^{125}I -NGF binding to TrkA receptor fusion protein, by human IgG4 or reference antibodies. The concentration of radiolabelled NGF in each assay well was approximately 150pM. Data indicate the result of a single experiment. See also Tables 6 and 7.

Figure 9 shows concentration-dependant inhibition of human (Figure 9A) or rat (Figure 9B) ^{125}I -NGF binding to p75 receptor fusion protein, by human IgG4 or reference antibodies. The concentration of radiolabelled NGF in each assay well was approximately 150pM. Data indicate the result of a single experiment. See also Tables 8 and 9.

Figure 10 shows dose-related inhibition of carrageenan-induced thermal hyperalgesia in the mouse, 48h after systemic administration of the human IgG4 anti-NGF, 1252A5.

30

EXAMPLE 1

Isolation of anti-NGF scFv

ScFv antibody repertoire

5 Three large single chain Fv (scFv) human antibody libraries cloned into a phagemid vector, were used for selections. The libraries were derived from (A) spleen lymphocytes (Hutchings, 2001), (B) a combination of peripheral blood lymphocytes, tonsil B cells and bone marrow B cells (Vaughan et al., 1996) and (C) the light chains and VH
10 CDR3 regions of A combined with the framework of the DP47 germline heavy chain.

Selection of scFv

The phage selection procedure used was essentially as described in
15 Hutchings, *supra*. ScFv that recognised NGF were isolated from phage display libraries in a series of selection cycles on human and rat NGF. In brief, unmodified antigen was coated to Nunc Maxisorb tubes. Phage were incubated on the antigen in a total volume of 500µl for 1h prior to washing to remove unbound phage. Bound phage were then
20 rescued as described by Vaughan et al., *supra* and the selection process repeated. To assist the isolation of human/rodent cross-reactive scFv alternate rounds of selection were performed on the respective species isoforms of NGF. A maximum of four rounds of selection was performed with any one library using this alternating
25 isoform selection strategy. Either human or rat β-NGF were used as the initial antigen for first round selections.

Outputs from rounds 2-4 were prioritised for biochemical screening based on the percentage of NGF-specific clones isolated and the
30 sequence diversity of these clones. The percentage of NGF-specific clones was determined in each case by phage ELISA. Sequence diversity was determined by DNA sequencing.

Phage ELISA protocol

35 Cultures of phage transduced bacteria were prepared in 1ml 2xTY medium containing 100µg/ml ampicillin and 50µg/ml kanamycin with shaking at

30°C for 16h. Phage supernatant was prepared by centrifugation of the culture (10 min at 3000rpm) and blocking with 3% w/v milk powder in PBS for 1h. Blocked phage were then added to plates previously coated with (1µg/ml) antigen or irrelevant antigen. Plates were washed
5 between each step with three rinses in PBS-Tween 20 (0.1% v/v) followed by three rinses in PBS. Bound phage were detected by incubation with horseradish peroxidase (HRP)/anti-M13 conjugate (Amersham UK) diluted 1:5000 in 3% w/v milk powder PBS for 1h, and developed by incubation with tetramethylbenzidine (TMB) substrate
10 (Sigma). The colorimetric reaction was stopped after an appropriate period by adding 0.5M sulphuric acid. Absorbance readings were taken at 450nm. Clones which bound specifically to the antigen were identified as having a signal on the antigen greater than or equal to 5x that on the irrelevant antigen.

15

DNA Sequencing

Double stranded DNA template for sequencing was obtained by PCR of scFv using the primers FDTETSEQ24 (TTTGTCGTCTTCCAGACGTTAGT - SEQ ID NO: 534) and PUCreverse (AGCGGATAACAATTTCACACAGG - SEQ ID NO: 535).
20 Excess primer and dNTPs from the primary PCR were removed using Macherey-Nagel Nucleofast 96 well PCR plates (Millipore) according to the manufacturer's recommendations. VH genes were sequenced with primer Lseq (GATTACGCCAAGCTTTGGAGC SEQ ID NO: 536). VL genes were sequenced with primer MYC Seq 10 (CTCTTCTGAGATGAGTTTTTG SEQ ID NO:
25 537). Each reaction mixture contained 20-40ng DNA, 3 - 20pmol primer and 4µl Big Dye Terminator V3.0 (Applied Biosystems, UK) in a volume of 20µl. Sequencing reactions consisted of 25 cycles of 96°C 10s; 50°C, 5s; 60°C, 4min. Samples were run and analysed on an Applied Biosystems 3700 DNA Analyser. Areas of ambiguity were analysed
30 manually using Continuity software developed in-house (Cambridge Antibody Technology, UK) and SeqEd DNA sequence manipulation software (Applied Biosystems, UK).

Biochemical screen for NGF-neutralising scFv

The output from the phage selection process was further screened to identify clones that inhibited NGF binding to a TrkA receptor extracellular domain fusion protein.

5
Crude scFv samples were prepared from periplasmic lysates of *E.coli* TG-1 bacteria transfected with selected phage for evaluation in the binding assay. Nunc Maxisorb 96 well plates were coated overnight with human TrkA receptor extracellular domain fusion protein (R&D Systems; 10 coating concentration; human NGF assay, 0.25nM; rat NGF assay, 1nM). Assay plates were washed with PBS / Tween 20, blocked for 2h using 1% bovine serum albumin (BSA) in PBS, and washed again. ScFv samples were preincubated for 30min with 1nM human or rat recombinant β -NGF (R&D Systems) in 1% BSA. Samples were transferred in a volume of 100 μ l to 15 assay plates and incubated for 60min at room temperature. Plates were washed and NGF that remained bound to the plates was labelled using 0.3 μ g/ml of either anti-human NGF biotin (Peprotech) or anti-rat NGF biotin (R&D Systems) diluted in 1% BSA, followed by incubation for 60min at room temperature. Biotin-labelled anti-NGF was detected using 20 the DELFIA (Wallac) time-resolved fluorescence detection system. Briefly, plates were washed and 100 μ l streptavidin Eu³⁺ added to each well, diluted 1/1000 in DELFIA assay buffer. Plates were incubated for a further 60 min at room temperature and washed with DELFIA wash buffer, followed by addition of 100 μ l DELFIA enhancement solution to 25 each well. Plates were read using a Wallac Victor fluorimetric plate reader (excitation wavelength 314nm; emission wavelength 615nm).

Clones that inhibited both human and rat NGF binding by more than 70% as periplasmic lysate scFv preparations were re-evaluated as purified 30 scFv in the binding assay. Purified scFv preparations were prepared as described in Example 3 of WO01/66754. Protein concentrations of purified scFv preparations were determined using the BCA method (Pierce). Re-assay highlighted the following scFv antibodies that were

potent neutralisers of human and rat NGF binding to the human TrkA receptor extracellular domain fusion protein: .

1064F8 (VH SEQ ID NO: 2; VL SEQ ID NO: 7),
5 1022E3 (VH SEQ ID NO: 12; VL SEQ ID NO: 17),
1083H4 (VH SEQ ID NO: 22; VL SEQ ID NO: 27),
1021E5 (VH SEQ ID NO: 32; VL SEQ ID NO: 37),
1033G9 (VH SEQ ID NO: 42; VL SEQ ID NO: 47),
1016A8 (VH SEQ ID NO: 52; VL SEQ ID NO: 57),
10 1028F8 (VH SEQ ID NO: 62; VL SEQ ID NO: 67),
1033B2 (VH SEQ ID NO: 72; VL SEQ ID NO: 77),
1024C4 (VH SEQ ID NO: 82; VL SEQ ID NO: 87), and
1057F11 (VH SEQ ID NO: 92; VL SEQ ID NO: 97).

15 EXAMPLE 2

Expression of human IgG4 antibodies and in vitro functional evaluation of NGF-neutralising potency

The NGF-neutralising scFv 1064F8, 1022E3, 1083H4, 1021E5, 1033G9,
20 1016A8, 1028F8, 1033B2, 1024C4, and 1057F11 were reformatted as human IgG4 antibodies and assayed for NGF neutralising potency in a whole-cell assay system.

IgG conversion

25 Vectors were constructed for the most potent scFv clones to allow re-expression as whole antibody human IgG4, essentially as described by Persic et al. (1997). EBNA-293 cells maintained in conditioned medium were co-transfected with constructs expressing heavy and light chain domains. Whole antibody was purified from the medium using protein A
30 affinity chromatography (Amersham Pharmacia). The purified antibody preparations were sterile filtered and stored at 4°C in phosphate buffered saline (PBS) prior to in vitro potency evaluation. Protein concentration was determined spectrophotometrically according to Mach et al. (1992).

FLIPR assay of intracellular calcium mobilisation

The potency and efficacy of anti-human IgGs for neutralising NGF were determined in a cell-based fluorescent calcium-mobilisation assay. The potency of human antibodies was compared with mouse anti-human NGF 5 (MAB256; R&D Systems), rat anti-mouse NGF (G1131; Promega), and mouse anti-mouse NGF (MAB5260Z; Chemicon). Anti-NGF IgGs were co-incubated with recombinant human β -NGF (Calbiochem, 480275) or recombinant rat β -NGF (R&D Systems, 556-NG-100). The complex was then added to HEK293 cells expressing recombinant human TrkA receptors loaded with the 10 calcium sensitive dye, Fluo-4, and then Ca^{2+} -dependent fluorescence was monitored.

HEK cells (peak-S, Edge Biosystems) transfected with recombinant human TrkA (obtained from M. Chao, Skirball Institute, NY) were grown in 15 Dulbecco's Modified Eagle's Medium (MEM, Cellgro, MT10-017-CV) supplemented with 10% fetal bovine serum (Hyclone, SH30071.03), 1.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ puromycin (Edge Biosystems, 80018) and 1% penicillin-streptomycin. Confluent cells were harvested by dislodging the cells with Dulbecco's phosphate buffered saline (DPBS), and then loaded with 20 loading buffer containing 6 μM Fluo-4 (Molecular Probes) at 37°C for 1.5h in the presence of an anion transport inhibitor (2.5 mM probenecid in 1% FBS/MEM). After washing the cells once with assay buffer (2.5 mM probenecid in 0.1% BSA Hank's / HEPES), the cells were plated on poly-D-lysine coated, clear bottom 96-well plates (Costar 25 #3904) at approximately 60,000 cells/well in 120 μl . The cells were incubated in the dark for 30 min at room temperature, and the plates were then centrifuged at 1,200 rpm (290 x g) for 5min. Prior to testing, the plates were pre-warmed at 35°C for 20 min. Test IgGs were assayed at 7 concentrations in triplicate wells. Thirty-five 30 microlitres of 10X anti-NGF IgG and equal amounts of 10 nM human-, rat- or mouse 2.5S NGF were pre-incubated at room temperature for approximately 1h. Plates containing the pre-complexed IgGs and plates containing 100 μl /well assay buffer were pre-warmed at 35°C for 20min before testing on the Fluorometric Imaging Plate Reader (FLIPR;

Molecular Devices). Following the addition of 80µl/well assay buffer to the cell plate and incubation for 5 min at 35°C, 50µl/well of diluted anti-human IgG / NGF complex was added to the cell plate in the FLIPR with continuous monitoring of the Ca²⁺-dependent fluorescence. The NGF-induced fluorescence was calculated as the difference between the baseline fluorescence intensity just prior to NGF addition and highest fluorescence intensity attained in 2 minutes following NGF addition. The average of triplicate NGF-induced fluorescence values in the absence of antibody was defined as 100% calcium mobilisation. In the presence of antibody, the average $\pm$ SD of triplicate NGF-induced fluorescence values was calculated as a percent of control calcium mobilisation. The percent of control calcium mobilisation values were plotted as function of the log of the IgG concentration. IC₅₀ values were calculated by fitting the sigmoidal dose-response (variable slope) function using Prism (GraphPad).

All antibodies tested displayed concentration-related inhibition of human NGF-evoked intracellular calcium mobilisation. The rank order of potency for neutralisation of human NGF was 1064F8 > 1022E3 > 1083H4 ≥ 1033G9 ≥ 1016A8 ≥ 1028F8 ≥ 1021E5 ≥ 1033B2 >> 1024C4 >> 1057F11 (Table 1). Five antibodies were further evaluated for functional neutralisation of rat NGF, and these were approximately equipotent against both species isoforms (Figures 1A and 1B; Table 1).

EXAMPLE 3

Isolation of optimised human IgG4 NGF antibodies

30 Ribosome display scFv potency optimisation

Large ribosome display libraries were created and selected for scFv that specifically recognised recombinant human NGF (R&D Systems), essentially as described in Hanes et al. (2000). Initially, the clones 1064F8, 1022E3, 1083H4, 1021E5, 1033G9, 1016A8, 1028F8, 1033B2, 35 and 1024C4 were converted to ribosome display format, where the

templates were subsequently used for library creation. The clone 1057E11 was not chosen for potency optimisation, and therefore a ribosome display template was not made for this antibody. On the DNA level, a T7 promoter was added at the 5'-end for efficient transcription to mRNA. On the mRNA level, the construct contained a prokaryotic ribosome-binding site (Shine-Dalgarno sequence). At the 3'end of the single chain, the stop codon was removed and a portion of gIII was added to act as a spacer (Hanes et al., supra).

10 Ribosome display libraries derived from 1064F8, 1022E3, 1083H4, 1021E5, 1033G9, 1016A8, 1028F8, 1033B2, and 1024C4 were created by mutagenesis of the scFv HCDR3. PCR reactions were performed with non-proof reading Tag polymerase. Affinity-based selections were performed whereby, following incubation with the library, biotinylated human NGF was coupled to streptavidin-coated paramagnetic beads (Dynal M280). Bound tertiary complexes (mRNA-ribosome-scFv) were recovered by magnetic separation whilst unbound complexes were washed away. The mRNA encoding the bound scFv were then rescued by RT-PCR as described in Hanes et al., (supra) and the selection process repeated with decreasing concentrations (100 nM - 10 pM over five rounds) of biotinylated human NGF present during the selection.

Error-prone PCR was also used to further increase library size. An error rate of 7.2 mutations per 1,000 bp was employed (Diversify™, Clontech) during the selection regime. Error-prone PCR reactions were performed before selections commenced at rounds three and four using biotinylated human NGF concentrations of 1 nM and 0.1 nM, respectively.

30 A representative proportion of scFv from the output of selection rounds three, four and five were ligated into pCantab6 vector (Vaughan et al., 1996) and cloned in the TGI strain of *E.coli*. A sample of these scFv was DNA sequenced as described in Example 1 to confirm sequence diversity of the output before screening in vitro for NGF neutralising activity. Clones were screened as unpurified scFv in the

NGF / TrkA receptor extracellular domain fusion protein binding assay, as described in Example 1. The concentration of the periplasmic lysate scFv preparations in the assays was reduced to 0.5% - 5% of the final assay volume, and clones that inhibited both human and rat NGF binding >95% were isolated for further study. In this way a panel of potency-optimised, cross-reactive NGF neutralisers was isolated. Surprisingly, the most potent NGF neutralisers were derived from the parent clones 1021E5 and 1083H4, which were not the most potent of the parent antibodies. Optimised clones were sequenced and reassayed as purified scFv to confirm potency before reformatting to human IgG4 as described in Example 2.

Antibodies derived from the parent clone 1021E5 (VH SEQ ID NO: 32; VL SEQ ID NO: 37) and converted to human IgG4 format were 1126F1 (VH SEQ ID NO: 102; VL SEQ ID NO: 107), 1126G5 (VH SEQ ID NO: 112; VL SEQ ID NO: 117), 1126H5 (VH SEQ ID NO: 122; VL SEQ ID NO: 127), 1127D9 (VH SEQ ID NO: 132; VL SEQ ID NO: 137), 1127F9 (VH SEQ ID NO: 142; VL SEQ ID NO: 147), 1131D7 (VH SEQ ID NO: 152; VL SEQ ID NO: 157), 1131H2 (VH SEQ ID NO: 162; VL SEQ ID NO: 167), 1132A9 (VH SEQ ID NO: 172; VL SEQ ID NO: 177), 1132H9 (VH SEQ ID NO: 182; VL SEQ ID NO: 187), 1133C11 (VH SEQ ID NO: 192; VL SEQ ID NO: 197), 1134D9 (VH SEQ ID NO: 202; VL SEQ ID NO: 207), 1145D1 (VH SEQ ID NO: 212; VL SEQ ID NO: 217), 1146D7 (VH SEQ ID NO: 222; VL SEQ ID NO: 227), 1147D2 (VH SEQ ID NO: 232; VL SEQ ID NO: 237), 1147G9 (VH SEQ ID NO: 242; VL SEQ ID NO: 247), 1150F1 (VH SEQ ID NO: 252; VL SEQ ID NO: 257), 1152H5 (VH SEQ ID NO: 262; VL SEQ ID NO: 267), 1155H1 (VH SEQ ID NO: 272; VL SEQ ID NO: 277), 1158A1 (VH SEQ ID NO: 282; VL SEQ ID NO: 287), 1160E3 (VH SEQ ID NO: 292; VL SEQ ID NO: 297), 1165D4 (VH SEQ ID NO: 302; VL SEQ ID NO: 307), 1175H8 (VH SEQ ID NO: 312; VL SEQ ID NO: 317), 1211G10 (VH SEQ ID NO: 322; VL SEQ ID NO: 327), 1214A1 (VH SEQ ID NO: 332; VL SEQ ID NO: 337), 1214D10 (VH SEQ ID NO: 342; VL SEQ ID NO: 347), 1218H5 (VH SEQ ID NO: 352; VL SEQ ID NO: 357), and 1230H7 (VH SEQ ID NO: 362; VL SEQ ID NO: 367).

Antibodies derived from the parent clone 1083H4 (VH SEQ ID NO: 22; VL SEQ ID NO: 27) and converted to human IgG4 format were 1227H8 (VH SEQ ID NO: 372; VL SEQ ID NO: 377) and 1230D8 (VH SEQ ID NO: 382; VL SEQ ID NO: 387).

5

Germlining framework regions of 1133C11 to derive 1252A5 and other 1021E5 variants

Examination of the VH and VL CDR sequence information for optimised clones derived from 1021E5 highlighted that a large proportion of
10 these antibodies contained the amino acid sequence LNPSLTA (SEQ ID NO: 531) in VH CDR3 (i.e. amino acids 100A to 100G according to the Kabat numbering system). These clones are shown in Table 2a, highlighting how they vary in amino acid sequence in the VH and VL CDR regions, together with an estimate of their NGF neutralising potency when
15 assayed as purified scFv. Of these clones, 1133C11 differed in CDR regions from 1021E5 only by the 7 consecutive amino acids 100A to 100G as described. Therefore, 1133C11 was chosen for germlining, first to confirm that potency was retained with the modified framework, and second to allow subsequent CDR mutations to be introduced, if desired,
20 in order to generate further germline antibodies of interest from the same lineage.

The derived amino acid VH and VL sequences of 1133C11 were aligned to the known human germline sequences in the VBASE database (Tomlinson
25 [1997], MRC Centre for Protein Engineering, Cambridge, UK) and the closest germline identified. The closest germline for the VH of 1133C11 was identified as DP10, a member of the VH1 family. The 1133C11 VH has 5 amino acid changes from the DP10 germline within framework regions. The closest germline for the VL of 1133C11 was
30 identified as DPL5, a member of the Vλ1 family. The 1133C11 VL has only 4 changes from the germline within framework regions. Framework regions of 1133C11 were returned to germline by site directed mutagenesis of the scFv to derive the scFv 1252A5 (VH SEQ ID NO: 392; VL SEQ ID NO: 397). This was converted to human IgG4 as described in

Example 2. Germlining of other variants of 1021E5-derived clones was achieved by introducing CDR mutations onto the germlined 1252A5 IgG4 backbone. This method resulted in generation of the germlined antibodies G1152H5 (VH SEQ ID NO: 402; VL SEQ ID NO: 407), G1165D4 (VH SEQ ID NO: 412; VL SEQ ID NO: 417) and G1230H7 (VH SEQ ID NO: 422; VL SEQ ID NO: 427).

EXAMPLE 4

10 *Evaluation of optimised human IgG4 antibodies in the FLIPR assay of intracellular calcium mobilisation*

Optimised human IgG4 NGF antibodies were evaluated in an assay of NGF-evoked intracellular calcium mobilisation in cells recombinantly expressing the human TrkA receptor, as described in Example 2. Antibodies were assayed for neutralising activity against human, rat, and mouse NGF (Figures 2A, 2B, and 2C; Table 3).

Intracellular calcium mobilisation evoked by 1nM NGF was inhibited by all optimised human antibodies tested. Optimised antibodies displayed subnanomolar IC₅₀ values, in most cases representing greater than one hundredfold enhancement of NGF neutralising potency over the parent IgGs (Table 3). Neutralising potencies (IC₅₀) of the germlined human IgG4 antibodies against the human, rat and mouse NGF isoforms were, respectively:

1252A5 - 0.33nM, 0.29nM, and 0.26nM;
G1152H5 - 0.22nM, 0.27nM, and 0.18nM;
G1165D4 - 0.32nM, 0.33nM, and 0.27nM;
G1230H7 - 0.31nM, 0.34nM, and 0.25nM.

30

These results highlight the efficiency and value of the ribosome display technique for antibody potency optimisation. A more conventional approach to antibody optimisation in the past has been to generate phage display libraries of variant scFv antibodies. This process is labour intensive and slower than the ribosome display

35

method, which often means that only a single parent scFv is used as the starting point for library construction. The relative ease of generating ribosome display libraries allows multiple scFv parents to be optimised simultaneously and, as demonstrated in Example 3, this can lead to the isolation of highly potent antibodies derived from parent clones that would have been otherwise overlooked for optimisation.

10 **EXAMPLE 5**

Evaluation of optimised human IgG4 antibodies in a PC12 cell survival assay

In the PC12 assay, NGF maintains the survival of serum-deprived rat PC12 cells expressing native TrkA and p75 receptors for two days. Neutralising NGF antibodies reduce cell survival measured with AlamarBlue.

Rat pheochromocytoma PC12 cells were grown in RPMI 1640 (Cellgro, 18040181) supplemented with 5% fetal bovine serum (JRH, 12103-78P), 10% heat-inactivated donor horse serum (JRH, 12446-77P), and 1% penicillin-streptomycin. The cells were harvested by trituration, and then washed twice with serum-free RPMI 1640 containing 0.01% BSA (Sigma, A7030). Cells were plated in rat tail collagen (Biological Technology Institute, BT-274)-coated 96 well plates at 50,000 cells/well in 120 μ l serum-free media with 0.01% BSA. Serial dilutions of 5X anti-human NGF IgGs were made using serum-free media and 40 μ l/well was added to the cell plate. 40 μ l/well 0.5 nM human β -NGF (Calbiochem, 480275) or rat recombinant NGF (R&D Systems, 556-NG-100) was added to the plate, and the total volume was brought up to 200 μ l/well with serum-free medium. Maximal cell death was defined by 80 μ l/well of serum-free medium in triplicate wells. 100% survival was defined by 40 μ l/well serum-free media and 40 μ l/well 0.5nM NGF in triplicate wells. The plates were incubated at 37°C in 5% CO₂ for 48h.

To measure the cell viability, 22 μ l/well AlamarBlue was added and the plates were read immediately to determine the background fluorescence in each well with a fluorometric plate reader (BMG) at 530 nm excitation wavelength and 590 nm emission wavelength. Following an incubation for 6~7h at 37°C, the plate was re-read to determine total fluorescence. The Alamar blue fluorescence was calculated as the difference between the background and total fluorescence intensities. In the presence of antibody, the average $\pm$ SD of triplicate fluorescence values was calculated as a percent of the average of triplicate 100% survival fluorescence values. The percent of control survival values were plotted as function of the log of the IgG concentration. IC₅₀ values were calculated by fitting the sigmoidal dose-response (variable slope) function using Prism (GraphPad).

Results from the PC12 assay further confirmed the increased potency of optimised human IgG4 NGF antibodies over their parent IgGs. Antibodies inhibited human and rat NGF-maintained PC12 cell survival in a concentration-related manner (Figures 3A and 3B; Table 3). Germlining appeared to reduce the NGF neutralising potency of the test antibodies, particularly against the rat NGF isoform. For example, the mean IC₅₀ of the germline antibody G1152H5 for inhibition of cell survival mediated by 1nM human or rat NGF was 1.1nM and 7.3nM, respectively. In contrast, the mean IC₅₀ for neutralisation of 1nM human or rat NGF by 1152H5 (ie non-germline antibody) was 0.40nM and 0.38nM, respectively.

EXAMPLE 6

NGF-neutralising activity in a TF-1 cell proliferation assay

The TF-1 cell line is a human premyeloid cell line that can be stimulated to proliferate by exogenous growth factors and cytokines. TF-1 cells express the human TrkA receptor, and proliferate in response to activation with NGF. The TF-1 cell proliferation assay was used to further characterise the in vitro functional potency of neutralising human IgG4 NGF antibodies.

10

TF-1 cells were obtained from R&D Systems and maintained according to supplied protocols. Assay media comprised of RPMI-1640 with GLUTAMAX I (Invitrogen) containing 5% foetal bovine serum (Hyclone) and 1% sodium pyruvate (Sigma). Prior to each assay, TF-1 cells were pelleted by centrifugation at 300 x g for 5 minutes, the media removed by aspiration and the cells resuspended in assay media. This process was repeated three times with cells resuspended at a final concentration of 10^5 /ml in assay media and 100µl was added to each well of a 96 well flat bottomed tissue culture assay plate to give final cell density at 1×10^4 /well. Test solutions of antibodies (in triplicate) were diluted to give a final assay concentration of 1µg/ml in assay media and titrated 1:5 across assay plate. An irrelevant antibody (CAT-001) not directed at NGF, was used as a negative control. In addition, a reference monoclonal antibody MAB256 (R&D Systems) was used as a positive control. Fifty microlitres of test antibodies were then added to each well followed by 50µl of native purified murine (7S form; Invitrogen), rat (Sigma) or human (Sigma) NGF diluted to give a final assay concentration of 200pM. Assay plates were incubated for 68h at 37°C in 5% CO₂ in a humidified chamber. Twenty microlitres of tritiated thymidine (5.0 µCi/ml, NEN) was then added to each assay well and assay plates were returned to the incubator for a further 5h. Cells were harvested onto 96 well glass fibre filter plates (Perkin Elmer) using a cell harvester. MicroScint 20TM (50µl) was then added to each well of the filter plate and [³H]-thymidine incorporation quantified

using a Packard TopCount microplate liquid scintillation counter. In the presence of antibody, thymidine incorporation (quantified as counts per minute) was calculated as the difference between the average background (i.e. cells not exposed to NGF) and the average total (i.e. cells stimulated with NGF) counts per minute and expressed as a percent of maximum proliferation. The percent maximum proliferation was plotted as function of the log of the IgG concentration. IC₅₀ values were calculated by fitting the sigmoidal dose (variable slope) function using GraphPad prism.

10

Human IgG4 NGF antibodies were potent inhibitors of TF-1 cell proliferation mediated by human, rat and mouse NGF isoforms (Figures 4A, 4B, and 4C). These results demonstrate that antibodies derived from the 1021E5 lineage can disrupt NGF signalling mediated by activation of native human NGF receptors in vitro. In accordance with the observed activity of human NGF antibodies in the PC12 cell survival assay (Example 5), non-germline antibodies were more potent than their germline counterparts in the TF-1 proliferation assay (Table 3). Based on mean IC₅₀ data, the rank order of potency of the antibodies tested for inhibition of proliferation mediated by 200pM human NGF was 1133C11 > 1152H5 > 1252A5 = G1152H5 >> MAB256.

EXAMPLE 7

Cross-Reactivity of anti-NGF IgGs with other neurotrophins

25

ELISAs were performed to determine the cross-reactivity of the anti-NGF IgGs for other neurotrophins. The ELISAs consisted of coating plates with 100 ng/well human NGF (R&D systems, 256-GF), brain derived neurotrophic factor (BDNF; R&D systems, 248-BD), neurotrophin-3 (NT-3; R&D systems, 257-N3), or neurotrophin-4 (NT4; R&D systems, 257-N4) at room temperature for 5-6 h, followed by blocking the plates with 0.25% HSA at 4°C overnight. Increasing concentrations of anti-NGF IgG, ranging from 0.03 - 10 nM, were incubated at room temperature for 2 h to allow binding to each neurotrophin. Anti-NGF IgGs were detected with a biotinylated anti-human polyclonal antibody (1:300) (Rockland

35

609-1602), streptavidin-linked alkaline phosphatase (1:1000), and fluorescent Substrate A. Positive controls demonstrating neurotrophin binding to the plate utilised commercial biotinylated anti-human polyclonal antibodies (R&D Systems anti-NGF BAF 256, anti-BDNF BAM 5 648, anti-NT-3 BAF 267, anti-NT-4 BAF 268), which were detected directly using streptavidin-linked alkaline phosphatase and subsequent addition of Substrate A. Nonspecific binding was determined using wells coated with BSA instead of neurotrophin. Product development was followed over time from 0 - 60 min after addition of Substrate A.

10 Anti-NGF IgG 1064F8 was used to optimise the assay. For 1064F8, there was linear product development for 15 min, which then leveled off with time, probably due to substrate depletion. Cross-reactivities were calculated as a percent of the specific binding to neurotrophin relative to NGF for all concentrations of IgG. For high affinity IgGs

15 such as 1064F8, percent cross-reactivities were calculated using 15 min product development data. For low affinity IgGs such as 1016A8, percent cross-reactivities were calculated using 60 min product development data.

20 The cross-reactivities of seven human IgG4 NGF antibodies to BDNF, NT-3, and NT-4 relative to NGF were determined. At the concentrations tested, all seven antibodies showed negligible cross-reactivity (Table 4). For example, with 1252A5 the highest levels of cross-reactivity observed with NT-3, NT-4 and BDNF were 1.1%, 0.9% and 1.4%,

25 respectively (Figure 5).

EXAMPLE 8

Determination of the NGF-binding affinity of human NGF antibodies

30 The NGF-binding affinities of human IgG4 NGF antibodies were determined using a radioligand-binding assay format, performed at room temperature. Briefly, flashplates (Perkin Elmer SMP200) were coated with 100µl/well of 2.2µg/ml goat anti-human IgG (Sigma-Aldrich, UK) in phosphate buffered saline (PBS) for 1h. Wells were washed with PBS and

35 then blocked for 1h with 200µl/well PBS containing 3% w/v bovine serum

albumin (BSA; Sigma-Aldrich, UK). Wells were washed with PBS and 10 ng of human NGF antibody was added to each well in a volume of 0.1ml PBS containing 0.5% w/v BSA. Following incubation for 1h plates were washed with PBS.

5

Radioiodinated human and rat NGF were obtained from Amersham UK (human ^{125}I -NGF, Amersham cat. no. IM286; rat ^{125}I -NGF, custom-labelled recombinant rat β -NGF purchased from R&D Systems, cat. no. 556-GF-100). Each ^{125}I -NGF isoform was serially diluted in assay buffer (PBS containing 0.5% w/v BSA and 0.05% v/v Tween 20) and duplicate 100 μl samples were added to the assay plate to give a measure of 'total binding' over the concentration range 2pM-15nM. Non-specific binding (NSB) was determined at each ^{125}I -NGF concentration by measuring binding in the presence of a large excess of non-radiolabelled NGF. 15 NSB wells contained ^{125}I -NGF (2pM-15nM) together with a final concentration of 500 nM unlabelled human β -NGF (R&D Systems Cat. No. 256-GF-100) or rat β -NGF (R&D Systems Cat. No. 556-GF-100), as appropriate. Plates were incubated overnight, and wells counted for 1min on a gamma counter (TopCount NXT, Perkin Elmer). Specific binding 20 was calculated according to the formula 'specific binding = total binding - non-specific binding'. Binding curves were plotted and binding parameters determined according to a one-site saturation binding model using Prism software (GraphPad Software Inc., USA).

25 Human and rat ^{125}I -NGF displayed saturable, high affinity binding to the human IgG4 NGF antibodies, 1252A5 and G1152H5 (Figures 6 and 7). Calculated Kd values for the binding interaction with human ^{125}I -NGF were 0.35nM for 1252A5, and 0.37nM for G1152H5. Kd values for rat ^{125}I -NGF binding were 0.44nM for 1252A5 and 0.50nM for G1152H5.

30

EXAMPLE 9

Determination of K_i values for inhibition of NGF binding to human TrkA and p75 receptors

5 Experiments were performed to determine whether the antibodies 1252A5 and G1152H5 display differential inhibition of NGF binding to TrkA and p75 receptors. Competition binding experiments were designed in order to calculate binding inhibition constant (K_i) values. IC_{50} s were calculated for antibody-mediated inhibition of radiolabelled human or
10 rat NGF binding to human TrkA- or p75-receptor fusion proteins. K_i values were then derived using the Cheng-Prusoff equation.

Human TrkA and p75 receptor fusion proteins (R&D Systems) were diluted in Dulbecco's PBS (Gibco) to final concentrations of 10nM and 0.6nM,
15 respectively. Maxisorp Nunc white 96 well microtitre plates (Nalge Nunc) were coated overnight at 4°C with 100µl/well of the diluted TrkA or p75 receptor solution. Plates were washed 3 times with PBS Tween 20, and then blocked with 200µl/well 3% w/v bovine serum albumin (BSA) in PBS. Plates were washed after 1h incubation at room temperature.
20 Test antibodies were diluted to the desired concentration in assay buffer (0.5%w/v BSA and 0.05%v/v Tween 20 in PBS). An irrelevant antibody, not directed towards NGF, was used as a negative control whilst non-radiolabelled NGF was used as a reference inhibitor of radioligand binding. Duplicate wells were prepared for each
25 concentration of test sample. Human or rat ^{125}I -NGF (Amersham Biosciences) was diluted with assay buffer such that the final concentration in assay wells, when mixed with test sample, was 150pM in a total assay volume of 100µl. Assay plates were incubated at room temperature for 2h before washing with PBS/Tween 20 to remove unbound
30 ^{125}I -NGF. Bound radiolabel was quantified by addition of 100µl/well Microscint 20 (Perkin Elmer) followed by counting using a Packard TopCount microplate liquid scintillation counter. Data were plotted and analysed using Graphpad Prism software to calculate IC_{50} values for each experiment, and to derive the corresponding K_i according to the
35 Cheng-Prusoff equation;

$$K_i = IC_{50} / (1 + D / K_d)$$

Where:

5

D = the NGF concentration in the assay (nominally 150pM, but actual assay concentrations were determined for each experiment)

10 K_d = the affinity of NGF for the TrkA or p75 receptor under identical assay conditions. This was determined by saturation binding analysis of ¹²⁵I-NGF binding to TrkA and p75 receptors in separate experiments.

All antibodies evaluated, except the human IgG4 control, inhibited human and rat ¹²⁵I-NGF binding to human TrkA and p75 receptors (Figures 8 and 9; Table 5). Table 6 shows IC₅₀ and K_i values calculated from data shown in Figure 8A; Table 7 shows IC₅₀ and K_i values calculated from data shown in Figure 8B; Table 8 shows IC₅₀ and K_i values calculated from data shown in Figure 9A; Table 9 shows IC₅₀ and K_i values calculated from data shown in Figure 9B. Antibody 1252A5 consistently showed the greatest potency of ¹²⁵I-NGF binding inhibition. Interestingly, binding inhibition constant values determined for 1252A5-mediated inhibition of NGF binding to TrkA and p75 receptors were significantly different. Thus, the calculated mean pK_i for inhibition of human NGF binding to TrkA and p75 was 10.26 ± 0.08 and 9.85 ± 0.04, respectively (P<0.01, Student's T-test; both n=3). Calculated mean pK_i for inhibition of rat NGF to TrkA and p75 receptors was 9.79 ± 0.04 and 9.55 ± 0.03, respectively (P<0.05, Student's T-test; both n=3). This result suggests that 1252A5 is a preferential inhibitor of the interaction between NGF and the TrkA receptor, and unexpectedly contrasts with the results obtained with G1152H5 for which there was no significant difference between corresponding pK_i values (Table 5).

EXAMPLE 10

Antihyperalgesic activity of human IgG4 NGF antibodies

The antihyperalgesic activity of NGF antibodies was evaluated in a mouse model of carrageenan-induced thermal hypersensitivity. Male mice (20-25g body weight) were initially acclimatised to the test apparatus for 2h. The following day, baseline measures of responsiveness to thermal stimulation of both hind paws were determined. A focussed heat source was applied to the plantar hind paw surface, and the latency to withdrawal was recorded, according to the method of Hargreaves et al. (1988). Baseline values were calculated as the mean of triplicate determinations for each paw, recorded 10 min apart. Mice then received an intraperitoneal injection of NGF-neutralising human IgG4 antibody or control isotype-matched null antibody in phosphate-buffered saline (PBS) vehicle. Twenty-four hours later, inflammatory hyperalgesia was induced by subplantar injection of carrageenan (2% w/v in PBS; 30µl injection volume). After a further 24h period, withdrawal latencies were again determined for inflamed and non-inflamed hind paws.

Thermal hyperalgesia observed 24h after carrageenan injection was dose-dependently inhibited by pretreatment of mice with the human IgG4 NGF antibody 1252A5 (Figure 10).

All documents cited are incorporated herein by reference.

REFERENCES

- Al-Lazikani, et al. Journal Molecular Biology (1997) 273(4), 927-948
- Aloe, L. and Taveri, M.A. (1997) Clin Exp Rheumatol, 15(4): 433-8.
- Amann, R. and Schuligoi R. (2000) Neurosci Lett, 278(3): 173-6.
- Andersen DC and Krummen L (2002) Current Opinion in Biotechnology 13: 117

- Ausubel et al. eds., *Short Protocols in Molecular Biology: A Compendium of Methods from Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons, 4th edition 1999
- Bagshawe K.D. et al. (1991) *Antibody, Immunoconjugates and Radiopharmaceuticals* 4: 915-922
- Barbas et al., 1994, *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 91:3809-3813
- Bennett, D.L. et al. (1998) *Eur J Neurosci*, **10**(4): 1282-91.
- Bennett, D.L. (2001) *Neuroscientist*, **7**(1): 13-7.
- Bergmann I. et al., *Neurosci Lett.*, **255**(2) 87-90, 1998
- 10 Bird et al, *Science*, **242**, 423-426, 1988;
- de Castro, F. et al. (1998) *Eur J Neurosci*, **10**(1): 146-52.
- Chadd HE and Chamow SM (2001) *Current Opinion in Biotechnology* **12**: 188-194
- Cho, H.J. et al. (1996) *Brain Res*, **716**(1-2): 197-201.
- 15 Chothia, et al. *Science*, **223**, 755-758 (1986)
- Chothia C. et al. *Journal Molecular Biology* (1992) **227**, 799-817
- Current Protocols in Molecular Biology*, Second Edition, Ausubel et al. eds., John Wiley & Sons, 1988
- Denison David G. T. (Editor), Christopher C. Holmes, Bani K.
- 20 Mallick, Adrian F. M. Smith. *Bayesian Methods for Nonlinear Classification and Regression* (Wiley Series in Probability and Statistics). John Wiley & Sons; (July 2002), ISBN: 0471490369
- Fjell, J. et al. (1999) *J Neurosci Res*, **57**(1): 39-47.
- Garaci, E. et al. (2003) *Proc Natl Acad Sci USA*, **100**(15): 8927-8932.
- 25 Ghose, Arup K. & Viswanadhan, Vellarkad N.. *Combinatorial Library Design and Evaluation Principles, Software, Tools, and Applications in Drug Discovery*. ISBN: 0-8247-0487-8
- Gram et al., 1992, *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 89:3576-3580
- Guex, N. and Peitsch, M.C. *Electrophoresis* (1997) **18**, 2714-2723

- Haan & Maggos (2004) *BioCentury*, **12**(5): A1-A6
- Hanes et al., *Methods in Enzymology*, 328: 24, (2000)
- Hargreaves et al., *Pain*, 32: 77 (1988)
- Heumann, R. et al. (1987) *J Cell Biol*, **104**(6): 1623-31.
- 5 Holliger, P. and Winter G. *Current Opinion Biotechnol* 4, 446-449 1993
- Holliger, P. et al, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90 6444-6448, 1993
- Holt et al (2003) *Trends in Biotechnology* 21, 484-490
- Hongo, J.S. et al. (2000) *Hybridoma* **19**(3): 215-227.
- Hoyle, G.W. (2003) *Cytokine Growth Factor Rev*, **14**(6): 551-8.
- 10 Hu, S. et al, *Cancer Res.*, 56, 3055-3061, 1996.
- Huang, E.J. and Reichardt, L.F. (2001) *Ann Rev Neurosci*, **24**: 677-736.
- Huston et al, *PNAS USA*, 85, 5879-5883, 1988
- Hutchings, in *Antibody Engineering*, Kontermann and Dubel eds., Springer, Berlin, pp. 93-108 [2001]
- 15 Indo, Y. (2002) *Clin Auton Res*, **12** Suppl 1: I20-32.
- Jagger, S.I. et al. (1999) *Br J Anaesth*, **83**(3): 442-8.
- Kabat, E.A. et al, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*. 4th Edition. US Department of Health and Human Services. 1987
- Kabat, E.A. et al. (1991) *Sequences of Proteins of Immunological*
- 20 *Interest*, 5th Edition. US Department of Health and Human Services, Public Service, NIH, Washington.
- Kandel, Abraham & Backer, Eric. *Computer-Assisted Reasoning in Cluster Analysis*. Prentice Hall PTR, (May 11, 1995), ISBN: 0133418847
- Kay, B.K., Winter, J., and McCafferty, J. (1996) *Phage Display of*
- 25 *Peptides and Proteins: A Laboratory Manual*, San Diego: Academic Press.
- Knappik et al. *J. Mol. Biol.* (2000) 296, 57-86
- Koide et al. (1998) *Journal of Molecular Biology*, **284**: 1141-1151.
- Koltzenburg, M. et al. (1999) *Eur J Neurosci*, **11**(5): 1698-704.

- Kontermann, R & Dubel, S, *Antibody Engineering*, Springer-Verlag New York, LLC; 2001, ISBN: 3540413545.
- Krebs et al. *Journal of Immunological Methods* 254 2001 67-84
- Krzanowski, Wojtek. *Principles of Multivariate Analysis: A User's Perspective* (Oxford Statistical Science Series, No 22 (Paper)). Oxford University Press; (December 2000), ISBN: 0198507089
- Larrick JW and Thomas DW (2001) *Current Opinion in Biotechnology* 12:411-418.
- Ledermann J.A. et al. (1991) *Int. J. Cancer* 47: 659-664
- 10 Lommatzsch, M. et al. (2003) *Ann NY Acad Sci*, 992: 241-9.
- Lowe, E.M. et al. (1997) *Br J Urol*, 79(4): 572-577.
- Ma, Q.P. and Woolf, C.J. (1997) *Neuroreport*, 8(4): 807-10.
- Mach et al., *Analytical Biochemistry*, 200: 74, (1992)
- Mamet, J. et al. (2003) *J Biol Chem*, 278(49): 48907-13.
- 15 Marks et al *Bio/Technology*, 1992, 10:779-783
- McArthur, J.C. et al. (2000) *Neurology*, 54(5): 1080-8.
- McCafferty et al (1990) *Nature*, 348, 552-554
- Mendell, L.M. and Arvanian, V.L. (2002) *Brain Res Rev*, 40(1-3): 230-9.
- Mendez, M. et al. (1997) *Nature Genet*, 15(2): 146-156.
- 20 Nakagawara, A. (2001) *Cancer Lett*, 169(2): 107-14.
- Norman et al. *Applied Regression Analysis*. Wiley-Interscience; 3rd edition (April 1998) ISBN: 0471170828
- Nygren et al. (1997) *Current Opinion in Structural Biology*, 7: 463-469.
- 25 Owolabi, J.B. et al. (1999) *J Pharmacol Exp Ther*, 289(3): 1271-6.
- Persic et al., *Gene*, 187: 9, (1997)
- Petty, B.G. et al. (1994) *Ann Neurol*, 36(2): 244-6.

- Pleuvry B. & Pleuvry A., (2000) Analgesia: Markets and Therapies, ISBN 1860674143
- Plückthun, A. Bio/Technology 9: 545-551 (1991)
- Pozza, M., et al. (2000) J Rheumatol, 27(5): 1121-7.
- 5 Priestley, J.V. et al. (2002) Can J Physiol Pharmacol, 80(5): 495-505.
- Qiao, L.Y. and Vizzard, M.A. (2002) J Comp Neurol, 454(2): 200-11.
- Ramer, M.S. et al. (1998) Neurosci Lett, 251(1): 53-6.
- Ramer, M.S. et al. (1999) Pain, Suppl 6: S111-20.
- Reiter, Y. et al, Nature Biotech, 14, 1239-1245, 1996
- 10 Ridgeway, J. B. B. et al, Protein Eng., 9, 616-621, 1996
- Ro, L.S. et al. (1999) Pain, 79(2-3): 264-74.
- Robinson, J. R. ed., Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, Marcel Dekker, Inc., New York, 1978
- Sah, D.W. et al. (2003) Nat Rev Drug Discov, 2(6): 460-72.
- 15 Sambrook and Russell, *Molecular Cloning: a Laboratory Manual*: 3rd edition, 2001, Cold Spring Harbor Laboratory Press
- Sammons, M.J. et al. (2000) Brain Res, 876(1-2): 48-54.
- Schier et al., 1996, J. Mol. Biol. 263:551-567
- Stemmer, Nature, 1994, 370:389-391
- 20 Vaughan et al., Nature Biotechnology 14 309-314, 1996.
- Voet & Voet, *Biochemistry*, 2nd Edition, (Wiley) 1995.
- Ward, E.S. et al., Nature 341, 544-546 (1989)
- Wess, L. In: BioCentury, The Bernstein Report on BioBusiness, 12(42), A1-A7, 2004.
- 25 Whitelegg, N.R.u. and Rees, A.R (2000). Prot. Eng., 12, 815-824
- Witten, Ian H. & Frank, Eibe. Data Mining: Practical Machine Learning Tools and Techniques with Java Implementations. Morgan Kaufmann; (October 11, 1999), ISBN: 1558605525

Table 1
Neutralising potency of human IgG4 NGF antibodies in the calcium mobilisation assay

Antibody	Human NGF IC ₅₀ (nM)	Rat NGF IC ₅₀ (nM)
Mab256	0.76 ± 0.15 ^a	0.79 ± 0.08 ^b
1064F8	2.5 ± 0.6 ^c	5.5
1022E3	18 ± 6 ^c	14
1083H4	30	61 ^e
1021E5	76	75 ^e
1033G9	55 ± 20 ^c	26
1016A8	65 ± 12 ^b	14
1028F8	73	ND
1033B2	85	ND
1024C4	410 ± 120* ^c	565*
1057F11	3700*	ND

Data indicate mean of two separate determinations, except ^an=14, ^bn=12, ^cn=3, ^dn=4 (mean ± sem) and ^en=1. *Values determined by extrapolation. ND = not determined.

Table 2a CDRs of 1021E5-derived optimised clones containing the HCDR3 sequence LNPSLTA (SEQ ID NO: 531)

Antibody numbering	HCDR1	HCDR2	HCDR3	Linker	LCDR1	LCDR2	LCDR3	scFv IC50 in hu NGF binding assay (nM)	scFv IC50 in rat NGF binding assay (nM)	N
LOT1102505	E X G I S G I P I E D E G N S A Q S T E Q S S R I Y D Y A G G D H T I Y D M D V				S G S S S N I G N N Y V S D N N K R P S G T W D S S L S A W V			94	269	5
LOT1131102			L N P S L T A					<0.01	0.09	1
LOT1132089			L N P S L T A		D			0.84	0.68	1
LOT1133511			L N P S L T A			T		1.93	1.24	2
LOT1134009			L N P S L T A					0.14	0.20	4
LOT1146007			L N P S L T A		T		G	0.23	0.02	2
LOT1147003			L N P S L T A					2.38	0.14	1
LOT1147002			L N P S L T A					<0.01	0.10	1
LOT1147001			L N P S L T A					0.76	1.04	2
LOT1148009			L N P S L T A				A	0.25	0.01	2
LOT1150000			L N P S L T A		D			0.01	0.12	1
LOT1150701			L N P S L T A					0.70	0.14	1
LOT1152006			L N P S L T A					0.20	0.16	2
LOT1152010			L N P S L T A					0.67	0.06	1
LOT1152005			L N P S L T A			T		0.23	0.05	2
LOT1156008			L N P S L T A					0.32	1.05	1
LOT1162004			L N P S L T A					0.14	0.22	1
LOT1215009			L N P S L T A			E		0.11	0.23	1
LOT1216008			L N P S L T A					1.43	0.06	1
LOT1216005			L N P S L T A			T		<0.01	0.03	1
LOT1219009			L N P S L T A		R			0.06	0.11	1

Columns on the right hand side of the table show an estimate of NGF neutralising potencies (IC50) for each clone. Purified scFv were assayed in an NGF-binding assay as described in Example 3.

Table 2b SEQ ID NOS corresponding to CDR sequences of clones shown in Table 2a

	HCDR1	HCDR2	HCDR3	LCDR1	LCDR2	LCDR3
LOT1021E05	SEQ ID NO: 33	SEQ ID NO: 34	SEQ ID NO: 35	SEQ ID NO: 38	SEQ ID NO: 39	SEQ ID NO: 40
LOT1131H02	SEQ ID NO: 163	SEQ ID NO: 164	SEQ ID NO: 165	SEQ ID NO: 168	SEQ ID NO: 169	SEQ ID NO: 170
LOT1132H09	SEQ ID NO: 183	SEQ ID NO: 184	SEQ ID NO: 185	SEQ ID NO: 188	SEQ ID NO: 189	SEQ ID NO: 190
LOT1133C11	SEQ ID NO: 193	SEQ ID NO: 194	SEQ ID NO: 195	SEQ ID NO: 198	SEQ ID NO: 199	SEQ ID NO: 200
LOT1134D09	SEQ ID NO: 203	SEQ ID NO: 204	SEQ ID NO: 205	SEQ ID NO: 208	SEQ ID NO: 209	SEQ ID NO: 210
LOT1146D07	SEQ ID NO: 223	SEQ ID NO: 224	SEQ ID NO: 225	SEQ ID NO: 228	SEQ ID NO: 229	SEQ ID NO: 230
LOT1147A03	SEQ ID NO: 433	SEQ ID NO: 434	SEQ ID NO: 435	SEQ ID NO: 438	SEQ ID NO: 439	SEQ ID NO: 440
LOT1147D02	SEQ ID NO: 233	SEQ ID NO: 234	SEQ ID NO: 235	SEQ ID NO: 238	SEQ ID NO: 239	SEQ ID NO: 240
LOT1147F02	SEQ ID NO: 443	SEQ ID NO: 444	SEQ ID NO: 445	SEQ ID NO: 448	SEQ ID NO: 449	SEQ ID NO: 450
LOT1147G09	SEQ ID NO: 243	SEQ ID NO: 244	SEQ ID NO: 245	SEQ ID NO: 248	SEQ ID NO: 249	SEQ ID NO: 250
LOT1149D09	SEQ ID NO: 453	SEQ ID NO: 454	SEQ ID NO: 455	SEQ ID NO: 458	SEQ ID NO: 459	SEQ ID NO: 460
LOT1150D09	SEQ ID NO: 463	SEQ ID NO: 464	SEQ ID NO: 465	SEQ ID NO: 468	SEQ ID NO: 469	SEQ ID NO: 470
LOT1150F01	SEQ ID NO: 253	SEQ ID NO: 254	SEQ ID NO: 255	SEQ ID NO: 258	SEQ ID NO: 259	SEQ ID NO: 260
LOT1150G08	SEQ ID NO: 473	SEQ ID NO: 474	SEQ ID NO: 475	SEQ ID NO: 478	SEQ ID NO: 479	SEQ ID NO: 480
LOT1152D05	SEQ ID NO: 483	SEQ ID NO: 484	SEQ ID NO: 485	SEQ ID NO: 488	SEQ ID NO: 489	SEQ ID NO: 490
LOT1152G10	SEQ ID NO: 493	SEQ ID NO: 494	SEQ ID NO: 495	SEQ ID NO: 498	SEQ ID NO: 499	SEQ ID NO: 500
LOT1156G06	SEQ ID NO: 503	SEQ ID NO: 504	SEQ ID NO: 505	SEQ ID NO: 508	SEQ ID NO: 509	SEQ ID NO: 510
LOT1160E03	SEQ ID NO: 293	SEQ ID NO: 294	SEQ ID NO: 295	SEQ ID NO: 298	SEQ ID NO: 299	SEQ ID NO: 300
LOT1165D04	SEQ ID NO: 303	SEQ ID NO: 304	SEQ ID NO: 305	SEQ ID NO: 308	SEQ ID NO: 309	SEQ ID NO: 310
LOT1215A06	SEQ ID NO: 513	SEQ ID NO: 514	SEQ ID NO: 515	SEQ ID NO: 518	SEQ ID NO: 519	SEQ ID NO: 520
LOT1218H05	SEQ ID NO: 353	SEQ ID NO: 354	SEQ ID NO: 355	SEQ ID NO: 358	SEQ ID NO: 359	SEQ ID NO: 360
LOT1219D09	SEQ ID NO: 523	SEQ ID NO: 524	SEQ ID NO: 525	SEQ ID NO: 528	SEQ ID NO: 529	SEQ ID NO: 530

Table 3
NGF-neutralising potencies of optimised human IgG4 antibodies in three assays of NGF function in whole cells

IgG		FLIPR calcium mobilisation		PC12 cell survival		TF-1 cell proliferation	
Clone	Parent	Human NGF	Rat NGF	Mouse NGF	Human NGF	Rat NGF	Mouse NGF
		IC ₅₀ (nM)		IC ₅₀ (nM)		IC ₅₀ (nM)	
1021E5	-	76	75	47	1300 ^j		
1083H4	-	30 ^a	61	54	1100 ^j		
1126F1	1021E5	0.35	0.15	0.22	2.9		
1126G5	1021E5	0.23	0.16	0.16	1.50		
1126H5	1021E5	0.38	0.15	0.23	8.7		
1127D9	1021E5	0.40	0.22	0.21	0.57		
1127F9	1021E5	0.36	0.14	0.20	0.59		
1131D7	1021E5	117	37	71	670		
1131H2	1021E5	0.27	0.11	0.12	0.58		
1132A9	1021E5	0.39	0.25	0.33	0.90		
1132H9	1021E5	0.35	0.13	0.16	0.55		
1133C11	1021E5	0.45 ^a	0.30 ^a	0.28 ^a	0.53 ± 0.13 ^b	0.10 ± 0.01 ^d	0.10 ± 0.02 ^d
1134D9	1021E5	0.31 ^a	0.14 ^a	0.16 ^a	0.54	0.12 ± 0.02 ^d	
1145D1	1021E5	0.36	0.17	0.24	0.66		
1146D7	1021E5	0.38	0.33	0.31	0.48		
1147D2	1021E5	0.36	0.21	0.24	0.51		
1147G9	1021E5	0.30 ± 0.04 ^b	0.21 ± 0.02 ^b	0.23 ± 0.02 ^b	0.76 ± 0.06 ^b	0.55 ± 0.02 ^b	
1150F1	1021E5	0.32	0.15	0.19	0.47		

Table 3 (cont)

IgG	FLIPR calcium mobilisation			PC12 cell survival		TF-1 cell proliferation	
	Human NGF	Rat NGF	Mouse NGF	Human NGF	Rat NGF	Human NGF	Rat NGF
Clone	Parent	Human NGF	Rat NGF	Mouse NGF	Human NGF	Rat NGF	Mouse NGF
1152H5	1021E5	0.22 ± 0.05 ^b	0.21 ± 0.05 ^b	0.14 ± 0.01 ^b	0.40 ± 0.04 ^e	0.38 ± 0.04 ^e	0.26 ± 0.25 ^d
1155H1	1021E5	0.35	0.18	0.18	0.59		
G1152H5	1152H5	0.22	0.27	0.18	1.1 ± 0.1 ^b	7.3 ± 0.9 ^b	0.44 ± 0.17 ^d
1158A1	1021E5	0.34	0.12	0.11	0.48		
1160E3	1021E5	0.33	0.13	0.12	0.40		
1165D4	1021E5	0.26 ± 0.02 ^b	0.15 ± 0.01 ^b	0.16 ± 0.04 ^b	0.41 ± 0.08 ^e	0.41 ± 0.06 ^e	0.07 ± 0.0 ^d
G1165D4	1165D4	0.32 ^a	0.33 ^a	0.27 ^a	0.86 ± 0.04 ^b	2.63 ± 0.03 ^b	
1175H8	1021E5	0.37	0.15	0.16	1.1		
1211G10	1021E5	0.37	0.16	0.15	0.58		
1214A1	1021E5	0.26 ^a	0.16 ^a	0.14 ^a	0.52 ± 0.07 ^b	0.43 ± 0.07 ^b	
1214D10	1021E5	0.29	0.14	0.13	0.35		
1218H5	1021E5	0.33	0.13	0.15	0.47		
1227H8	1083H4	0.44 ^a	0.43 ^a	0.48 ^a	0.70 ± 0.15 ^b	35 ± 10 ^b	
1230D8	1083H4	0.31 ^a	0.29 ^a	0.37 ^a	0.71 ± 0.14 ^b	37 ± 4 ^b	
1230H7	1021E5	0.27 ± 0.04 ^b	0.18 ± 0.03 ^b	0.15 ± 0.02 ^b	0.42 ± 0.10 ^c	0.32 ± 0.05 ^c	
G1230H7	1230H7	0.31 ^a	0.34 ^a	0.25 ^a	2.5 ± 0.2 ^b	7.5 ± 0.4 ^b	
1252A5	1133C11	0.33 ± 0.03 ^c	0.29 ± 0.06 ^c	0.26 ± 0.01 ^c	0.94 ± 0.13 ^f	2.7 ± 0.6 ^f	0.42 ± .15 ^d
Mab 256	-	0.76 ± 0.15 ^h	0.79 ± 0.08 ^g	1.4 ± 0.2 ⁱ	23 ± 1 ⁱ	44 ± 7 ^f	0.72 ± 0.40 ^d
							5 ± 3 ^d
							6 ± 4 ^d
							7 ± 3 ^d

Data are n=1 except; ^an=2; ^bn=3; ^cn=4; ^dn=5; ^en=6; ^fn=7; ^gn=12; ^hn=14; ⁱn=15; ^jextrapolated

Table 4
Cross-reactivity of optimised human IgG4 NGF antibodies
with other neurotrophins

IgG	BDNF, %	NT-3, %	NT-4, %
1133C11	0.7-3.1	0.9-1.8	0-1.7
1147G9	0-1.3	0.1-0.9	0-1.3
1152H5	0-1.5	0-0.5	0.2-1.2
1165D4	0-1.3	0-0.7	0-1.5
1214A1	0-1.4	0-1.0	0-1.0
1230H7	0-1.1	0-0.8	0-0.7
1252A5	0-1.4	0-1.1	0-0.9

Data in columns show the range of calculated antibody cross-reactivities. Values are calculated as percentage of the signal observed against each neurotrophin, relative to the NGF binding signal at the same test antibody concentration. Neurotrophins were coated to assay plates at a concentration of 100ng/well, and binding of test antibodies was measured over the concentration range 0.03 - 10nM. Data represent the result of a single experiment.

48

Table 5
Summary of binding inhibition constant determinations for 1252A5 and G1152H5. Data represent mean $\pm$ s.e.m. of three independent experiments.

IgG	pKi vs human NGF		pKi vs rat NGF	
	TrkA	p75	TrkA	p75
1252A5	10.26 $\pm$ 0.08*	9.85 $\pm$ 0.04	9.79 $\pm$ 0.04**	9.55 $\pm$ 0.03
G1152H5	9.59 $\pm$ 0.08 ^s	9.56 $\pm$ 0.04	9.18 $\pm$ 0.08 ^s	9.24 $\pm$ 0.05

* P<0.01 c.f. hu NGF / p75 interaction
** P<0.05 c.f. rat NGF / p75 interaction
^s N/S c.f. p75
Student's unpaired T-test

Table 6

85

IgG	IC ₅₀ (nM)	Ki (nM)
NGF	2.4	2.1
1252A5	0.068	0.061
G1152H5	0.204	0.184
MAB256	1.94	1.76
MAB5260Z	0.368	0.333

Table 7

IgG	IC ₅₀ (nM)	Ki (nM)
NGF	1.3	1.2
1252A5	0.151	0.140
G1152H5	0.538	0.499
MAB256	1.48	1.38
MAB5260Z	0.310	0.288

Table 8

IgG	IC ₅₀ (nM)	Ki (nM)
NGF	0.686	0.568
1252A5	0.188	0.155
G1152H5	0.348	0.288
MAB256	0.304	0.252
MAB5260Z	0.570	0.472

Table 9

IgG	IC ₅₀ (nM)	Ki (nM)
NGF	0.783	0.710
1252A5	0.302	0.274
G1152H5	0.781	0.708
MAB256	2.94	2.67
MAB5260Z	0.587	0.532

CLAIMS:

1. An isolated specific binding member for nerve growth factor (NGF), comprising an antibody antigen-binding site which is composed
5 of a human antibody VH domain and a human antibody VL domain and which comprises a set of CDRs HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 and LCDR3, wherein the VH domain comprises HCDR 1, HCDR2, HCDR3 and a framework and the VL domain comprises LCDR1, LCDR2, LCDR3 and a framework, wherein the set of CDRs consists of a set of CDRs
10 selected from the group consisting of:
the 1133C11 set of CDRs, defined wherein the HCDR1 has the amino acid sequence of SEQ ID NO: 193, the HCDR2 has the amino acid sequence of SEQ ID NO: 194, the HCDR3 has the amino acid sequence of SEQ ID NO: 195, the LCDR1 has the amino acid sequence of SEQ ID NO:
15 198, the LCDR2 has the amino acid sequence of SEQ ID NO: 199, and the LCDR3 has the amino acid sequence of SEQ ID NO: 200;
a set of CDRs which contains one or two amino acid substitutions compared with the 1133C11 set of CDRs;
each set of CDRs as shown for individual clones in Table 2;
20 and
a set of CDRs which contains the 113C11 set of CDRs with the amino acid sequence MISSLQP (SEQ ID NO: 533) or the amino acid sequence FNSALIS (SEQ ID NO: 532) substituted for the amino acid sequence LNPSLTA (SEQ ID NO: 531) within HCDR3.
25
2. An isolated specific binding member according to claim 1 wherein the one or two substitutions are at one or two of the following residues within the CDRs, using the standard numbering of Kabat:
30
31, 34 in HCDR1

51, 55, 56, 57, 58, 65 in HCDR2

35 96 in HCDR3

26, 27, 27A, 27B, 28, 29, 30 in LCDR1

56 in LCDR2

5

90, 94 in LCDR3.

3. An isolated specific binding member according to claim 2
wherein the one or two substitutions are made at the following
10 positions from among the identified groups of possible substitute
residues for each position:

<u>Position of substitution</u>	<u>Substitute Residue selected from the group consisting of</u>
31 in HCDR1:	A
34 in HCDR1:	V
20 51 in HCDR2:	V
55 in HCDR2:	N
56 in HCDR2:	A
57 in HCDR2:	V
58 in HCDR2:	S
25 65 in HCDR2:	D
96 in HCDR3:	N
26 in LCDR1:	T
30 26 in LCDR1:	G
27 in LCDR1:	N
27 in LCDR1:	R
27A in LCDR1:	T
27A in LCDR1:	P
35 27B in LCDR1:	D

28 in LCDR1: T
29 in LCDR1: E
30 in LCDR1: D

5 56 in LCDR2: T

90 in LCDR3: A
94 in LCDR3: G.

10 4. An isolated specific binding member according to claim 3
wherein residue 29 within LCDR1 is E.

5. An isolated specific binding member according to claim 1
comprising a set of CDRs which contains the 113C11 set of CDRs with
15 the amino acid sequence MISSLQP (SEQ ID NO: 533) substituted for the
amino acid sequence LNPSLTA (SEQ ID NO: 531) within HCDR3.

6. An isolated specific binding member according to claim 1
comprising a set of CDRs which contains the 113C11 set of CDRs with
20 the amino acid sequence FNSALIS (SEQ ID NO: 532) substituted for the
amino acid sequence LNPSLTA (SEQ ID NO: 531) within HCDR3.

7. An isolated specific binding member according to claim 1
comprising the 113C11 set of CDRs.

25

8. An isolated specific binding member according to any one of
claims 1 to 7 wherein the VH domain framework is human heavy chain
germline framework and/or the VL domain framework is human light
chain germline framework.

30

9. An isolated specific binding member according to claim 8
wherein the heavy chain germline framework comprises VH1 DP10.

10. An isolated specific binding member according to claim 8 or
35 claim 9 wherein the light chain germline framework comprises VL Vλ1.

11. An isolated specific binding member according to any one of claims 1 to 10 which binds rat or mouse NGF.

5 12. An isolated specific binding member according to any one of claims 1 to 11 which preferentially blocks NGF binding to TrkA receptor over NGF binding to p75 receptor.

10 13. A specific binding member according to any one of claims 9 to 12 comprising the 1252A5 VH domain (SEQ ID NO: 392).

14. A specific binding member according to any one of claims 9 to 13 comprising the 1252A5 VL domain (SEQ ID NO: 397).

15 15. A specific binding member according to any one of claims 1 to 14 that binds human NGF with affinity equal to or better than the affinity of an antigen-binding site for human NGF formed by the 1252A5 VH domain (SEQ ID NO: 392) and the 1252A5 VL domain (SEQ ID NO: 397), the affinity of the specific binding member and the
20 affinity of the antigen-binding site being as determined under the same conditions.

16. A specific binding member according to any one of claims 1 to 15 that binds to and/or neutralises human NGF.

25

17. A specific binding member according to claim 16 that neutralizes human NGF, with a potency equal to or better than the potency of a NGF antigen-binding site formed by the 1252A5 VH domain (SEQ ID NO: 392) and the 1252A5 VL domain (SEQ ID NO: 397), the
30 potency of the specific binding member and the potency of the antigen-binding site being as determined under the same conditions.

18. A specific binding member according to any one of claims 9 to 11 comprising the 1152H5 VH domain (SEQ ID NO: 262).

35

30. A composition comprising a specific binding member, antibody VH domain or antibody VL according to any one of claims 1 to 29 and at least one additional component.
- 5 31. A composition according to claim 30 comprising a pharmaceutically acceptable excipient, vehicle or carrier.
32. An isolated nucleic acid which comprises a nucleotide sequence encoding a specific binding member or antibody VH or VL domain of a
10 specific binding member according to any one of claims 1 to 29.
33. A host cell *in vitro* transformed with nucleic acid according to claim 32.
- 15 34. A method of producing a specific binding member or antibody VH or VL domain, the method comprising culturing host cells according to claim 33 under conditions for production of said specific binding member or antibody VH or VL domain.
- 20 35. A method according to claim 34 further comprising isolating and/or purifying said specific binding member or antibody VH or VL variable domain.
36. A method according to claim 34 or claim 35 further comprising
25 formulating the specific binding member or antibody VH or VL variable domain into a composition including at least one additional component.
37. A method for producing an antibody antigen-binding domain for
30 NGF, the method comprising

19. A specific binding member according to any one of claims 9 to 11 or claim 18 comprising the 1152H5 VL domain (SEQ ID NO: 267).
20. A specific binding member according to any one of claims 9 to 11 comprising the 1165D4 VH domain (SEQ ID NO: 302).
21. A specific binding member according to any one of claims 9 to 11 or claim 20 comprising the 1165D4 VL domain (SEQ ID NO: 307).
22. A specific binding member according to any one of claims 9 to 11 comprising the 1230H7 VH domain (SEQ ID NO: 362).
23. A specific binding member according to any one of claims 9 to 11 or claim 22 comprising the 1230H7 VL domain (SEQ ID NO: 367).
24. A specific binding member according to any one of claims 1 to 23 that comprises an scFv antibody molecule.
25. A specific binding member according to any one of claims 1 to 23 that comprises an antibody constant region.
26. A specific binding member according to claim 25 that comprises a whole antibody.
27. A specific binding member according to claim 26 wherein the whole antibody is IgG4.
28. An isolated antibody VH domain of a specific binding member according to any one of claims 1 to 23.
29. An isolated antibody VL domain of a specific binding member according to any one of claims 1 to 23.

providing, by way of addition, deletion, substitution or insertion of one or more amino acids in the amino acid sequence of a parent VH domain comprising HCDR 1, HCDR2 and HCDR3, wherein the parent VH domain HCDR1, HCDR2 and HCDR3 are the 1252A5 set of HCDRs, defined wherein the HCDR1 has the amino acid sequence of SEQ ID NO: 393, the HCDR2 has the amino acid sequence of SEQ ID NO: 394, the HCDR3 has the amino acid sequence of SEQ ID NO: 395, or the 1021E5 set of HCDRs, defined wherein the HCDR1 has the amino acid sequence of SEQ ID NO: 33, the HCDR2 has the amino acid sequence of SEQ ID NO: 34, the HCDR3 has the amino acid sequence of SEQ ID NO: 35, a VH domain which is an amino acid sequence variant of the parent VH domain, and optionally combining the VH domain thus provided with one or more VL domains to provide one or more VH/VL combinations; and

testing said VH domain which is an amino acid sequence variant of the parent VH domain or the VH/VL combination or combinations to identify an antibody antigen binding domain specific for NGF.

38. A method according to claim 37 wherein the parent VH domain amino acid sequence is selected from the group consisting of SEQ ID NO: 392 and SEQ ID NO: 32.

39. A method according to claim 37 or claim 38 wherein said one or more VL domains is provided by way of addition, deletion, substitution or insertion of one or more amino acids in the amino acid sequence of a parent VL domain comprising LCDR 1, LCDR2 and LCDR3, wherein the parent VL domain LCDR1, LCDR2 and LCDR3 are the 1252A5 set of LCDRs, defined wherein the LCDR1 has the amino acid sequence of SEQ ID NO: 398, the LCDR2 has the amino acid sequence of SEQ ID NO: 399, the LCDR3 has the amino acid sequence of SEQ ID NO: 400, or the 1021E5 set of LCDRs, defined wherein the LCDR1 has the amino acid sequence of SEQ ID NO: 38, the LCDR2 has the amino acid sequence of SEQ ID NO: 39, the LCDR3 has the amino acid sequence of SEQ ID NO: 40, producing one or more VL domains each of which is an amino acid sequence variant of the parent VL domain.

40. A method according to claim 39 wherein the parent VL domain amino acid sequence is selected from the group consisting of SEQ ID NO: 397 and SEQ ID NO: 37.

5

41. A method according to any of claims 37 to 40, wherein the NGF is human NGF.

42. A method for producing an antibody antigen-binding domain for
10 NGF, the method comprising
providing, by way of addition, deletion, substitution or
insertion of one or more amino acids in the amino acid sequence of a
parent VH domain comprising HCDR 1, HCDR2 and HCDR3, wherein the
parent VH domain HCDR1, HCDR2 and HCDR3 are the 1152H5 set of HCDRs,
15 defined wherein the HCDR1 has the amino acid sequence of SEQ ID NO:
263, the HCDR2 has the amino acid sequence of SEQ ID NO: 264, the
HCDR3 has the amino acid sequence of SEQ ID NO: 265, the 1165D4 set
of HCDRs, defined wherein the HCDR1 has the amino acid sequence of
SEQ ID NO: 303, the HCDR2 has the amino acid sequence of SEQ ID NO:
20 304, the HCDR3 has the amino acid sequence of SEQ ID NO: 305, or the
1230H7 set of HCDRs, defined wherein the HCDR1 has the amino acid
sequence of SEQ ID NO: 363, the HCDR2 has the amino acid sequence of
SEQ ID NO: 364, the HCDR3 has the amino acid sequence of SEQ ID NO:
365, a VH domain which is an amino acid sequence variant of the
25 parent VH domain, and optionally combining the VH domain thus
provided with one or more VL domains to provide one or more VH/VL
combinations; and
testing said VH domain which is an amino acid sequence variant
of the parent VH domain or the VH/VL combination or combinations to
30 identify an antibody antigen binding domain specific for NGF.

43. A method according to claim 42 wherein the parent VH domain amino acid sequence is selected from the group consisting of SEQ ID NO: 262, SEQ ID NO: 302 and SEQ ID NO: 362.

35

44. A method according to claim 42 or claim 43 wherein said one or more VL domains is provided by way of addition, deletion, substitution or insertion of one or more amino acids in the amino acid sequence of a parent VL domain comprising LCDR 1, LCDR2 and LCDR3, wherein the parent VL domain LCDR1, LCDR2 and LCDR3 are the 1152H5 set of LCDRs, defined wherein the LCDR1 has the amino acid sequence of SEQ ID NO: 268, the LCDR2 has the amino acid sequence of SEQ ID NO: 269, the LCDR3 has the amino acid sequence of SEQ ID NO: 270, the 1165D4 set of LCDRs, defined wherein the LCDR1 has the amino acid sequence of SEQ ID NO: 308, the LCDR2 has the amino acid sequence of SEQ ID NO: 309, the LCDR3 has the amino acid sequence of SEQ ID NO: 310, or the 1230H7 set of LCDRs, defined wherein the LCDR1 has the amino acid sequence of SEQ ID NO: 368, the LCDR2 has the amino acid sequence of SEQ ID NO: 369, the LCDR3 has the amino acid sequence of SEQ ID NO: 370, producing one or more VL domains each of which is an amino acid sequence variant of the parent VL domain.

45. A method according to claim 44 wherein the parent VL domain amino acid sequence is selected from the group consisting of SEQ ID NO: 267, SEQ ID NO: 307 and SEQ ID NO: 367.

46. A method according to any of claims 42 to 45, wherein the NGF is human NGF.

47. A method according to any one of claims 37 to 46 wherein said VH domain which is an amino acid sequence variant of the parent VH domain is provided by CDR mutagenesis.

48. A method according to any one of claims 37 to 47 further comprising producing the antibody antigen-binding site as a component of an IgG, scFv or Fab antibody molecule.

49. A method for producing a specific binding member that binds NGF, which method comprises:

providing starting nucleic acid encoding a VH domain or a starting repertoire of nucleic acids each encoding a VH domain, wherein the VH domain or VH domains either comprise a HCDR1, HCDR2 and/or HCDR3 to be replaced or lack a HCDR1, HCDR2 and/or HCDR3

5 encoding region;

combining said starting nucleic acid or starting repertoire with donor nucleic acid or donor nucleic acids encoding or produced by mutation of the amino acid sequence of HCDR1 SEQ ID NO: 193, HCDR2 SEQ ID NO: 194, and/or HCDR3 SEQ ID NO: 395, 265, 305, 365 or

10 35 such that said donor nucleic acid is or donor nucleic acids are inserted into the CDR1, CDR2 and/or CDR3 region in the starting nucleic acid or starting repertoire, so as to provide a product repertoire of nucleic acids encoding VH domains;

expressing the nucleic acids of said product repertoire to
15 produce product VH domains;

optionally combining said product VH domains with one or more VL domains;

selecting a specific binding member for NGF, which specific binding member comprises a product VH domain and optionally a VL
20 domain; and

recovering said specific binding member or nucleic acid encoding it.

50. A method according to claim 49 wherein the donor nucleic
25 acids are produced by mutation of said HCDR1 and/or HCDR2.

51. A method according to claim 49 wherein the donor nucleic acid is produced by mutation of HCDR3.

30 52. A method according to claim 51 comprising providing the donor nucleic acid by mutation of nucleic acid encoding the amino acid sequence of 1252A5 HCDR3 (SEQ ID NO: 395) or 1021E5 HCDR3 (SEQ ID NO: 35).

53. A method according to claim 49 comprising providing the donor nucleic acid by random mutation of nucleic acid.
54. A method according to any one of claims 49 to 53 further
5 comprising attaching a product VH domain that is comprised within the recovered specific binding member to an antibody constant region.
55. A method according to any one of claims 49 to 53 comprising
10 providing an IgG, scFv or Fab antibody molecule comprising the product VH domain and a VL domain.
56. A method according to any of claims 49 to 55, wherein the NGF
15 is human NGF.
57. A method according to any one of claims 37 to 56, further comprising testing the antibody antigen-binding domain or specific binding member that binds NGF for ability to neutralize NGF.
- 20 58. A method according to claim 57 wherein a specific binding member that comprises an antibody fragment that binds and neutralizes NGF is obtained.
59. A method according to claim 58 wherein the antibody fragment
25 is an scFv antibody molecule.
60. A method according to claim 58 wherein the antibody fragment is an Fab antibody molecule.
- 30 61. A method according to claim 59 or claim 60 further comprising providing the VH domain and/or the VL domain of the antibody fragment in a whole antibody.

62. A method according to any one of claims 37 to 61 further comprising formulating the specific binding member that binds NGF, antibody antigen-binding site or an antibody VH or VL variable domain of the specific binding member or antibody antigen-binding site that binds NGF, into a composition including at least one additional component.

63. A method according to any one of claims 37 to 62 further comprising binding a specific binding member that binds NGF to NGF or a fragment of NGF.

64. A method comprising binding a specific binding member that binds NGF according to any one of claims 1 to 27 to human NGF or a fragment of human NGF.

65. A method according to claim 63 or claim 64 wherein said binding takes place *in vitro*.

66. A method according to any of claims 63 to 65, comprising binding the specific binding member to human NGF or a fragment of human NGF.

67. A method according to any one of claims 63 to 66 comprising determining the amount of binding of specific binding member to NGF or a fragment of NGF.

68. A method according to any one of claims 37 to 67 further comprising use of the specific binding member in the manufacture of a medicament for treatment of a disease or disorder in which NGF plays a role.

69. Use of a specific binding member according to any one of claims 1 to 27 in the manufacture of a medicament for treatment of a disease or disorder in which NGF plays a role.

70. A method of treatment of a disease or disorder in which NGF plays a role, the method comprising administering a specific binding member according to any one of claims 1 to 27 to a patient with the disease or disorder or at risk of developing the disease or disorder.
71. A method or use according to claim 68, claim 69 or claim 70, wherein the disease or disorder is selected from the group consisting of pain, asthma, chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary fibrosis, other diseases of airway inflammation, diabetic neuropathy, cardiac arrhythmias, HIV, arthritis, psoriasis and cancer.
72. A method or use according to claim 71 wherein said treatment is of pain.

Figure 1A

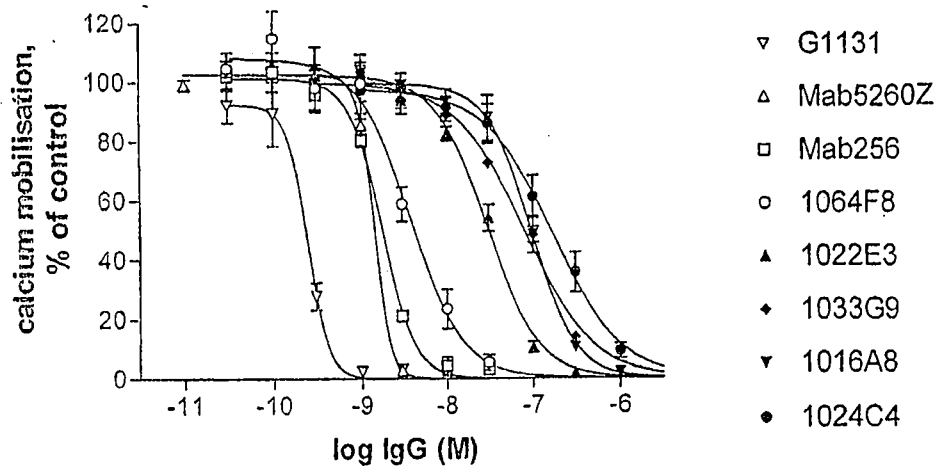


Figure 1B

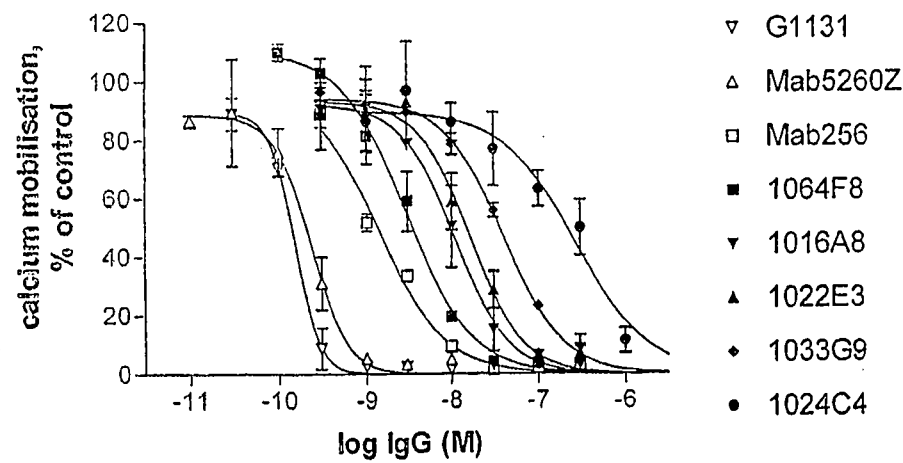


Figure 2A

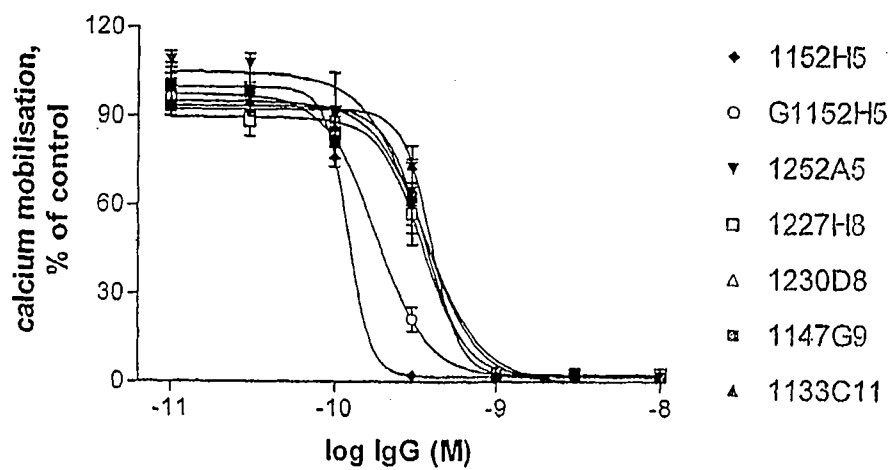


Figure 2B

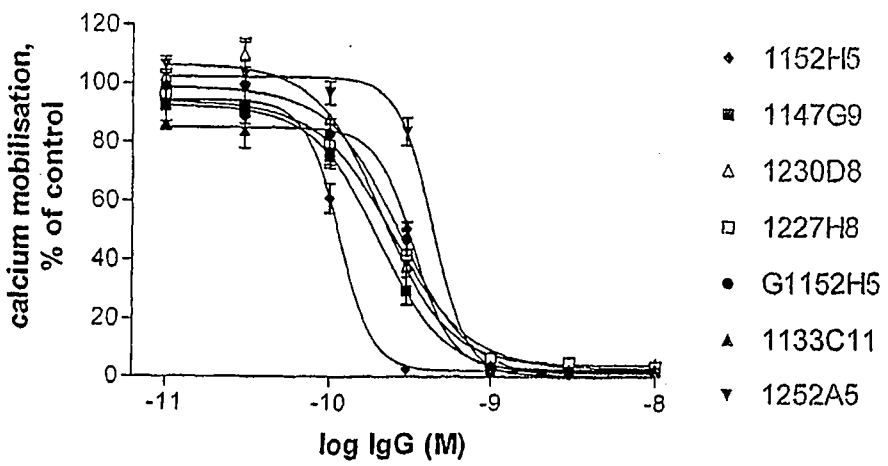


Figure 2C

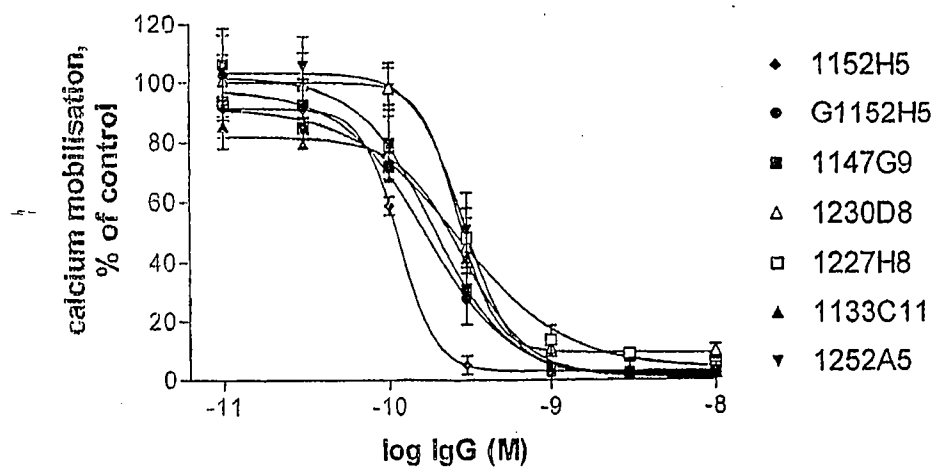


Figure 3A

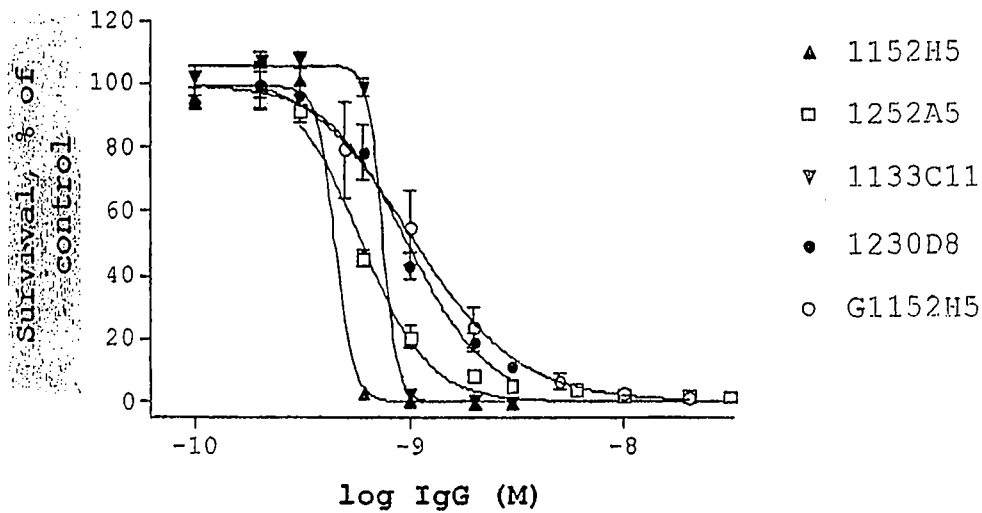


Figure 3B

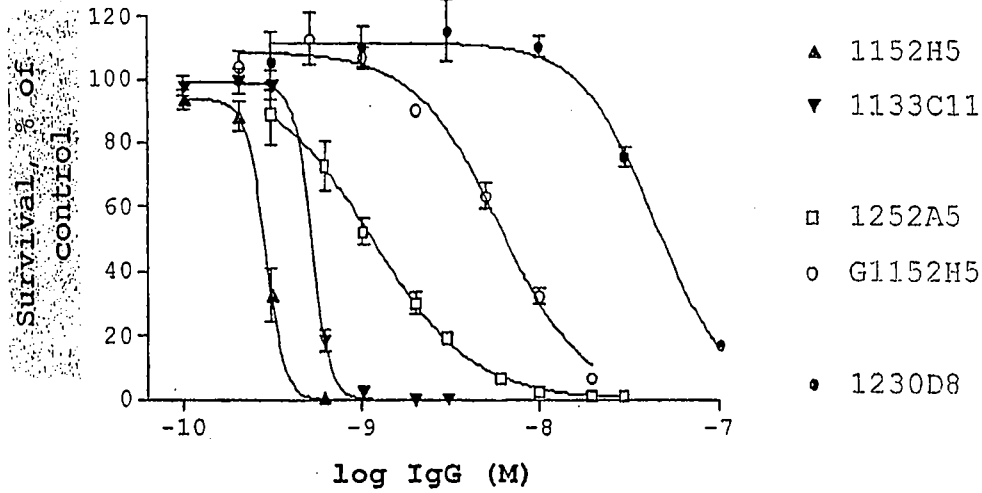


Figure 4A

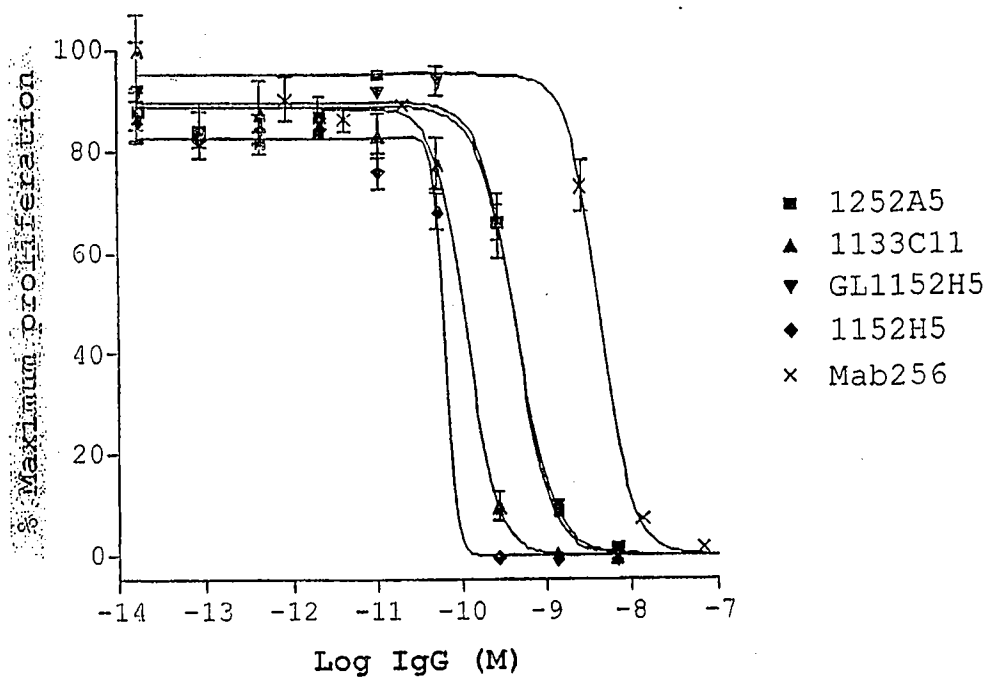


Figure 4B

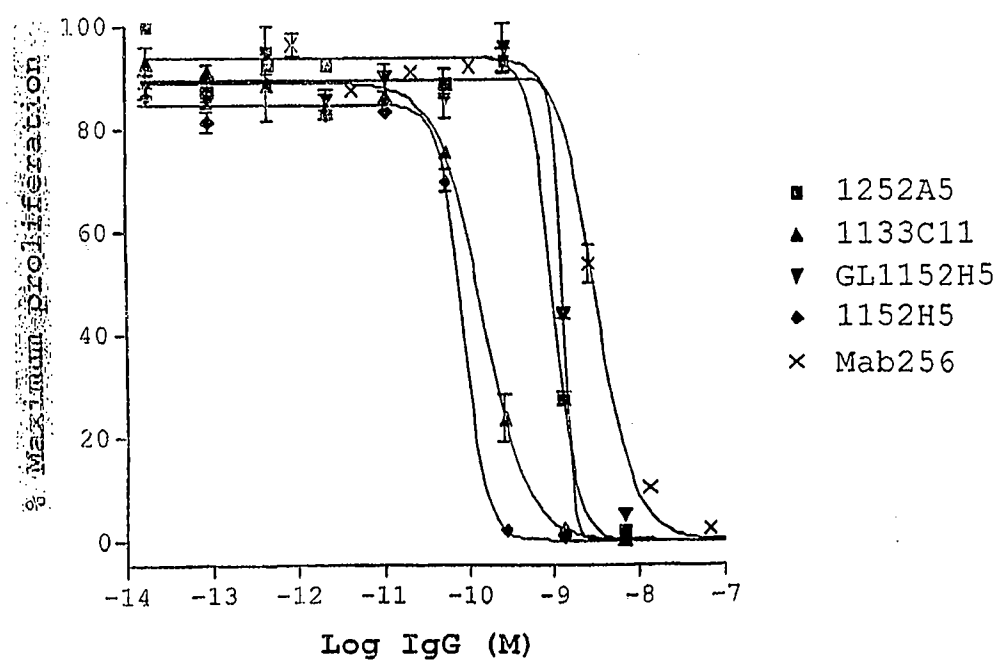


Figure 4C

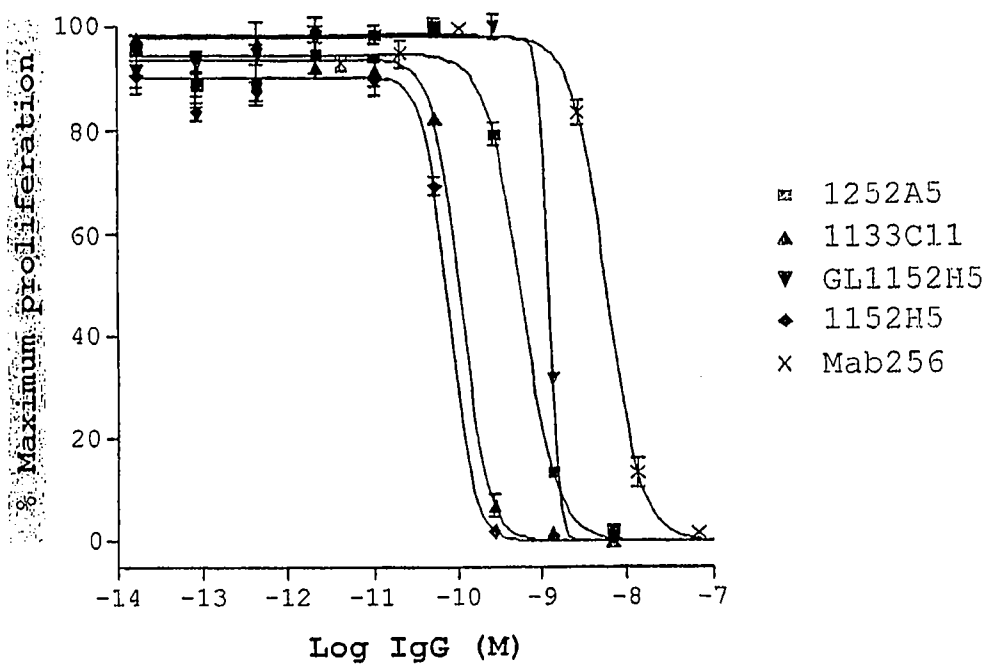


FIGURE 5

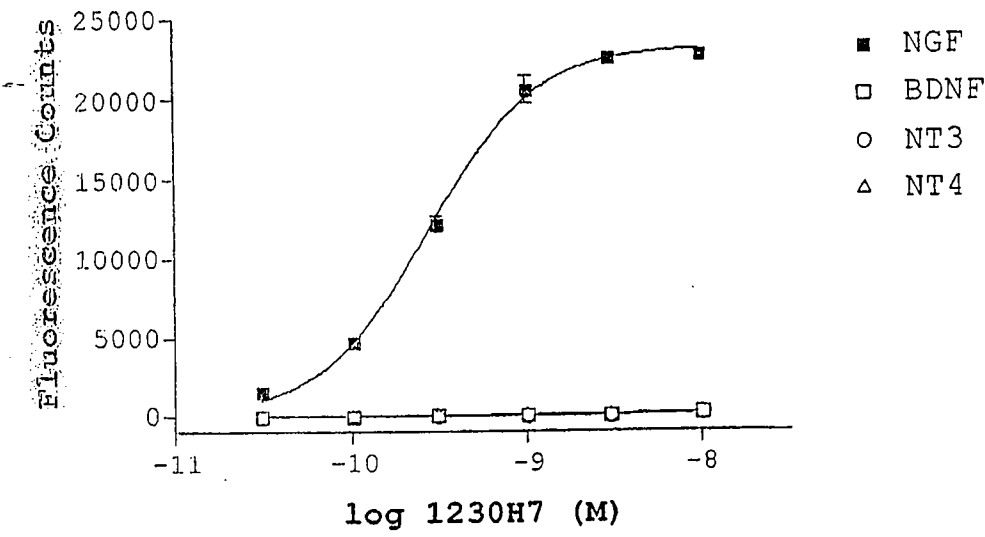


Figure 6A

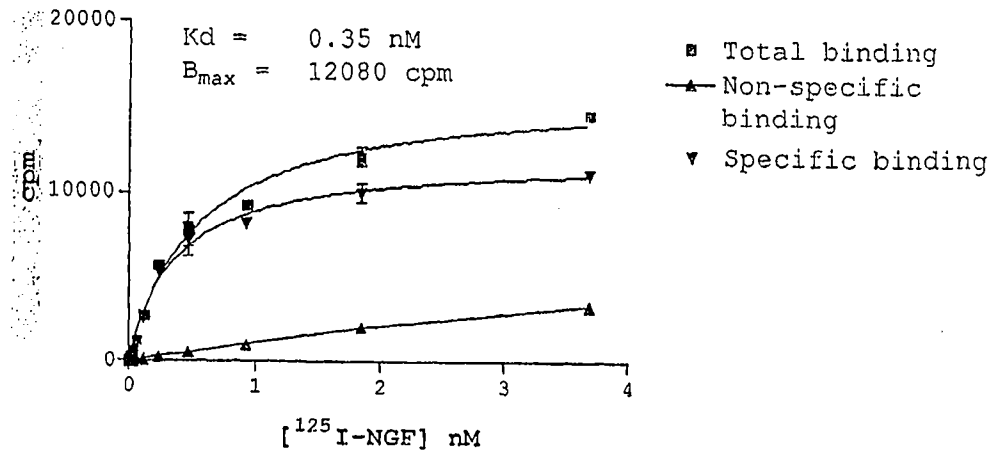
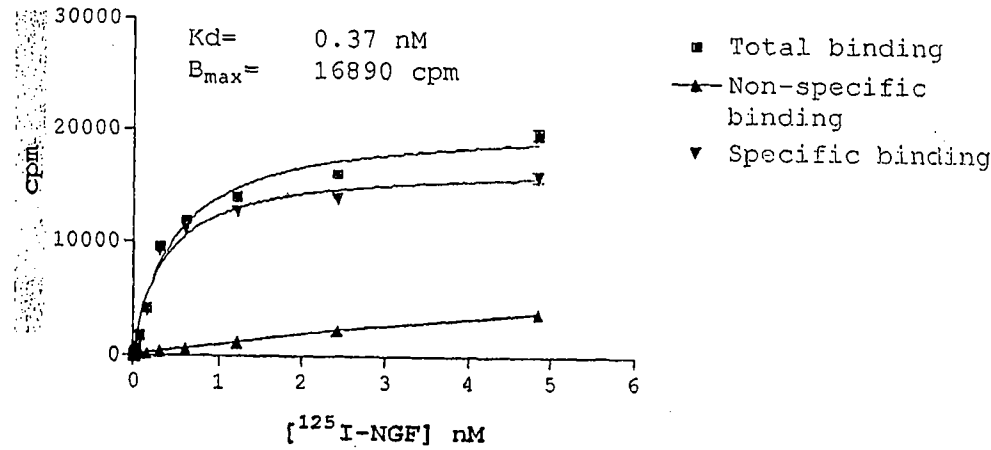


Figure 6B



9/12

64

Figure 7A

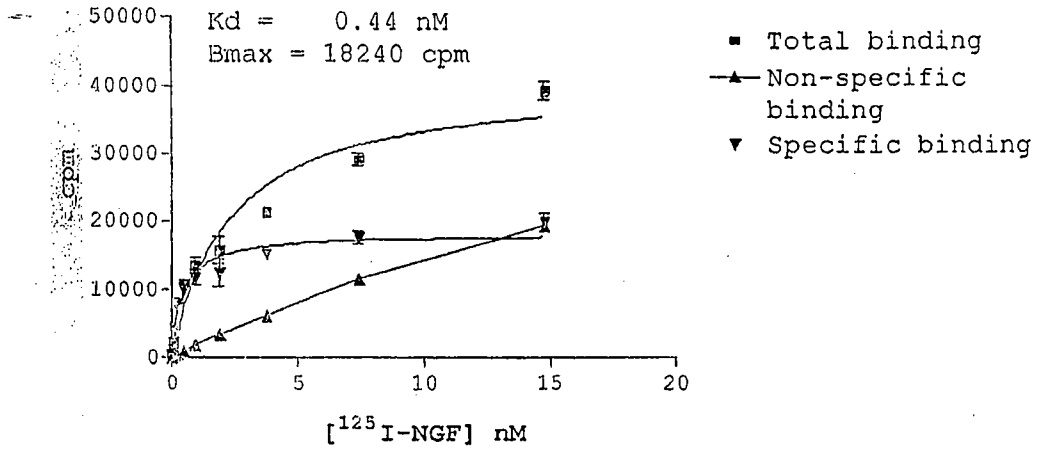


Figure 7B

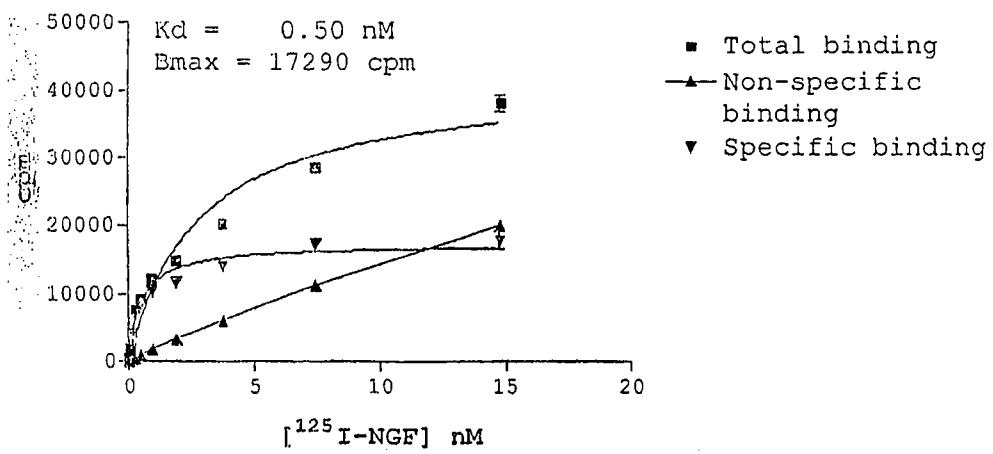


Figure 8A

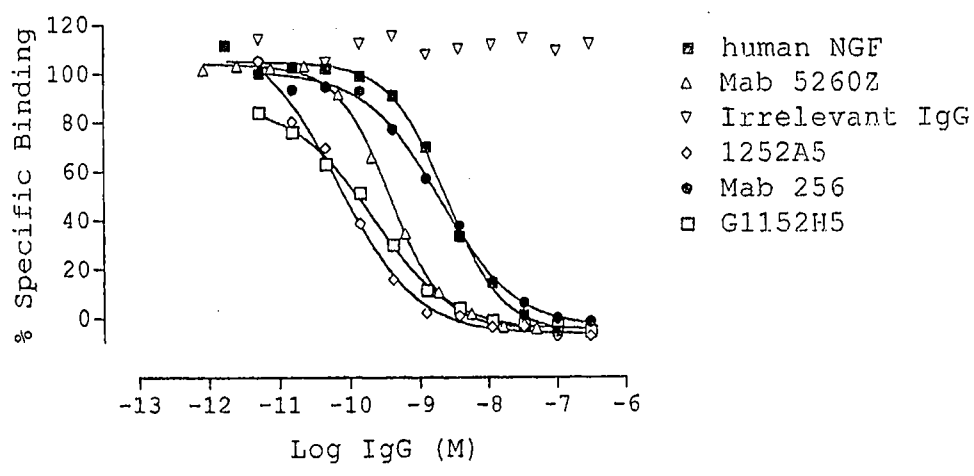


Figure 8B

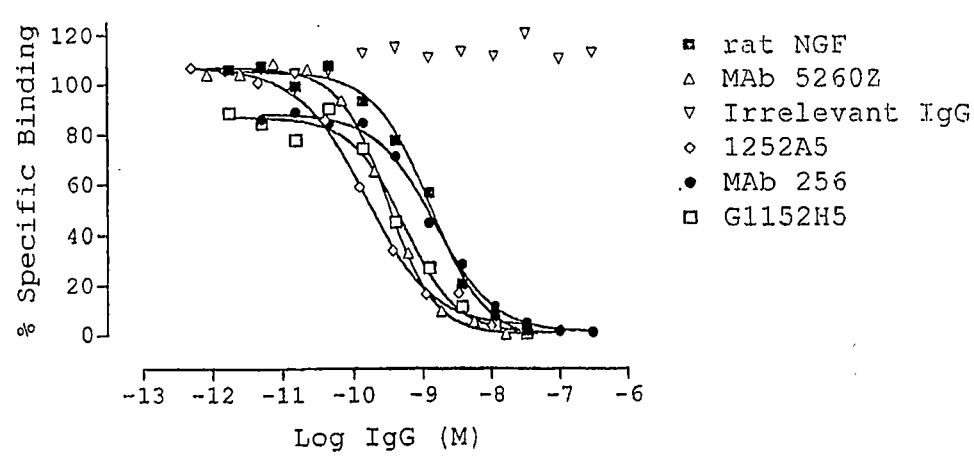


Figure 9A

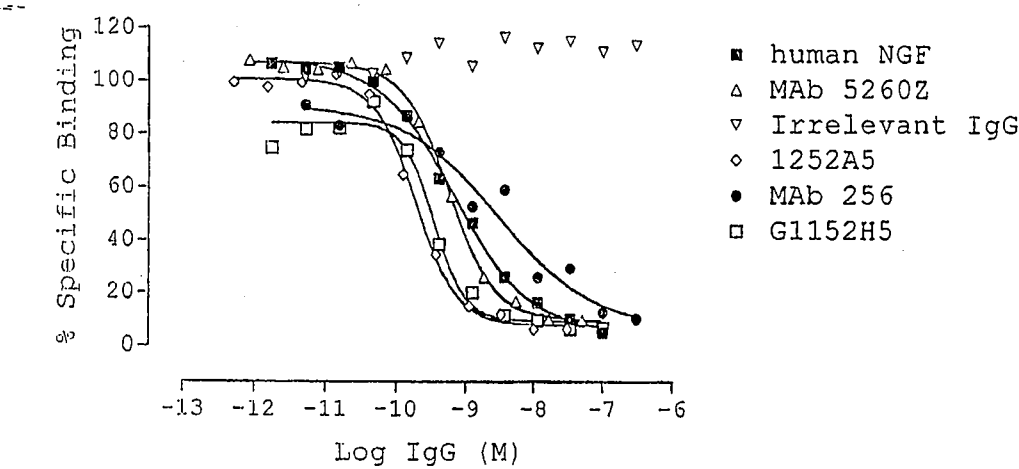


Figure 9B

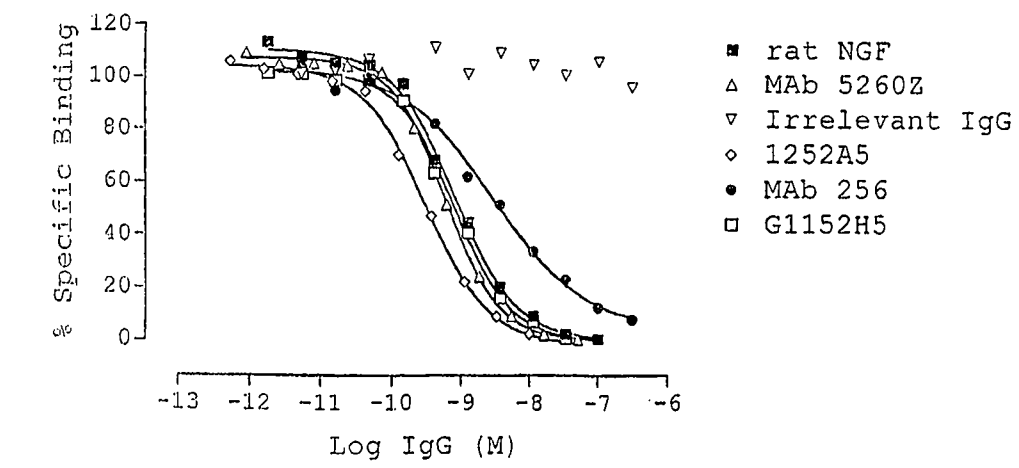
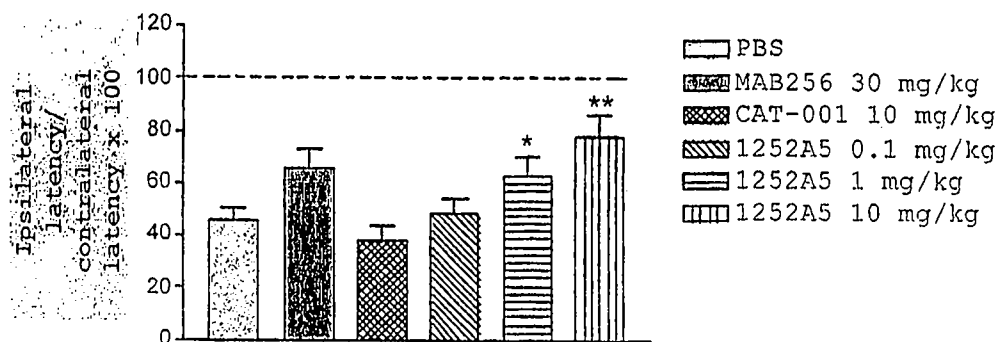


FIGURE 10



* $P < 0.05$ and ** $P < 0.01$ c.f. CAT-001 null isotype antibody control (n=13-16 animals per group)

sequence listing
SEQUENCE LISTING

<110> Cambridge Antibody Technology Limited
<110> Elan Pharma International Limited

<120> Specific Binding Members for NGF

<130> SMW/CP6347033

<140>

<141>

<150> US 60/645,587

<151> 2005-01-24

<160> 537

<170> PatentIn version 3.1

<210> 1

<211> 396

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1064F8 VH nucleotide sequence

<400> 1

gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggctc	60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatgctt acacctgggt gcgacaggcc	120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcgccccca tctttggttc aacaaactac	180
gcacagaagt tccagggcag actcacgatt accgcggacg aattcacgag cacagcccat	240
atggagctga gcagcctgac atctgcggac acggccgtat attactgtgc gggaggcagt	300
gacttatatt gtagtggtgg taactgctac gggggcggtc actactacta ctacatggac	360
gtctgggggc aagggaccac ggtcaccgtc tcgagt	396

<210> 2

<211> 132

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1064F8 VH amino acid sequence

<400> 2

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

sequence listing

Ala Gly Gly Ser Asp Leu Tyr Cys Ser Gly Gly Asn Cys Tyr Gly Gly
 100 105 110

Gly His Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
 115 120 125

Thr Val Ser Ser
 130

<210> 3
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <223> 1064F8 VH CDR1 amino acid sequence

<400> 3

Ser Tyr Ala Tyr Thr
 1 5

<210> 4
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <223> 1064F8 VH CDR2 amino acid sequence

<400> 4

Gly Ile Val Pro Ile Phe Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 1 5 10 15

Gly

<210> 5
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <223> 1064F8 VH CDR3 amino acid sequence

<400> 5

Gly Ser Asp Leu Tyr Cys Ser Gly Gly Asn Cys Tyr Gly Gly Gly His
 1 5 10 15

Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp Val
 20

<210> 6
 <211> 330
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <223> 1064F8 VL nucleotide sequence

<400> 6

tcgtctgagc tgactcagga ccctgctgtg tctgtggcct tgggacagac agtcaggatc 60

acttgactg gaaccagcag tgacgttggt gggtataact atgtctcctg gtaccaacaa 120

caccaggca aagcccccaa actcatgatt tatgagggca gtaagcggcc ctcagggggtt 180

70

sequence listing

tctaatacgct tctctggctc caagtctggc aacacggcct ccctgacaat ctctgggctc 240
 caggctgagg acgaggctga ttattactgc agctcatata caaccaggag cactcgagtt 300
 ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta 330

<210> 7
 <211> 110
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <223> 1064F8 VL amino acid sequence

<400> 7

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

<210> 8
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <223> 1064F8 VL CDR1 amino acid sequence

<400> 8

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

<210> 9
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <223> 1064F8 VL CDR2 amino acid sequence

<400> 9

Glu Gly Ser Lys Arg Pro Ser
 1 5

<210> 10
 <211> 10
 <212> PRT

sequence listing

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1064F8 VL CDR3 amino acid sequence

<400> 10

Ser Ser Tyr Thr Thr Arg Ser Thr Arg Val
1 5 10

<210> 11

<211> 381

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1022E3 VH nucleotide sequence

<400> 11

caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaagtt 60
tcctgcaagg catctggata cagcttcata aactactcta tgcactgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag gacttgagtg gataggaata atcaatcctg gtggtgacag cacaaaatac 180
acacagaggt tccaggacag agtcaccatg acctgggaca cgtccacgag cacagtctac 240
atggaccta gcagcctgag atctgaggac acggccatct attactgtgc gagaggcctc 300
caccatcc ctatgatgtt agcgactatt aaccaattt ttgcctactg gggccaggga 360
accctggtca ccgtctcgag t 381

<210> 12

<211> 127

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1022E3 VH amino acid sequence

<400> 12

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

sequence listing

<210> 13
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1022E3 VH CDR1 amino acid sequence

<400> 13

Asn Tyr Ser Met His
1 5

<210> 14
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1022E3 VH CDR2 amino acid sequence

<400> 14

Ile Ile Asn Pro Gly Gly Asp Ser Thr Lys Tyr Thr Gln Arg Phe Gln
1 5 10 15

Asp

<210> 15
<211> 18
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1022E3 VH CDR3 amino acid sequence

<400> 15

Gly Leu His Pro Ile Pro Met Met Leu Ala Thr Ile Asn Pro Ile Phe
1 5 10 15

Ala Tyr

<210> 16
<211> 330
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1022E3 VL nucleotide sequence

<400> 16
tcttctgagc tgactcagga ccctgctgta tctgtggcct tgggacagac agtcaggatc 60
acatgccgag gagacagcct ccgaaactat tatgcaaact ggtaccagca gaagccggga 120
caggcccctg tacttgtcat ctatgatgaa aataagcggc cctcagggat ccagaccga 180
ttctctggct ccggctcagg gaacacagct tccttgacca tcaccggggc tcaggcggaa 240
gatgaggctg actatttctg caactcccgg gacacctttg gttacgttcg cgatgtgtta 300
ttcggcggag ggaccaaggt caccgtccta 330

<210> 17
<211> 110
<212> PRT
<213> Homo sapiens

sequence listing

<220>

<223> 1022E3 VL amino acid sequence

<400> 17

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

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

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

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

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

Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Asn Ser Arg Asp Thr Phe Gly Tyr Val
85 90 95

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

<210> 18

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1022E3 VL CDR1 amino acid sequence

<400> 18

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

<210> 19

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1022E3 VL CDR2 amino acid sequence

<400> 19

Asp Glu Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 20

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1022E3 VL CDR3 amino acid sequence

<400> 20

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

<210> 21

<211> 375

sequence listing

<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1083H4 VH nucleotide sequence

<400> 21
cagatgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaaga ccgggtcctc agtgaaggtt 60
tcctgcaagg cttccggata caccttcgcc taccactacc tacactgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatcccta tctttggtac aacaaactac 180
gcacagaggt tccaggacag agtcacgatt accgcggacg agtccaccag cacagcctac 240
atggagttga gcagtctgag atctgaggac acggccgtct attactgtgc gagtgtctgat 300
tacgtttggg ggagttatcg tcccgactgg tacttcgata tctggggcag agggacaatg 360
gtcaccgtct cgagt 375

<210> 22
<211> 125
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1083H4 VH amino acid sequence

<400> 22
Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Thr Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ala Tyr His
20 25 30
Tyr Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Gln Arg Phe
50 55 60
Gln Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ser Ala Asp Tyr Val Trp Gly Ser Tyr Arg Pro Asp Trp Tyr Phe
100 105 110
Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 23
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1083H4 VH CDR1 amino acid sequence

<400> 23
Tyr His Tyr Leu His
1 5

75

sequence listing

<210> 24
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1083H4 VH CDR2 amino acid sequence

<400> 24

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

Asp

<210> 25
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1083H4 VH CDR3 amino acid sequence

<400> 25

Ala Asp Tyr Val Trp Gly Ser Tyr Arg Pro Asp Trp Tyr Phe Asp Leu
1 5 10 15

<210> 26
<211> 330
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1083H4 VL nucleotide sequence

<400> 26

cagtctgtgt tgacgcagcc gccctcagcg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatc 60
tcttgttctg gaagcagctc caacatcggg agtaacactg taaactggta ccagcgactc 120
ccaggagcgg cccccaact cctcatctac aataatgacc agcggccctc agggatccct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcaggctccc tggtcatcag tgggctccag 240
tctgaagatg aggctgatta ctactgtgcg tcatgggatg acagtctgaa tggtcgggtg 300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta 330

<210> 27
<211> 110
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1083H4 VL amino acid sequence

<400> 27

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
35 40 45

sequence listing

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

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

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

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

<210> 28
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1083H4 VL CDR1 amino acid sequence
<400> 28

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

<210> 29
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1083H4 VL CDR2 amino acid sequence
<400> 29

Asn Asn Asp Gln Arg Pro Ser
1 5

<210> 30
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1083H4 VL CDR3 amino acid sequence
<400> 30

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

<210> 31
<211> 384
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1021E5 VH nucleotide sequence

<400> 31
gaagtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc acctatggta tctcatgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag gacttgagtg gataggaggg attattccta tctttgacac aggcaactct 180
gcacagagct tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
atggagggtga gcagcctgag atctgacgac acggccgtat attattgtgc aagttcaagt 300

7A

sequence listing

cgatatctacg actatgccgg ggggtgaccac tactactacg atatggatgt ctggggccag 360
gggacaatgg tcaccgtctc gagt 384

<210> 32
<211> 128
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1021E5 VH amino acid sequence

<400> 32

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

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

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

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe
50 55 60

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

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

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

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

<210> 33
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1021E5 VH CDR1 amino acid sequence

<400> 33

Thr Tyr Gly Ile Ser
1 5

<210> 34
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1021E5 VH CDR2 amino acid sequence

<400> 34

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

sequence listing

<210> 35
<211> 19
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1021E5 VH CDR3 amino acid sequence

<400> 35

Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Tyr Ala Gly Gly Asp His Tyr Tyr Tyr Asp
1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 36
<211> 330
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1021E5 VL nucleotide sequence

<400> 36

caggctgtgc tgactcagcc gtcctcagtg tctacgcccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcctgctctg gaagcagctc caacattggg aataattatg tatcgtggta ccagcagctc 120
ccaggaacag cccccaaact cctcatttat gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240
actgggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag tgcttggggtg 300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta 330

<210> 37
<211> 110
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1021E5 VL amino acid sequence

<400> 37

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

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
20 25 30

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

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

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

Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu
85 90 95

Ser Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100

sequence listing

110

105

<210> 38

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1021E5 VL CDR1 amino acid sequence

<400> 38

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn Tyr Val Ser

1 5 10

<210> 39

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1021E5 VL CDR2 amino acid sequence

<400> 39

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser

1 5

<210> 40

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1021E5 VL CDR3 amino acid sequence

<400> 40

Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu Ser Ala Trp Val

1 5 10

<210> 41

<211> 366

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1033G9 VH nucleotide sequence

<400> 41

gaagtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaggaagc ctgggtcctc cgtgaaggtc 60

tcttgcaagg cttctggaga cacctccacc ttgtattcta tcaactgggt gcgacaggtc 120

cctggacaag gacttgagtg gatgggagcg atcatcccta tctttggttt aacagactac 180

gcacaggagt tccagggcag actcacgatt accgcggacg aatccacgaa cacagcctac 240

atggagctga ccggcctgag gtctgaggac acggccatat attattgtgc gagaaatctc 300

tttacaactc tcagctactg gtacttcgat ctctggggcc aaggaaccct ggtcaccgtc 360

tcgagt 366

<210> 42

<211> 122

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1033G9 VH amino acid sequence

sequence listing

<400> 42

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asn Leu Phe Thr Thr Leu Ser Tyr Trp Tyr Phe Asp Leu Trp
100 105 110

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

<210> 43
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1033G9 VH CDR1 amino acid sequence

<400> 43

Leu Tyr Ser Ile Asn
1 5

<210> 44
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1033G9 VH CDR2 amino acid sequence

<400> 44

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

Gly

<210> 45
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1033G9 VH CDR3 amino acid sequence

<400> 45

Asn Leu Phe Thr Thr Leu Ser Tyr Trp Tyr Phe Asp Leu

81

sequence listing
10

1

5

<210> 46
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1033G9 VL nucleotide sequence

<400> 46
tcgtctgagc tgactcagga ccctgctgtg tctgtggcct tgggacagac agtcaggatc 60
acttgccaag gagacagact cagaagctat tatgcaagct ggtaccagca gaagccagga 120
caggcccctg tacttgtcat ctatggtaaa aacaaccggc cctcagggat cccagaccga 180
ttctctggct ccagctcagg aaacacagct tccttgacca tcactggggc tcaggcggaa 240
gatgaggctg actattactg taactcccgg gacagcagtg gtaaccatgt ggtattcggc 300
ggagggaccc tgctgaccgt cctg 324

<210> 47
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1033G9 VL amino acid sequence

<400> 47
Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
1 5 10 15
Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Arg Leu Arg Ser 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 Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asn His
85 90 95
Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Leu Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 48
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1033G9 VL CDR1 amino acid sequence

<400> 48
Gln Gly Asp Arg Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

sequence listing

<210> 49
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1033G9 VL CDR2 amino acid sequence

<400> 49

Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 50
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1033G9 VL CDR3 amino acid sequence

<400> 50

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asn His Val Val
1 5 10

<210> 51
<211> 378
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1016A8 VH nucleotide sequence

<400> 51

gaggtccagc	tggtgcagtc	tggggctgag	ctgaagaagc	ctggggcctc	agtgaaggtt	60
tcctgcaagg	catctggata	ccccttcacc	agctactata	tgactgggt	gcggcaggcc	120
cctggacaag	ggcttgagtg	gatgggactt	gttgatcctg	aagatgggtga	aacaatatac	180
gcagagaagt	tccagggcag	agtcaccata	accgcggaca	cgtctacaga	cacagcctac	240
atggagctga	gcagcctgag	atctgaggac	acggccgtgt	attcctgtgc	aacatccagt	300
cacaactatg	ggaccgcgtc	ctactaccac	tacggcatgg	acgtctgggg	cagggggaca	360
atgggtcaccg	tctcttca					378

<210> 52
<211> 126
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1016A8 VH amino acid sequence

<400> 52

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

83

sequence listing

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

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

Ala Thr Ser Ser His Asn Tyr Gly Thr Ala Ser Tyr Tyr His Tyr Gly
100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Arg Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 53
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1016A8 VH CDR1 amino acid sequence
<400> 53

Ser Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 54
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1016A8 VH CDR2 amino acid sequence
<400> 54

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

Gly

<210> 55
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1016A8 VH CDR3 amino acid sequence
<400> 55

Ser Ser His Asn Tyr Gly Thr Ala Ser Tyr Tyr His Tyr Gly Met Asp
1 5 10 15

Val

<210> 56
<211> 330
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1016A8 VL nucleotide sequence

<400> 56
cagtctgtgc tgactcagcc accctcagcg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatc

sequence listing

tcttgttctg gaagcagctc caacatcggg agtaacactg taaactggta ccagcgactc 120
 ccaggagcgg ccccccaact cctcatctac aataatgacc agcggccctc agggatccct 180
 gaccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcaggctccc tggatcatcag tgggctccag 240
 tctgaagatg aggctgatta ctactgtgcg tcatgggatg acagtctgaa tggtcgggtg 300
 ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta 330

<210> 57
 <211> 110
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <223> 1016A8 VL amino acid sequence

<400> 57

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
 20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
 35 40 45

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

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

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

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

<210> 58
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <223> 1016A8 VL CDR1 amino acid sequence

<400> 58

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

<210> 59
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <223> 1016A8 VL CDR2 amino acid sequence

<400> 59

Asn Asn Asp Gln Arg Pro Ser
 1 5

85

sequence listing

<210> 60
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1016A8 VL CDR3 amino acid sequence

<400> 60

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

<210> 61
<211> 366
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1028F8 VH nucleotide sequence

<400> 61
gaggtgcagc tggttgagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttagc agctatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120
ccaggggaagg ggctggagtg ggtctcagct attatttgta gtggtggtag cacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagccggc 300
ggcagtggtt gggttcgagaa ctgggttcgac ccctggggcc ggggcaccct ggtcaccgtc 360
tcgagt 366

<210> 62
<211> 122
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1028F8 VH amino acid sequence

<400> 62

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

Ser Ala Ile Ile Gly Ser Gly Gly 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 Ala Gly Gly Ser Gly Trp Phe Glu Asn Trp Phe Asp Pro Trp
100 105 110

sequence listing
Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 63
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1028F8 VH CDR1 amino acid sequence
<400> 63

Ser Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 64
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1028F8 VH CDR2 amino acid sequence
<400> 64

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

Gly

<210> 65
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1028F8 VH CDR3 amino acid sequence
<400> 65

Ala Gly Gly Ser Gly Trp Phe Glu Asn Trp Phe Asp Pro
1 5 10

<210> 66
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1028F8 VL nucleotide sequence

<400> 66
cagtctgtgc tgacgcagcc gccctctgtg tccgtgtccc caggacagac agccaccatc 60
acctgctctg gagacaattt ggaagataag tatgtttctt ggtatcaaca aaaggcaggc 120
cagtcccctg tgttggtcat ctttcaggat tctaagcggc cctcagagat ccctgagcga 180
ttctctggct ccaactcagg gaacacagcc actctaacca tcagcgggac cctgagtggg 240
gatgaggctg actattactg tcaggtgtgg gacgccggaa ttgacccttg ggctttcggc 300
ggagggacca agctgaccgt ccta 324

<210> 67
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

sequence listing

<220>

<223> 1028F8 VL amino acid sequence

<400> 67

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

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

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

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

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

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

Trp Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105

<210> 68

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1028F8 VL CDR1 amino acid sequence

<400> 68

Ser Gly Asp Asn Leu Glu Asp Lys Tyr Val Ser
 1 5 10

<210> 69

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1028F8 VL CDR2 amino acid sequence

<400> 69

Gln Asp Ser Lys Arg Pro Ser
 1 5

<210> 70

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1028F8 VL CDR3 amino acid sequence

<400> 70

Gln Val Trp Asp Ala Gly Ile Asp Pro Trp Ala
 1 5 10

<210> 71

<211> 387

88

sequence listing

<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1033B2 VH nucleotide sequence

<400> 71
caggtacagc tgcagcagtc aggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaagctc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc tcctttggta tcagctgggt gcggcaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gctgggaagg atcatccctt tccttggtcc agcggactac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcgagc aatccaggag cacagcgtac 240
atggaactga gcagcctgac atctgaggac acggccgtct atttctgtgc gagatccttc 300
tacgatattt tgacgggtta ttatgagggg gtcttctact actacatgga cgtctggggc 360
caagggacaa tggtcaccgt ctcgagt 387

<210> 72
<211> 129
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1033B2 VH amino acid sequence

<400> 72
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30
Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Gly Arg Ile Ile Pro Phe Leu Gly Pro Ala Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Arg Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Phe Tyr Asp Ile Leu Thr Gly Tyr Tyr Glu Gly Val Phe
100 105 110
Tyr Tyr Tyr Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser
115 120 125
Ser

<210> 73
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1033B2 VH CDR1 amino acid sequence

<400> 73

89

sequence listing

Ser Phe Gly Ile Ser
1 5

<210> 74
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1033B2 VH CDR2 amino acid sequence

<400> 74

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

Gly

<210> 75
<211> 20
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1033B2 VH CDR3 amino acid sequence

<400> 75

Ser Phe Tyr Asp Ile Leu Thr Gly Tyr Tyr Glu Gly Val Phe Tyr Tyr
1 5 10 15

Tyr Met Asp Val
20

<210> 76
<211> 330
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1033B2 VL nucleotide sequence

<400> 76
cagtctgtgc tgattcagcc tgcctccgtg tctgggtccc ctggacagtc gatcaccatc 60
tcctgcactg gaaccagcag tgacgttggt ggttataact atgtctcctg gtaccaacaa 120
caccaggca aagcccccaa actcatgatt tatgagggca gtaagcggcc ctgaggggtt 180
tctaatcgct tctctggctc caagtctggc aacacggcct ccctgacaat ctctgggctc 240
caggctgagg acgaggctga ttattactgc agctcatata caaccaggag cactcgagtt 300
tttggcggag ggaccaagct gaccgtccta 330

<210> 77
<211> 110
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1033B2 VL amino acid sequence

<400> 77

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

sequence listing

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

<210> 78
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1033B2 VL CDR1 amino acid sequence
<400> 78

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

<210> 79
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1033B2 VL CDR2 amino acid sequence
<400> 79

Glu Gly Ser Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 80
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1033B2 VL CDR3 amino acid sequence
<400> 80

Ser Ser Tyr Thr Thr Arg Ser Thr Arg Val
1 5 10

<210> 81
<211> 387
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1024C4 VH nucleotide sequence

<400> 81
caggtgcagc tgcaggagtc ggggggagggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc

sequence listing

tcctgtgcag cctctggatt cgccttcaaa aagtatggcc tgcactgggt ccgccaggct	120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtgggctgt acttcttatg atggaagtaa aaattactat	180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat	240
ctgcaagtga acagcctgag acctgaggac acggctgtct attactgtgc gaaagatggg	300
gaggtggggg atcttcacct agtacctttc cgtcaggact ccggtttgga cgtctggggc	360
agaggcaccc tggtcaccgt ctcgagt	387

<210> 82
 <211> 129
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <223> 1024C4 VH amino acid sequence

<400> 82

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

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

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

Gly val Thr Ser Tyr Asp Gly Ser Lys Asn 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 val Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Lys Asp Gly Glu val Gly Asp Leu His Leu val Pro Phe Arg Gln
 100 105 110

Asp Ser Gly Leu Asp val Trp Gly Arg Gly Thr Leu val Thr val Ser
 115 120 125

Ser

<210> 83
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <223> 1024C4 VH CDR1 amino acid sequence

<400> 83

Lys Tyr Gly Leu His
 1 5

<210> 84
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

sequence listing

50

55

60

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

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

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

<210> 88
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1024C4 VL CDR1 amino acid sequence

<400> 88

Ser Gly Asp Asn Leu Gly Asp Lys Tyr Val His
1 5 10

<210> 89
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1024C4 VL CDR2 amino acid sequence

<400> 89

Gln Asp Thr Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 90
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1024C4 VL CDR3 amino acid sequence

<400> 90

Gln Ala Trp Asp Ser Ser Thr Val Val
1 5

<210> 91
<211> 363
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1057F11 VH nucleotide sequence

<400> 91

gaggtgcagc	tggtggagac	tgggggagggc	gtggtccagc	ctgggacgtc	cctgagactc	60
tcctgtgcag	cgtctggatt	caccttcagt	agccatggca	tgcactgggt	ccgccaggct	120
ccaggccagg	ggctggagtg	ggtggcacat	gcatggctctg	atggaagtaa	taaataattat	180
gcagactccc	tgaagggccg	attcaccatc	tccagagaca	attccaggaa	cacgctgtat	240
ctgcagatga	acagcctgag	agccgaggac	acggctgtat	attactgtgc	gagagatgga	300
cagcagctgg	ccaactacgc	tatggacgtc	tgggggcggg	ggaccacggt	caccgtctcg	360

sequence listing

agt

363

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

<220>
 <223> 1057F11 VH amino acid sequence

<400> 92

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

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

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg 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 Asp Gly Gln Gln Leu Ala Asn Tyr Ala Met Asp Val Trp Gly
 100 105 110

Arg Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 93
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <223> 1057F11 VH CDR1 amino acid sequence

<400> 93

Ser His Gly Met His
 1 5

<210> 94
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <223> 1057F11 VH CDR2 amino acid sequence

<400> 94

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

Gly

sequence listing

<220>
 <223> 1024C4 VH CDR2 amino acid sequence
 <400> 84
 Val Thr Ser Tyr Asp Gly Ser Lys Asn Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15

Gly

<210> 85
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <223> 1024C4 VH CDR3 amino acid sequence
 <400> 85
 Asp Gly Glu Val Gly Asp Leu His Leu Val Pro Phe Arg Gln Asp Ser
 1 5 10 15

Gly Leu Asp Val
 20

<210> 86
 <211> 318
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <223> 1024C4 VL nucleotide sequence
 <400> 86
 cagtctgtgc tgactcagcc accctcagtg tccgtgtccc caggacagac agccagcatc 60
 acctgctctg gagataattt gggtgataaa tatgttcact ggtatcagca gaagccaggc 120
 cagtccccctg tgctgggtcac ttatcaagat accaagcgac cctcagggat ccctgaacga 180
 ttctctggct ccaactctgg gaacacagcc actctgacca tcagcgggac ccaggctatg 240
 gatgaggctg gctattactg tcaggcatgg gacagcagca ctgtggtatt cggcggaggg 300
 accaagctga ccgtccta 318

<210> 87
 <211> 106
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <223> 1024C4 VL amino acid sequence
 <400> 87
 Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Asn Leu Gly Asp Lys Tyr Val
 20 25 30
 His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Val Thr Tyr
 35 40 45

Gln Asp Thr Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
 Página 25

sequence listing

<210> 95
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1057F11 VH CDR3 amino acid sequence

<400> 95
Asp Gly Gln Gln Leu Ala Asn Tyr Ala Met Asp Val
1 5 10

<210> 96
<211> 321
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1057F11 VL nucleotide sequence

<400> 96
gacatccaga tgaccagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtca gggcattaac agttatttag cctggtatca gcaaatacca 120
gggaaagccc ctaacctcct gatctatgct gcatccactt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg cgacttatta ctgtcaacag ctttaatactt accccttcac tttcggccct 300
gggactaagg tggaaatcaa a 321

<210> 97
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1057F11 VL amino acid sequence

<400> 97
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Asn Ser Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn Thr Tyr Pro Phe
85 90 95
Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 98
<211> 11

sequence listing

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1057F11 VL CDR1 amino acid sequence

<400> 98

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

<210> 99
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1057F11 VL CDR2 amino acid sequence

<400> 99

Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser
1 5

<210> 100
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1057F11 VL CDR3 amino acid sequence

<400> 100

Gln Gln Leu Asn Thr Tyr Pro Phe Thr
1 5

<210> 101
<211> 385
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1126F1 VH nucleotide sequence

<400> 101
gagggtgcagc tgggtgcagac tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggctc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc acctatggta tctcatgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag gacttgagtg gataggaggg attattccta tctttgacac aggcaactct 180
gcacagagct tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
atggagggtga gcagcctgag atctgacgac acggcccgtat attattgtgc aagttcaagt 300
cgtatctacg acgccaaccg ccaggccgctc ccctactacg atatggatgt ctggggccag 360
gggacaatgg tcaccgtctc ctgag 385

<210> 102
<211> 128
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1126F1 VH amino acid sequence

<400> 102

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

sequence listing

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

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

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe
50 55 60

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

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

Ala Ser Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Ala Asn Arg Gln Ala Val Pro Tyr
100 105 110

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

<210> 103
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1126F1 VH CDR1 amino acid sequence

<400> 103

Thr Tyr Gly Ile Ser
1 5

<210> 104
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1126F1 VH CDR2 amino acid sequence

<400> 104

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 105
<211> 19
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1126F1 VH CDR3 amino acid sequence

<400> 105

Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Ala Asn Arg Gln Ala Val Pro Tyr Tyr Asp
1 5 10 15

Met Asp Val

sequence listing

<210> 106
 <211> 330
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <223> 1126F1 VL nucleotide sequence

<400> 106
 caggctgtgc tgactcagcc gtcctcggtg tctacgcccc caggacagat ggtcaccatc 60
 tcctgctctg gaagcagctc cgacattggg aataattatg tatcgtggta ccagcagctc 120
 ccaggaacag cccccaaact cctcatttat gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
 gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240
 actgggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag tgcttgggtg 300
 ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta 330

<210> 107
 <211> 110
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <223> 1126F1 VL amino acid sequence

<400> 107

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

Met Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asp Ile Gly Asn Asn
 20 25 30

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

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

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

Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu
 85 90 95

Ser Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105 110

<210> 108
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <223> 1126F1 VL CDR1 amino acid sequence

<400> 108

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

<210> 109

sequence listing

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

<220>
 <223> 1126F1 VL CDR2 amino acid sequence
 <400> 109

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
 1 5

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

<220>
 <223> 1126F1 VL CDR3 amino acid sequence
 <400> 110

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

<210> 111
 <211> 385
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <223> 1126G5 VH nucleotide sequence

<400> 111
 gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggctc 60
 tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc acctatggta tctcatgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag gccttgagtg gataggaggg attattccta tctttgacac aggcaactct 180
 gcacagagct tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
 atggagggtga gcagcctgag atctgacgac acggccgtat attattgtgc aagttcaagt 300
 cgtatctacg acttcacgtc cggcctcgct ccctactacg atatggatgt ctggggccag 360
 gggacaatgg tcaccgtctc ctcag 385

<210> 112
 <211> 128
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <223> 1126G5 VH amino acid sequence

<400> 112

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

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

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

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe
 50 55 60

sequence listing

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

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

Ala Ser Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Phe Thr Ser Gly Leu Ala Pro Tyr
100 105 110

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

<210> 113
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1126G5 VH CDR1 amino acid sequence
<400> 113

Thr Tyr Gly Ile Ser
1 5

<210> 114
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1126G5 VH CDR2 amino acid sequence
<400> 114

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 115
<211> 19
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1126G5 VH CDR3 amino acid sequence
<400> 115

Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Phe Thr Ser Gly Leu Ala Pro Tyr Tyr Asp
1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 116
<211> 330
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1126G5 VL nucleotide sequence
<400> 116

caggctgtgc tgactcagcc gtcctcagtg tctacgcccc caggacagaa ggtcaccatc

sequence listing

tcctgctctg gaagcagctc caacattggg aataattatg tatcgtggta ccagcagctc 120
 ccaggaacag cccccaaact cctcatttat gacaataata agcgaccccc agggattcct 180
 gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240
 actgggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag tacttgggtg 300
 ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta 330

<210> 117
 <211> 110
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <223> 1126G5 VL amino acid sequence

<400> 117

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

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
 20 25 30

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

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

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

Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu
 85 90 95

Ser Thr Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105 110

<210> 118
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <223> 1126G5 VL CDR1 amino acid sequence

<400> 118

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

<210> 119
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <223> 1126G5 VL CDR2 amino acid sequence

<400> 119

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Pro
 1 5

sequence listing

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

<220>
 <223> 1126G5 VL CDR3 amino acid sequence

<400> 120

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

<210> 121
 <211> 386
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <223> 1126H5 VH nucleotide sequence

<400> 121
 gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc acctatggta tctcatgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag gacttgagtg gataggaggg attattccta tctttgacgc aggcaactct 180
 gcacagagct tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcccac 240
 atggagggtga gcagcctgag atctgaagac acggccgtat attattgtgc aagttcaagt 300
 cgtatctacg accaccacat ccagaagggg ggttactacg atatggatgt ctggggccag 360
 gggacaatgg tcaccgtctc ctcagg 386

<210> 122
 <211> 128
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <223> 1126H5 VH amino acid sequence

<400> 122

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

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

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

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Ala Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe
 50 55 60

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

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

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

Tyr Asp Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

sequence listing

115

120

125

<210> 123
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1126H5 VH CDR1 amino acid sequence

<400> 123

Thr Tyr Gly Ile Ser
1 5

<210> 124
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1126H5 VH CDR2 amino acid sequence

<400> 124

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Ala Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 125
<211> 19
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1126H5 VH CDR3 amino acid sequence

<400> 125

Ser Ser Arg Ile Tyr Asp His His Ile Gln Lys Gly Gly Tyr Tyr Asp
1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 126
<211> 331
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1126H5 VL nucleotide sequence

<400> 126

caggctgtgc tgactcagcc gtcctcagtg tctacgcccc caggacagaa ggtcaccatc	60
tcctgctctg gaagcagctc caacattggg aataattatg tatcgtggta ccagcagctc	120
ccaggaacag cccccaact cctcatttat gacaataata agcgaccctc agggattcct	180
gaccgattct ctggctccaa gtccggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag	240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag tgcttggggtg	300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccct a	331

<210> 127
<211> 110

sequence listing

<212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <223> 1126H5 VL amino acid sequence

<400> 127

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

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
 20 25 30

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

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

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

Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu
 85 90 95

Ser Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105 110

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

<220>
 <223> 1126H5 VL CDR1 amino acid sequence

<400> 128

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

<210> 129
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <223> 1126H5 VL CDR2 amino acid sequence

<400> 129

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
 1 5

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

<220>
 <223> 1126H5 VL CDR3 amino acid sequence

<400> 130

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

sequence listing

<210> 131
<211> 378
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1127D9 VH nucleotide sequence

<400> 131
gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc acctatggta tctcatgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag gacttgagtg gataggagga attattccta tctttgacac aggcaactct 180
gcacagagct tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatcaacgag cacagcctac 240
atggagggtga gcagcctgag atctgacgac acggccgtat attactgtgc tagttcaagt 300
cgtatctacg actaccacac catagcctac tacgatatgg atgtctgggg ccaggggaca 360
atggtcaccg tctcctca 378

<210> 132
<211> 126
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1127D9 VH amino acid sequence

<400> 132
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30
Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Val Ser Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ser Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Tyr His Thr Ile Ala Tyr Tyr Asp
100 105 110
Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 133
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1127D9 VH CDR1 amino acid sequence

<400> 133

sequence listing

Thr Tyr Gly Ile Ser
1 5

<210> 134
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1127D9 VH CDR2 amino acid sequence

<400> 134

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 135
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1127D9 VH CDR3 amino acid sequence

<400> 135

Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Tyr His Thr Ile Ala Tyr Tyr Asp Met Asp
1 5 10 15

Val

<210> 136
<211> 330
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1127D9 VL nucleotide sequence

<400> 136
caggctgtgc tgactcagcc gtcctcagtg tctacgcccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcctgctctg gaagcagctc caacattggg aataattatg ttcgtggta ccagcagctc 120
ccaggaacag ccccaaaact cctcatttat gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ccggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag tgcttgggtg 300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta 330

<210> 137
<211> 110
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1127D9 VL amino acid sequence

<400> 137

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

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn

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

<210> 138
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1127D9 VL CDR1 amino acid sequence
<400> 138

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

<210> 139
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1127D9 VL CDR2 amino acid sequence
<400> 139

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 140
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1127D9 VL CDR3 amino acid sequence
<400> 140

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

<210> 141
<211> 384
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1127F9 VH nucleotide sequence

<400> 141
gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc acctatggta tctcatgggt gcgacaggcc 120

sequence listing

cctggacaag gacttgagtg gataggaggg attattccta tctttgacac aggcaattct 180
gcacagagct tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
atgaaggtga gcagcctgag atctgacgac acggccgtat attattgcgc aagttcaagt 300
cgtatctacg actacatccc cggcatgcga ccctactacg atatggatgt ctggggccag 360
gggacaatgg tcaccgtctc ctca 384

<210> 142
<211> 128
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1127F9 VH amino acid sequence

<400> 142

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

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

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

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe
50 55 60

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

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

Ala Ser Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Tyr Ile Pro Gly Met Arg Pro Tyr
100 105 110

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

<210> 143
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1127F9 VH CDR1 amino acid sequence

<400> 143

Thr Tyr Gly Ile Ser
1 5

<210> 144
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1127F9 VH CDR2 amino acid sequence

<400> 144

sequence listing

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 145
<211> 19
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1127F9 VH CDR3 amino acid sequence

<400> 145

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

Met Asp Val

<210> 146
<211> 330
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1127F9 VL nucleotide sequence

<400> 146
caggctgtgc tgactcagcc gtcctcagtg tctacgcccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcctgctctg gaaacagctc caacattggg aataattacg tatcgtggta ccagcagctc 120
ccaggaacag cccccaaact ccttatttat gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ctgggtccag gtctggcacg ttagccaccc tgggcatcac cggactccag 240
actgggggacg aggccgatta ttactgcggt acatgggata gcagcctgag tgcttgggtg 300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta 330

<210> 147
<211> 110
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1127F9 VL amino acid sequence

<400> 147

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

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Asn Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
20 25 30

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

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

Gly Ser Arg Ser Gly Thr Leu Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80

sequence listing

Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu
85 90 95

Ser Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 148
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1127F9 VL CDR1 amino acid sequence

<400> 148

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

<210> 149
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1127F9 VL CDR2 amino acid sequence

<400> 149

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 150
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1127F9 VL CDR3 amino acid sequence

<400> 150

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

<210> 151
<211> 384
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1131D7 VH nucleotide sequence

<400> 151

gagggtgcagc	tggtgcagtc	tggggctgag	gtgaagaagc	ctgggtcctc	ggtgaaggtc	60
tcctgcaagg	cttctggagg	caccttcagc	acctatggta	tctcatgggt	gcgacaggcc	120
cctggacaag	gacttgagtg	gataggaggg	attattccta	tctttgacac	aggcaactct	180
gcacagagct	tccagggcag	agtcacgatt	accgcggacg	aatccacgag	cacagcctac	240
atggaggtga	gcagcctgag	atctgacgac	acggccgtat	attattgtgc	aagttcaagt	300
cgtatctacg	acttcaactc	gagcctgata	gcctactacg	atatggatgt	ctggggccag	360
gggacaatgg	tcaccgtctc	ctca				384

<210> 152

sequence listing

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

<220>
<223> 1131D7 VH amino acid sequence

<400> 152

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

<210> 153
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1131D7 VH CDR1 amino acid sequence

<400> 153

Thr Tyr Gly Ile Ser
1 5

<210> 154
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1131D7 VH CDR2 amino acid sequence

<400> 154

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 155
<211> 19
<212> PRT
<213> Homo sapiens

sequence listing

<220>

<223> 1131D7 VH CDR3 amino acid sequence

<400> 155

Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Phe Asn Ser Ser Leu Ile Ala Tyr Tyr Asp
1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 156

<211> 330

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1131D7 VL nucleotide sequence

<400> 156

caggctgtgc tgactcagcc gtcctcagtg tctacgcccc caggacagaa ggtcaccatc	60
tcctgctcag gaagcagctc caacattggg aataattatg tatcgtggta ccagcagctc	120
ccaggaactg cccccaaact cctcatttat gacaataata agcgaccctc agggattcct	180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccactc tgggcatcac cggactccag	240
actggggacg agaccgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag tgcttgggtg	300
ttcagcggag ggaccaagct gaccgtccta	330

<210> 157

<211> 110

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1131D7 VL amino acid sequence

<400> 157

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

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
20 25 30

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

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

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

Thr Gly Asp Glu Thr Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu
85 90 95

Ser Ala Trp Val Phe Ser Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 158

<211> 13

<212> PRT

sequence listing

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1131D7 VL CDR1 amino acid sequence

<400> 158

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

<210> 159

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1131D7 VL CDR2 amino acid sequence

<400> 159

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 160

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1131D7 VL CDR3 amino acid sequence

<400> 160

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

<210> 161

<211> 384

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1131H2 VH nucleotide sequence

<400> 161

gaagtgcagc	tggtgcagtc	tggggctgag	gtgaagaagc	ctgggtccac	ggtgaaggtc	60
tcctgcaagg	cttctggagg	caccttcagc	acctatggta	tctcatgggt	gcgacaggcc	120
cctggacaag	gacttgagtg	gatagggggg	attattccta	tctttgacac	aggcaactct	180
gcacagagct	tccagggcag	agtcacgatt	accgcggacg	aatccacgag	cacagcctac	240
atggaggtga	gcagcctgag	atctgacgac	acggccgtat	attattgtgc	aagctcaagt	300
cgtatctacg	acttgaaccc	ctccctcact	gcctactacg	atatggatgt	ctggggccag	360
gggacaatgg	tcaccgtctc	ctca				384

<210> 162

<211> 128

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1131H2 VH amino acid sequence

<400> 162

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

sequence listing

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

<210> 163
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1131H2 VH CDR1 amino acid sequence

<400> 163

Thr Tyr Gly Ile Ser
1 5

<210> 164
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1131H2 VH CDR2 amino acid sequence

<400> 164

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 165
<211> 19
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1131H2 VH CDR3 amino acid sequence

<400> 165

Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Leu Asn Pro Ser Leu Thr Ala Tyr Tyr Asp
1 5 10 15

Met Asp Val

sequence listing

<210> 166
<211> 330
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1131H2 VL nucleotide sequence

<400> 166
caggctgtgc tgactcagcc gtcctcagtg tctacgcccc cgggacagaa ggtcaccatc 60
tcctgctctg gaaccagctc caacattggg aataattatg tatcgtggta ccagcagctc 120
ccaggaacgg cccccaaact cctcatttat gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ctgggtccaa gtctggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240
actgggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag tgcttgggtg 300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta 330

<210> 167
<211> 110
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1131H2 VL amino acid sequence

<400> 167
Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Ser Ser Val Ser Thr Pro Pro Gly Gln
1 5 10 15
Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Thr Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
20 25 30
Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80
Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu
85 90 95
Ser Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 168
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1131H2 VL CDR1 amino acid sequence

<400> 168
Ser Gly Thr Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn Tyr Val Ser
1 5 10

<210> 169
<211> 7

sequence listing

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1131H2 VL CDR2 amino acid sequence
<400> 169

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 170
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1131H2 VL CDR3 amino acid sequence
<400> 170

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

<210> 171
<211> 384
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1132A9 VH nucleotide sequence

<400> 171
gagggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc acctatggta tctcatgggt gcgacaggcc 120
cctggccaag gacttgagtg gataggaggg attattccta tctttggcac aggcaactct 180
gcacagagct tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
atggagggtga gcagcctgag atctgacgac acggccgtat attattgtgc aagttcaagt 300
cgtatctacg acttcgagcc gtcgctgatt tattactacg atatggatgt ctggggccag 360
gggacaatgg tcaccgtctc ctca 384

<210> 172
<211> 128
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1132A9 VH amino acid sequence

<400> 172
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30
Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

```
sequence listing
```

65		70		80
Met Glu Val Ser	Ser ₈₅	Leu Arg Ser Asp	Asp ₉₀	Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Tyr ₉₅
Ala Ser Ser Ser	Arg Ile Tyr Asp	Phe ₁₀₅	Glu Pro Ser Leu	Ile Tyr Tyr Ile ₁₁₀
Tyr Asp Met	Asp Val Trp Gly Gln	Gly Thr Met Val	Thr val Ser Ser	
Ser ₁₁₅			Thr ₁₂₅	

```
<210> 173
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens
```

```
<220>  
<223> 1132A9 VH CDR1 amino acid sequence  
<400> 173
```

Thr Tyr Gly Ile Ser
1 5

```
<210> 174
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens
```

```
<220>
<223> 1132A9 VH CDR2 amino acid sequence
<400> 174
```

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

Gly

<210>	175
<211>	19
<212>	PRT
<213>	Homo sapiens

```
<220>
<223> 1132A9 VH CDR3 amino acid sequence
<400> 175
```

Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Phe Glu Pro Ser Leu Ile Tyr Tyr Tyr Asp
1 5 10 15

Met Asp Val

```
<210> 176
<211> 330
<212> DNA
<213> Homo sapiens
```

<220>
<223> 1132A9 VL nucleotide sequence

<400> 176
caggctgtgc tgactcagcc gtcctcagtg tctacgcccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcctgctctg gaagcagctc caacattggg aataattatg tatcgtggta ccagcagctc 120

sequence listing

ccaggaacag cccccaaact cctcatttat gacaataata agcgaccctc agggatccct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcagc tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag tgcttgggtg 300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta 330

<210> 177
<211> 110
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1132A9 VL amino acid sequence

<400> 177

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

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
20 25 30

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

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

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

Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu
85 90 95

Ser Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 178
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1132A9 VL CDR1 amino acid sequence

<400> 178

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

<210> 179
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1132A9 VL CDR2 amino acid sequence

<400> 179

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 180

sequence listing

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

<220>
<223> 1132A9 VL CDR3 amino acid sequence
<400> 180

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

<210> 181
<211> 384
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1132H9 VH nucleotide sequence

<400> 181
gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggctc 60
tcctgcaagg cttctggggg caccttcagc acctatggta tctcatgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag gacttgagtg gatagggggg attattccta tctttgacac aggcaactct 180
gcacagagct tccagggtag agtcacgatt accgcggacg agtccacgag cacagcctac 240
atggagggtga gcagcctgag atctgacgac acggccgtat attattgtgc aagttcaagt 300
cgtatctacg acttgaaccc ctccctcact gcctactacg atatggatgt ctggggccag 360
gggacaatgg tcaccgtctc ctca 384

<210> 182
<211> 128
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1132H9 VH amino acid sequence

<400> 182
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30
Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Val Ser Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ser Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Leu Asn Pro Ser Leu Thr Ala Tyr
100 105 110
Tyr Asp Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

sequence listing

<210> 183
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1132H9 VH CDR1 amino acid sequence

<400> 183
Thr Tyr Gly Ile Ser
1 5

<210> 184
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1132H9 VH CDR2 amino acid sequence

<400> 184
Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 185
<211> 19
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1132H9 VH CDR3 amino acid sequence

<400> 185
Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Leu Asn Pro Ser Leu Thr Ala Tyr Tyr Asp
1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 186
<211> 330
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1132H9 VL nucleotide sequence

<400> 186
caggctgtgc tgactcagcc gtcctcagtg tctacgcccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcctgctctg gaagcagctc cgacattggg aataattatg tgtcgtggta ccagcagctc 120
ccaggaacag cccccaaact cctcatttat gacaataata agcgaccac agggattcct 180
gaccgattct ccggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag tgcttggtg 300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta 330

<210> 187
<211> 110
<212> PRT

sequence listing

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1132H9 VL amino acid sequence

<400> 187

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

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

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

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

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

Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu
85 90 95

Ser Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 188

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1132H9 VL CDR1 amino acid sequence

<400> 188

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

<210> 189

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1132H9 VL CDR2 amino acid sequence

<400> 189

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Thr
1 5

<210> 190

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1132H9 VL CDR3 amino acid sequence

<400> 190

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

sequence listing

<210> 191
<211> 384
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1133C11 VH nucleotide sequence

<400> 191
gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc acctatggta tctcatgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag gacttgagtg gatagggggg attattccta tctttgacac aggcaactct 180
gcacagagct tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
atggaggtga gcagcctgag atctgacgac acggccgtat attattgtgc aagttcaagt 300
cgtatctacg acttgaaccc ctccctcact gcctactacg atatggatgt ctggggccag 360
gggacaatgg tcaccgtctc ctca 384

<210> 192
<211> 128
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1133C11 VH amino acid sequence

<400> 192
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30
Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Val Ser Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ser Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Leu Asn Pro Ser Leu Thr Ala Tyr
100 105 110
Tyr Asp Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 193
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1133C11 VH CDR1 amino acid sequence

<400> 193
Thr Tyr Gly Ile Ser

sequence listing

1

5

<210> 194
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1133C11 VH CDR2 amino acid sequence

<400> 194

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 195
<211> 19
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1133C11 VH CDR3 amino acid sequence

<400> 195

Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Leu Asn Pro Ser Leu Thr Ala Tyr Tyr Asp
1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 196
<211> 330
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1133C11 VL nucleotide sequence

<400> 196
caggctgtgc tgactcagcc gtcctcagtg tctacgcccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcctgctctg gaagcagctc caacattggg aataattatg tatcgtggta ccagcagctc 120
ccaggaacag cccccaaact cctcatttat gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ctgggtccaa gtctggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag tgcttgggtg 300
tttgcgggag ggaccaagct gaccgtccta 330

<210> 197
<211> 110
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1133C11 VL amino acid sequence

<400> 197

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

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
20 25 30

sequence listing

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

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

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

Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu
85 90 95

Ser Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 198
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1133C11 VL CDR1 amino acid sequence

<400> 198

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

<210> 199
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1133C11 VL CDR2 amino acid sequence

<400> 199

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 200
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1133C11 VL CDR3 amino acid sequence

<400> 200

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

<210> 201
<211> 384
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1134D9 VH nucleotide sequence

<400> 201
gaggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggctc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc acctatggaa tctcatgggt gcgacaggcc 120

sequence listing
cctggacaag gacttgagtg gatagggggg attattccta tcttcgacac aggcaactct 180
gcacagagct tccagggcag agtcgcgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
atggagggtga gcagcctgag atctgacgat acggccgtat attattgtgc aagttcaagt 300
cgtatctacg acttgaaccc ctccctcact gcctactacg atatggatgt ctggggccag 360
gggacaatgg tcaccgtctc ctca 384

<210> 202
<211> 128
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1134D9 VH amino acid sequence

<400> 202

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

<210> 203
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1134D9 VH CDR1 amino acid sequence

<400> 203

Thr Tyr Gly Ile Ser
1 5

<210> 204
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1134D9 VH CDR2 amino acid sequence

<400> 204

sequence listing

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe Gln
 1 5 10 15

Gly

<210> 205
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <223> 1134D9 VH CDR3 amino acid sequence

<400> 205

Ser Arg Ile Tyr Asp Leu Asn Pro Ser Leu Thr Ala Tyr Tyr Asp Met
 1 5 10 15

Asp Val

<210> 206
 <211> 330
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <223> 1134D9 VL nucleotide sequence

<400> 206
 caggctgtgc tgactcagcc gtcctcagtg tctacgcccc caggacagaa ggtcaccatc 60
 tcctgctctg gaagcagctc caacattggg aataattatg tatcgtggta ccagcagctc 120
 ccaggaacag cccccaaact cctcatTTat gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
 gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240
 actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcggcctgag tgcttgggtg 300
 ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta 330

<210> 207
 <211> 110
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <223> 1134D9 VL amino acid sequence

<400> 207

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

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
 20 25 30

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

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

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

sequence listing

Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Gly Leu
85 90 95

Ser Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 208
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1134D9 VL CDR1 amino acid sequence

<400> 208

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

<210> 209
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1134D9 VL CDR2 amino acid sequence

<400> 209

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

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

<220>
<223> 1134D9 VL CDR3 amino acid sequence

<400> 210

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

<210> 211
<211> 384
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1145D1 VH nucleotide sequence

<400> 211
gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggctc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc acctatggta tctcatgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag gacttgagtg gataggaggg attattccta tctttgacac aagcaactct 180
gcacagagct tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
atggaggtga gcagcctgag atctgacgac acggccgtat attattgtgc aagttcaagt 300
cgtatctacg acttccggac cctctacagc acctactacg atatggatgt ctggggccag 360
gggacaatgg tcaccgtctc ctca 384

<210> 212
<211> 128

sequence listing

<212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <223> 1145D1 VH amino acid sequence

<400> 212

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

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

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

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Ser Asn Ser Ala Gln Ser Phe
 50 55 60

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

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

Ala Ser Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Phe Arg Thr Leu Tyr Ser Thr Tyr
 100 105 110

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

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

<220>
 <223> 1145D1 VH CDR1 amino acid sequence

<400> 213

Thr Tyr Gly Ile Ser
 1 5

<210> 214
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <223> 1145D1 VH CDR2 amino acid sequence

<400> 214

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Ser Asn Ser Ala Gln Ser Phe Gln
 1 5 10 15

Gly

<210> 215
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

sequence listing

<220>

<223> 1145D1 VH CDR3 amino acid sequence

<400> 215

Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Phe Arg Thr Leu Tyr Ser Thr Tyr Tyr Asp
1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 216

<211> 330

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1145D1 VL nucleotide sequence

<400> 216

caggctgtgc tgactcagcc gtcctcagtg tctacgcccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcctgctctg gaagcagctc caacattggg aataattatg tatcgtggta ccagcagctc 120
ccaggaacag cccccaact cctcatttat gacaataata agcgaccctc agggatttct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tgggcatcgc cggactccag 240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag tgcttgggtg 300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta 330

<210> 217

<211> 110

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1145D1 VL amino acid sequence

<400> 217

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

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
20 25 30

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

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

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

Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu
85 90 95

Ser Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 218

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

sequence listing

<220>
<223> 1145D1 VL CDR1 amino acid sequence
<400> 218
Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn Tyr Val Ser
1 5 10

<210> 219
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1145D1 VL CDR2 amino acid sequence
<400> 219
Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 220
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1145D1 VL CDR3 amino acid sequence
<400> 220
Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu Ser Ala Trp Val
1 5 10

<210> 221
<211> 384
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1146D7 VH nucleotide sequence
<400> 221
gaggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc acctatggta tctcatgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag gacttgagtg gatagggggg attattccta tctttgacac aggcaactct 180
gcacagagct tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
atggaggtga gcagcctgag atctgacgac acggccgtat attattgtgc aagttcaagt 300
cgtatctacg acttgaaccc ctccctcact gcctactacg atatggatgt ctggggccag 360
gggacaatgg tcaccgtctc ctca 384

<210> 222
<211> 128
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1146D7 VH amino acid sequence
<400> 222
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Thr Tyr

20 sequence listing 30
25

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

<210> 223
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1146D7 VH CDR1 amino acid sequence
<400> 223

Thr Tyr Gly Ile Ser
1 5

<210> 224
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1146D7 VH CDR2 amino acid sequence
<400> 224

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 225
<211> 19
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1146D7 VH CDR3 amino acid sequence
<400> 225

Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Leu Asn Pro Ser Leu Thr Ala Tyr Tyr Asp
1 5 10 15

Met Asp Val

sequence listing

<210> 226
 <211> 330
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <223> 1146D7 VL nucleotide sequence

<400> 226
 caggctgtgc tgactcagcc gtcctcagtg tctacgcccc caggacagga ggtcaccatc 60
 tcctgctctg gaagcagcac caacattggg aataattatg tatcgtggta ccagcagctc 120
 ccaggaacag cccccaaact cctcatttat gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
 gaccgattct ctgggtccaa gtctggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240
 actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag tgcttgggtg 300
 ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta 330

<210> 227
 <211> 110
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <223> 1146D7 VL amino acid sequence

<400> 227
 Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Ser Ser Val Ser Thr Pro Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Glu Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Thr Asn Ile Gly Asn Asn
 20 25 30
 Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45
 Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60
 Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln
 65 70 75 80
 Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu
 85 90 95
 Ser Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105 110

<210> 228
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <223> 1146D7 VL CDR1 amino acid sequence

<400> 228
 Ser Gly Ser Ser Thr Asn Ile Gly Asn Asn Tyr Val Ser
 1 5 10

<210> 229
 <211> 7
 <212> PRT

sequence listing

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1146D7 VL CDR2 amino acid sequence

<400> 229

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 230

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1146D7 VL CDR3 amino acid sequence

<400> 230

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

<210> 231

<211> 384

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1147D2 VH nucleotide sequence

<400> 231

gagggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaggatc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc acctatggtg tctcatgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag gacttgagtg gataggaggg attattccta tctttgacac aggcaactct 180
gcacagagct tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
atggagggtga gcagcctgag atctgacgac acggccgtat attattgtgc aagttcgagt 300
cgtatctacg acttgaaccc ctccctcact gcctactacg atatggatgt ctggggccag 360
gggacaatgg tcaccgtctc ctca 384

<210> 232

<211> 128

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1147D2 VH amino acid sequence

<400> 232

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

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

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

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe
50 55 60

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

sequence listing

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

Ala Ser Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Leu Asn Pro Ser Leu Thr Ala Tyr
100 105 110

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

<210> 233
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1147D2 VH CDR1 amino acid sequence
<400> 233

Thr Tyr Gly Val Ser
1 5

<210> 234
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1147D2 VH CDR2 amino acid sequence
<400> 234

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 235
<211> 19
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1147D2 VH CDR3 amino acid sequence
<400> 235

Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Leu Asn Pro Ser Leu Thr Ala Tyr Tyr Asp
1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 236
<211> 330
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1147D2 VL nucleotide sequence

<400> 236
caggctgtgc tgactcagcc gtcctcagtg tctacgcccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcctgctctg gaagcagctc caacattggg aacaattatg ttcgtggta ccagcagctc 120

sequence listing

ccaggaacag cccccaaact cctcatttat gacaataata agcgaccctc aggggttcct 180
gaccgattct ctgggtccaa gtctggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240
actgggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag tgcttgggtg 300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta 330

<210> 237
<211> 110
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1147D2 VL amino acid sequence

<400> 237

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

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
20 25 30

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

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

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

Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu
85 90 95

Ser Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 238
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1147D2 VL CDR1 amino acid sequence

<400> 238

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

<210> 239
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1147D2 VL CDR2 amino acid sequence

<400> 239

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 240
<211> 11

sequence listing

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1147D2 VL CDR3 amino acid sequence

<400> 240
Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu Ser Ala Trp Val
1 5 10

<210> 241
<211> 384
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1147G9 VH nucleotide sequence

<400> 241
gagggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc gcctatggta tctcatgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag gacttgagtg gataggaggg attattccta tctttaacac aggcaactct 180
gcacagagct tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
atggagggtga gcagcctgag atctgacgac acggccgtat attattgtgc aagttcaagt 300
cgtatctacg acttgaaccc ctccctcact gcctactacg atatggatgt ctggggccag 360
gggacaatgg tcaccgtctc ctca 384

<210> 242
<211> 126
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1147G9 VH amino acid sequence

<400> 242
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ala Tyr
20 25 30
Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asn Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Val Ser Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ser Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Leu Asn Pro Ser Leu Thr Ala Tyr
100 105 110
Tyr Asp Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val
115 120 125

sequence listing

<210> 243
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1147G9 VH CDR1 amino acid sequence

<400> 243
Ala Tyr Gly Ile Ser
1 5

<210> 244
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1147G9 VH CDR2 amino acid sequence

<400> 244
Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asn Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 245
<211> 19
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1147G9 VH CDR3 amino acid sequence

<400> 245
Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Leu Asn Pro Ser Leu Thr Ala Tyr Tyr Asp
1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 246
<211> 330
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1147G9 VL nucleotide sequence

<400> 246
caggctgtgc tgactcagcc gtcctcagtg tctacgcccc cagggcagaa ggtcaccgtc 60
tcctgctcag gaagcagctc caacattggg aataattatg tatcgtggta ccagcagctc 120
ccaggtacag cccccaaact cctcatttat gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ctgggtccaa gtctggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag tgcttgggtg 300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta 330

<210> 247
<211> 110
<212> PRT
<213> Homo sapiens

sequence listing

<220>

<223> 1147G9 VL amino acid sequence

<400> 247

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

Lys Val Thr Val Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
 20 25 30

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

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

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

Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu
 85 90 95

Ser Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105 110

<210> 248

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1147G9 VL CDR1 amino acid sequence

<400> 248

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

<210> 249

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1147G9 VL CDR2 amino acid sequence

<400> 249

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
 1 5

<210> 250

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1147G9 VL CDR3 amino acid sequence

<400> 250

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

<210> 251

<211> 384
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1150F1 VH nucleotide sequence

<400> 251
gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggctc 60
tcctgcaagg cttccggagg taccttcagc acctatggta tctcatgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag gacttgagtg gatagggggg attattccta tctttgacac aggcaactct 180
gcacagagct tccaggacag agtcacgatt accgcggaag aatccacgag cacagcctac 240
atggagggtg gcagcctgag atctgacgac acagccgtat attattgtgc aagttcaagt 300
cgtatctacg acttgaaccc ctccctcact gcctactacg atatggatgt ctggggccac 360
gggacaatgg tcaccgtctc ctca 384

<210> 252
<211> 128
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1150F1 VH amino acid sequence

<400> 252
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30
Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe
50 55 60
Gln Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Val Gly Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ser Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Leu Asn Pro Ser Leu Thr Ala Tyr
100 105 110
Tyr Asp Met Asp Val Trp Gly His Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 253
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1150F1 VH CDR1 amino acid sequence

<400> 253

Thr Tyr Gly Ile Ser
1 5

<210> 254
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <223> 1150F1 VH CDR2 amino acid sequence

<400> 254

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe Gln
 1 5 10 15

Asp

<210> 255
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <223> 1150F1 VH CDR3 amino acid sequence

<400> 255

Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Leu Asn Pro Ser Leu Thr Ala Tyr Tyr Asp
 1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 256
 <211> 330
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <223> 1150F1 VL nucleotide sequence

<400> 256
 caggctgtgc tgactcagcc gtcctcagtg tctacgcccc caggacagaa ggtcaccatc 60
 tcctgctctg gaagcagctc caacattggg aataattatg tatcgtggta ccagcagctc 120
 ccaggaacag cccccaact cctcatttat gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
 gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240
 actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag tgcttgggtg 300
 ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta 330

<210> 257
 <211> 110
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <223> 1150F1 VL amino acid sequence

<400> 257

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

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
 20 25 30

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

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

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

Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu
85 90 95

Ser Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 258
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1150F1 VL CDR1 amino acid sequence
<400> 258

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

<210> 259
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1150F1 VL CDR2 amino acid sequence
<400> 259

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 260
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1150F1 VL CDR3 amino acid sequence
<400> 260

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

<210> 261
<211> 384
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1152H5 VH nucleotide sequence

<400> 261
gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc acctatggta tctcatgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag gactcgtgtg gataggaggg attattccta tctttgacac aggcaactct 180

gcacagagct tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
 atggaggtga gcagcctgag atctgacgac acggccgtat attattgtgc aagttcaagt 300
 cgtatctacg acatgatctc gtccttgcaa ccctactacg atatggatgt ctggggccag 360
 gggacaatgg tcaccgtctc ctca 384

<210> 262
 <211> 128
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <223> 1152H5 VH amino acid sequence

<400> 262

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

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

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

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe
 50 55 60

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

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

Ala Ser Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Met Ile Ser Ser Leu Gln Pro Tyr
 100 105 110

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

<210> 263
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <223> 1152H5 VH CDR1 amino acid sequence

<400> 263

Thr Tyr Gly Ile Ser
 1 5

<210> 264
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <223> 1152H5 VH CDR2 amino acid sequence

<400> 264

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 265
<211> 19
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1152H5 VH CDR3 amino acid sequence

<400> 265

Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Met Ile Ser Ser Leu Gln Pro Tyr Tyr Asp
1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 266
<211> 330
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1152H5 VL nucleotide sequence

<400> 266
caggctgtgc tgactcagcc gtcctcagtg tctacgcccc caggacagaa ggccaccatc 60
tcctgctctg gaagcagctc caacattggg aataattatg tatcgtggta ccagcagctc 120
ccaggaacag cccccaaact cctcatTTat gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag tgcttgggtg 300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta 330

<210> 267
<211> 110
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1152H5 VL amino acid sequence

<400> 267

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

Lys Ala Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
20 25 30

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

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

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

Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu
85 90 95

Ser Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 268
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1152H5 VL CDR1 amino acid sequence

<400> 268

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

<210> 269
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1152H5 VL CDR2 amino acid sequence

<400> 269

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 270
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1152H5 VL CDR3 amino acid sequence

<400> 270

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

<210> 271
<211> 384
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1155H1 VH nucleotide sequence

<400> 271
gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc acctacggta tctcatgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag gacttgagtg gataggaggg attattccta tctttgacac aggcaactct 180
gcacagagct tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
atggaggtga gcagcctgag atctgacgac acggccgtat attattgtgc aagttcaagt 300
cgtatctacg acttccacct ggcgaacaag ggctactacg atatggatgt ctggggccag 360
gggacaatgg tcaccgtctc ctca 384

<210> 272
<211> 128
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1155H1 VH amino acid sequence

<400> 272

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

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

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

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe
50 55 60

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

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

Ala Ser Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Phe His Leu Ala Asn Lys Gly Tyr
100 105 110

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

<210> 273

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1155H1 VH CDR1 amino acid sequence

<400> 273

Thr Tyr Gly Ile Ser
1 5

<210> 274

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1155H1 VH CDR2 amino acid sequence

<400> 274

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 275

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1155H1 VH CDR3 amino acid sequence

<400> 275

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

Met Asp Val

<210> 276

<211> 330

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1155H1 VL nucleotide sequence

<400> 276

caggctgtgc tgactcagcc gtcctcagtg tctacgcccc caggacagaa ggccaccatc 60
tcctgctctg gaagcagctc caacattggg aataattatg tatcgtggta ccagcagctc 120
ccaggaacag cccccaaact cctcatttat gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tggacatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag tgcttgggtg 300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta 330

<210> 277

<211> 110

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1155H1 VL amino acid sequence

<400> 277

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

Lys Ala Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
20 25 30

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

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

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

Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu
85 90 95

Ser Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 278

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

142

<220>

<223> 1155H1 VL CDR1 amino acid sequence

<400> 278

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

<210> 279

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1155H1 VL CDR2 amino acid sequence

<400> 279

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 280

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1155H1 VL CDR3 amino acid sequence

<400> 280

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

<210> 281

<211> 384

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1158A1 VH nucleotide sequence

<400> 281

gaggtgcagc	tggtgcagtc	tggggctgag	gtgaagaagc	ctgggtcctc	ggtgaaggtc	60
tcctgcaagg	cttctggagg	caccttcagc	acctatggta	tctcatgggt	gcgacaggcc	120
cctggacaag	gacttgagtg	gataggaggg	attattccta	tctttggcac	aggcaactct	180
gcacagagct	tccagggcag	agtcacgatt	accgcggatg	aatccacgag	cacagcctac	240
atggaggtga	gcagcctgag	atctgacgac	acggccgtat	attattgtgc	aagttcaagt	300
cgtatctacg	accaccacaa	ccacgtgggg	ggatactacg	atatggatgt	ctggggccag	360
gggacaatgg	tcaccgtctc	ctca				384

<210> 282

<211> 128

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1158A1 VH amino acid sequence

<400> 282

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

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

sequence listing

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

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe
50 55 60

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

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

Ala Ser Ser Ser Arg Ile Tyr Asp His His Asn His Val Gly Gly Tyr
100 105 110

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

<210> 283
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1158A1 VH CDR1 amino acid sequence
<400> 283

Thr Tyr Gly Ile Ser
1 5

<210> 284
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1158A1 VH CDR2 amino acid sequence
<400> 284

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

Gly

<210> 285
<211> 19
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1158A1 VH CDR3 amino acid sequence
<400> 285

Ser Ser Arg Ile Tyr Asp His His Asn His Val Gly Gly Tyr Tyr Asp
1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 286

sequence listing

<211> 330
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <223> 1158A1 VL nucleotide sequence

<400> 286
 caggctgtgc tgactcagcc gtcctcagtg tctacgcccc caggacagaa ggtcaccatc 60
 tcctgctctg gaagcagctc caacattggg aataattatg catcgtggta ccagcagctc 120
 ccaggaacag cccccaact cctcatttat gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
 gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240
 actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggatg gcagcctgag tgcttgggtg 300
 ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta 330

<210> 287
 <211> 110
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <223> 1158A1 VL amino acid sequence

<400> 287

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

<210> 288
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <223> 1158A1 VL CDR1 amino acid sequence

<400> 288

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

<210> 289
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

170

sequence listing

<220>
<223> 1158A1 VL CDR2 amino acid sequence

<400> 289

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 290
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1158A1 VL CDR3 amino acid sequence

<400> 290

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

<210> 291
<211> 384
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1160E3 VH nucleotide sequence

<400> 291
gagggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggcgaaggctc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc acctatggta tctcatgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag gacttgagtg gatagggggg attattccta tctttgacac aggcaactct 180
gcacagagct tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
atggagggtga gcagcctgag atctgacgac acggccgtat attattgtgc aagttcaagt 300
cgtatctacg acttgaaccc ctccctcact gcctactacg atatggatgt ctggggccag 360
gggacaatgg tcaccgtctc gagt 384

<210> 292
<211> 128
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1160E3 VH amino acid sequence

<400> 292

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

sequence listing

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

Ala Ser Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Leu Asn Pro Ser Leu Thr Ala Tyr
100 105 110

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

<210> 293
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1160E3 VH CDR1 amino acid sequence
<400> 293

Thr Tyr Gly Ile Ser
1 5

<210> 294
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1160E3 VH CDR2 amino acid sequence
<400> 294

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 295
<211> 19
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1160E3 VH CDR3 amino acid sequence
<400> 295

Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Leu Asn Pro Ser Leu Thr Ala Tyr Tyr Asp
1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 296
<211> 327
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1160E3 VL nucleotide sequence

<400> 296
caggctgtgc tgactcagcc gtcctcagtg tctacgcccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcctgctctg gaagcaactc caacattggg aataattatg tatcgtggta ccagcagctc 120
ccaggaacag cccccaaact cctcatttat gacaataata agcgaccctc agggattcct 180

sequence listing

gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240
 actggggacg aggccgatta ttactgcgga acgtgggata gcagcctgag tgcttgggtg 300
 ttcggcggag ggaccaagct gaccgtc 327

<210> 297
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <223> 1160E3 VL amino acid sequence

<400> 297

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

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Asn Ser Asn Ile Gly Asn Asn
 20 25 30

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

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

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

Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu
 85 90 95

Ser Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val
 100 105

<210> 298
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <223> 1160E3 VL CDR1 amino acid sequence

<400> 298

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

<210> 299
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <223> 1160E3 VL CDR2 amino acid sequence

<400> 299

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
 1 5

<210> 300
 <211> 11
 <212> PRT

sequence listing

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1160E3 VL CDR3 amino acid sequence

<400> 300

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

<210> 301

<211> 384

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1165D4 VH nucleotide sequence

<400> 301

gagggtgcagc	tggtgcagtc	tggggctgag	gtgaagaagc	ctgggtcctc	ggtgaaggtc	60
tcctgcaagg	cttctggagg	caccttcagc	acctatggta	tctcatgggt	gcgacaggcc	120
cctggacaag	gacttgagtg	gataggaggg	attattccta	tctttgacac	aggcaactct	180
gcacagagct	tccagggcag	agtcacgatt	accgcggacg	aatccacgag	cacagcctac	240
atggagggtga	gcagcctgag	atctgacgac	acggccgtat	attattgtgc	aagttcaagt	300
cgtatctacg	acttgaaccc	ctccctcact	gcctactacg	atatggatgt	ctggggccag	360
gggacaatgg	tcaccgtctc	ctca				384

<210> 302

<211> 128

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1165D4 VH amino acid sequence

<400> 302

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

sequence listing

<210> 303
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <223> 1165D4 VH CDR1 amino acid sequence

<400> 303

Thr Tyr Gly Ile Ser
 1 5

<210> 304
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <223> 1165D4 VH CDR2 amino acid sequence

<400> 304

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe Gln
 1 5 10 15

Gly

<210> 305
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <223> 1165D4 VH CDR3 amino acid sequence

<400> 305

Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Leu Asn Pro Ser Leu Thr Ala Tyr Tyr Asp
 1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 306
 <211> 330
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <223> 1165D4 VL nucleotide sequence

<400> 306
 caggctgtgc tgactcagcc gtcctcagtg tctacgccc caggacagaa ggtcaccatc 60
 tcctgctctg gaagcagctc caacattgag aataattatg tatcgtggta ccagcagctc 120
 ccaggaacag cccccaaact cctcatttat gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
 gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240
 actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag tgcttggggtg 300
 ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta 330

<210> 307
 <211> 110
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

sequence listing

<220>

<223> 1165D4 VL amino acid sequence

<400> 307

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

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Glu Asn Asn
 20 25 30

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

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

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

Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu
 85 90 95

Ser Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105 110

<210> 308

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1165D4 VL CDR1 amino acid sequence

<400> 308

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

<210> 309

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1165D4 VL CDR2 amino acid sequence

<400> 309

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
 1 5

<210> 310

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1165D4 VL CDR3 amino acid sequence

<400> 310

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

<210> 311

<211> 384

sequence listing

<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1175H8 VH nucleotide sequence

<400> 311
gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc acctatggta tctcatgggt gcgacaggcc 120
cctggacaaa gacttgagtg gataggaggg attattccta tctttgacac aggcaactct 180
gcacagagct tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
atggagggtga gcagcctgag atctgacgac acggccgtat attattgtgc aagttcaagt 300
cgtatctacg acgcgaccac cggcctgact ccgtactacg atatggatgt ctggggccag 360
gggacaatgg tcaccgtctc ctca 384

<210> 312
<211> 128
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1175H8 VH amino acid sequence

<400> 312
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30
Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Val Ser Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ser Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Ala Thr Thr Gly Leu Thr Pro Tyr
100 105 110
Tyr Asp Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 313
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1175H8 VH CDR1 amino acid sequence

<400> 313
Thr Tyr Gly Ile Ser
1 5

sequence listing

<210> 314
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1175H8 VH CDR2 amino acid sequence

<400> 314

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 315
<211> 19
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1175H8 VH CDR3 amino acid sequence

<400> 315

Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Ala Thr Thr Gly Leu Thr Pro Tyr Tyr Asp
1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 316
<211> 330
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1175H8 VL nucleotide sequence

<400> 316
caggctgtgc tgactcagcc gtcctcagtg tctacgcccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcctgctctg gaagcagctc caacattggg aataattatg tatcgtggta ccagcagctc 120
ccaggaacag cccccaaact cctcatTTat gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccgg 240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag tgcttgggtg 300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta 330

<210> 317
<211> 110
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1175H8 VL amino acid sequence

<400> 317

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

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
20 25 30

sequence listing

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

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

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

Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu
85 90 95

Ser Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 318
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1175H8 VL CDR1 amino acid sequence

<400> 318

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

<210> 319
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1175H8 VL CDR2 amino acid sequence

<400> 319

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 320
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1175H8 VL CDR3 amino acid sequence

<400> 320

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

<210> 321
<211> 384
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1211G10 VH nucleotide sequence

<400> 321

gagggtgcagc	tggtgcagtc	tggggctgag	gtgaggaagc	ctgggtcctc	ggtgaaggtc	60
tcctgcaagg	cttatggagg	caccttcagc	acctatggta	tctcatgggt	gcgacaggcc	120
cctggacaag	gacttgagtg	ggtaggaggg	attattccta	tctttgacac	acgcaactct	180

sequence listing
gcacagagct tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
atggaggtga gcagcctgag atctgacgac acggccgtat attattgtgc gagttcaagt 300
cgtatctacg acatggtctc cacgctcatc ccctactacg atatggatgt ctggggccag 360
gggacaatgg tcaccgtctc ctca 384

<210> 322
<211> 128
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1211G10 VH amino acid sequence

<400> 322

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

<210> 323
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1211G10 VH CDR1 amino acid sequence

<400> 323

Thr Tyr Gly Ile Ser
1 5

<210> 324
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1211G10 VH CDR2 amino acid sequence

<400> 324

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Arg Asn Ser Ala Gln Ser Phe Gln
1 5 10 15

sequence listing

Gly

<210> 325
<211> 19
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1211G10 VH CDR3 amino acid sequence

<400> 325

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

Met Asp Val

<210> 326
<211> 330
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1211G10 VL nucleotide sequence

<400> 326
caggctgtgc tgactcagcc gtcctcagtg tctacgcccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcctgctctg gaagcagctc caacattggg aataattatg tatcgtggta ccagcagctc 120
ccaggaacag cccccaaact cctcatTTat gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag tgcttgggtg 300
ttcggcgag ggaccaagct gaccgtccta 330

<210> 327
<211> 110
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1211G10 VL amino acid sequence

<400> 327

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

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
20 25 30

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

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

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

Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu

10

Ser Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 328
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1211G10 VL CDR1 amino acid sequence

<400> 328

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

<210> 329
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1211G10 VL CDR2 amino acid sequence

<400> 329

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 330
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1211G10 VL CDR3 amino acid sequence

<400> 330

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

<210> 331
<211> 378
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1214A1 VH nucleotide sequence

<400> 331
gaggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgagggtc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc acctatggta tctcatgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag gacttgagtg gataggaggg attattccta tctttgacac aggcaactct 180
gcgcagagct tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
atggaggtga gcagcctgag atctgacgac acggccgtat attattgtgc aagttcaagt 300
cgtatctacg acgcccacct gcaagcctac tacgatatgg atgtctgggg ccaggggaca 360
atggtcaccg tctcctca 378

<210> 332
<211> 126
<212> PRT
<213> Homo sapiens

sequence listing

<220>

<223> 1214A1 VH amino acid sequence

<400> 332

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

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

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

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe
50 55 60

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

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

Ala Ser Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Ala His Leu Gln Ala Tyr Tyr Asp
100 105 110

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

<210> 333

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1214A1 VH CDR1 amino acid sequence

<400> 333

Thr Tyr Gly Ile Ser
1 5

<210> 334

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1214A1 VH CDR2 amino acid sequence

<400> 334

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 335

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1214A1 VH CDR3 amino acid sequence

sequence listing

<400> 335

Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Ala His Leu Gln Ala Tyr Tyr Asp Met Asp
1 5 10 15

Val

<210> 336

<211> 330

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1214A1 VL nucleotide sequence

<400> 336

caggctgtgc tgactcagcc gtcctcagtg tctacgcccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcctgctctg gaagcagctc caacattggg aataattatg tatcgtggta ccagcagctc 120
ccaggaacag cccccaaact cctcatttat gacaacaata agcgaccccc agggattcct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acacgggata gcagcctgag tgcttgggtg 300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta 330

<210> 337

<211> 110

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1214A1 VL amino acid sequence

<400> 337

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

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
20 25 30

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

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

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

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

Ser Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 338

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

sequence listing
<223> 1214A1 VL CDR1 amino acid sequence

<400> 338

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

<210> 339
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1214A1 VL CDR2 amino acid sequence

<400> 339

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Pro
1 5

<210> 340
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1214A1 VL CDR3 amino acid sequence

<400> 340

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

<210> 341
<211> 384
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1214D10 VH nucleotide sequence

<400> 341
gaggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gcgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc acctatggta tctcatgggt gcgacaggcc 120
cctggacgag gacttgagtg gataggaggg attattccta tctttgacac aggcaactct 180
gcacagagct tccagggcag agtcgcgatt accgcgagc aatccacgag cacagcctac 240
atggagggtga gcagcctgag atctgacgac acggccgtat attattgtgc aagttcaagt 300
cgtatctacg acgcgactt gaaccaccac ggctactacg atatggatgt ctggggccag 360
gggacaatgg tcaccgtctc ctca 384

<210> 342
<211> 128
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1214D10 VH amino acid sequence

<400> 342

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

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

165

sequence listing

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

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe
50 55 60

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

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

Ala Ser Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Ala His Leu Asn His His Gly Tyr
100 105 110

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

<210> 343
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1214D10 VH CDR1 amino acid sequence

<400> 343

Thr Tyr Gly Ile Ser
1 5

<210> 344
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1214D10 VH CDR2 amino acid sequence

<400> 344

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 345
<211> 19
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1214D10 VH CDR3 amino acid sequence

<400> 345

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

Met Asp Val

<210> 346
<211> 330

sequence listing

<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1214D10 VL nucleotide sequence

<400> 346
caggctgtgc tgactcagcc gtcctcagtg tccacgcccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcctgctctg gaagcagctc caacattggg aataattatg tatcgtggta ccagcagctc 120
ccaggaacag ccccaaact cctcatttat gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240
gctggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag cgcttgggtg 300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta 330

<210> 347
<211> 110
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1214D10 VL amino acid sequence

<400> 347
Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Ser Ser Val Ser Thr Pro Pro Gly Gln
1 5 10 15
Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
20 25 30
Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80
Ala Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu
85 90 95
Ser Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 348
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1214D10 VL CDR1 amino acid sequence

<400> 348
Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn Tyr Val Ser
1 5 10

<210> 349
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

167

sequence listing

<220>
 <223> 1214D10 VL CDR2 amino acid sequence

<400> 349

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
 1 5

<210> 350
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <223> 1214D10 VL CDR3 amino acid sequence

<400> 350

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

<210> 351
 <211> 384
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <223> 1218H5 VH nucleotide sequence

<400> 351
 gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgtg gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc acctatggta tctcatgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag gacttgagtg gatagggggg attattccta tctttgacac aggcagctct 180
 gcacagagct tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
 atggaggtga gcagcttgag atctgacgac acggccgtat attattgtgc aagttcaagt 300
 cgcattctacg acttgaaccc ctccctcact gcctactacg atatggatgt ctggggccag 360
 gggacaatgg tcaccgtctc ctca 384

<210> 352
 <211> 128
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <223> 1218H5 VH amino acid sequence

<400> 352

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

sequence listing

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

Ala Ser Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Leu Asn Pro Ser Leu Thr Ala Tyr
100 105 110

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

<210> 353
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1218H5 VH CDR1 amino acid sequence

<400> 353

Thr Tyr Gly Ile Ser
1 5

<210> 354
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1218H5 VH CDR2 amino acid sequence

<400> 354

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

Gly

<210> 355
<211> 19
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1218H5 VH CDR3 amino acid sequence

<400> 355

Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Leu Asn Pro Ser Leu Thr Ala Tyr Tyr Asp
1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 356
<211> 330
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1218H5 VL nucleotide sequence

<400> 356

caggctgtgc	tgactcagcc	gtcctcagtg	tctacgcccc	caggacagaa	ggtcaccatc	60
tcctgctctg	gaagcagctc	caacactggg	aataattatg	tatcgtggta	ccagcagctc	120
tcaggaacag	cccccaaact	cctcatttat	gacaataata	agcgaccctc	agggattcct	180

sequence listing
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240
actgggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag tgcttggggtg 300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta 330

<210> 357
<211> 110
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1218H5 VL amino acid sequence

<400> 357
Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Ser Ser Val Ser Thr Pro Pro Gly Gln
1 5 10 15
Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Thr Gly Asn Asn
20 25 30
Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Ser Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80
Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu
85 90 95
Ser Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 358
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1218H5 VL CDR1 amino acid sequence

<400> 358
Ser Gly Ser Ser Ser Asn Thr Gly Asn Asn Tyr Val Ser
1 5 10

<210> 359
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1218H5 VL CDR2 amino acid sequence

<400> 359
Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 360
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

170

sequence listing

<220>

<223> 1218H5 VL CDR3 amino acid sequence

<400> 360

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

<210> 361

<211> 384

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1230H7 VH nucleotide sequence

<400> 361

gagatgcagc tggatgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc	60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagt acctatggta tctcatgggt gcgacaggcc	120
cctggacaag gacttgagtg gataggaggg attattccta tctttgacac aggcaactct	180
gcacagagct tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac	240
atggagggtga gcagcctgag atctgacgac acggccgtat attattgtgc aagttcaagt	300
cgtatctatg acttcaactc cgccctcata tcctactacg atatggatgt ctggggccag	360
gggacaatgg tcaccgtctc gagt	384

<210> 362

<211> 128

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1230H7 VH amino acid sequence

<400> 362

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

171

sequence listing

<210> 363
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1230H7 VH CDR1 amino acid sequence

<400> 363
Thr Tyr Gly Ile Ser
1 5

<210> 364
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1230H7 VH CDR2 amino acid sequence

<400> 364
Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

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

<220>
<223> 1230H7 VH CDR3 amino acid sequence

<400> 365
Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Phe Asn Ser Ala Leu Ile Ser Tyr Tyr Asp
1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 366
<211> 327
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1230H7 VL nucleotide sequence

<400> 366
caagctgtgc tgactcagcc gtcctcagtg tctacgcccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcctgctctg gaagcagctc caacattggg aataattatg tatcgtggta ccagcagctc 120
ccaggaacag cccccaaact cctcatttat gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ctgggtccaa gtctggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag tgcttggggtg 300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtc 327

<210> 367
<211> 109
<212> PRT
<213> Homo sapiens

sequence listing

<220>

<223> 1230H7 VL amino acid sequence

<400> 367

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

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
20 25 30

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

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

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

Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu
85 90 95

Ser Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val
100 105

<210> 368

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1230H7 VL CDR1 amino acid sequence

<400> 368

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

<210> 369

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1230H7 VL CDR2 amino acid sequence

<400> 369

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 370

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1230H7 VL CDR3 amino acid sequence

<400> 370

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

<210> 371

<211> 375

<212> DNA

```

sequence listing
<213> Homo sapiens
<220>
<223> 1227H8 VH nucleotide sequence
<400> 371
cagatgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaaga ccgggtcctc agtgaagggt      60
tcctgcaagg cttccggaca caccttcgcc taccactacc tacactgggt gcgacaggcc      120
cctggacagg ggcttgagtg gatgggaggg atcatcccta tctttgttac aacaaactac      180
gcacagaggt tccaggacag agtcacgatt acagcggacg agtccactag cacagcctac      240
atggagttga gcagtctgag atctgaggac acggccgtct attactgtgc gagtgctgat      300
tacgcttggg agagttacca gccgccccag atcaacggtg tgtggggcag agggacaatg      360
gtcaccgtct cctca                                                    375

<210> 372
<211> 125
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220>
<223> 1227H8 VH amino acid sequence
<400> 372
Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Thr Gly Ser
1          5          10          15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly His Thr Phe Ala Tyr His
20          25          30
Tyr Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35          40          45
Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Gln Arg Phe
50          55          60
Gln Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65          70          75          80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85          90          95
Ala Ser Ala Asp Tyr Ala Trp Glu Ser Tyr Gln Pro Pro Gln Ile Asn
100          105          110
Gly val Trp Gly Arg Gly Thr Met val Thr val Ser Ser
115          120          125

<210> 373
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220>
<223> 1227H8 VH CDR1 amino acid sequence
<400> 373
Tyr His Tyr Leu His
1          5

```

sequence listing

<210> 374
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1227H8 VH CDR2 amino acid sequence

<400> 374

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

Asp

<210> 375
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1227H8 VH CDR3 amino acid sequence

<400> 375

Ala Asp Tyr Ala Trp Glu Ser Tyr Gln Pro Pro Gln Ile Asn Gly Val
1 5 10 15

<210> 376
<211> 330
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1227H8 VL nucleotide sequence

<400> 376
cagtctgtgc tgacgcagcc gccctcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatt 60
acctgctctg gaagcacctc caacattggg aataactatg tctcctggta ccaacagcac 120
ccaggcaaag cccccaact catgatttat gatgtcagta agcggccctc aggggtccct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcaac tcagcctccc tggacatcag tgggctccag 240
tctgaggatg aggctgatta ttactgtgca gcatgggatg acagcctgag tgaatttttc 300
ttcggaaactg ggaccaagct gaccgtccta 330

<210> 377
<211> 110
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1227H8 VL amino acid sequence

<400> 377

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

Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Gly Ser Thr Ser Asn Ile Gly Asn Asn
20 25 30

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

Ile Tyr Asp Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser

175

50 sequence listing 60

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

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

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

<210> 378
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1227H8 VL CDR1 amino acid sequence

<400> 378

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

<210> 379
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1227H8 VL CDR2 amino acid sequence

<400> 379

Asp Val Ser Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 380
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1227H8 VL CDR3 amino acid sequence

<400> 380

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Ser Glu Phe Phe
1 5 10

<210> 381
<211> 375
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1230D8 VH nucleotide sequence

<400> 381

cagatgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaaga ccgggtcctc agtgaaggtt 60
tcctgcaagg cttccggata caccttcccc taccactacc tacactgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatcccta tctttggtac aacaaactac 180
gcacagaggt tccaggacag agtcacgatt accgcggacg agtccaccag cacagcctac 240
atggagttta gcagtctgag atctgaggac acggccgtct attactgtgc gagtgtgat 300
tacgtttggg agagttatca cccggccacg tccttgagtc tctggggcag agggacaatg 360

sequence listing

gtcaccgtct cctca

375

<210> 382
<211> 125
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1230D8 VH amino acid sequence

<400> 382

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

<210> 383
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1230D8 VH CDR1 amino acid sequence

<400> 383

Tyr His Tyr Leu His
1 5

<210> 384
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1230D8 VH CDR2 amino acid sequence

<400> 384

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

Asp

17A

sequence listing

<210> 385
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <223> 1230D8 VH CDR3 amino acid sequence

<400> 385

Ala Asp Tyr Val Trp Glu Ser Tyr His Pro Ala Thr Ser Leu Ser Leu
 1 5 10 15

<210> 386
 <211> 330
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <223> 1230D8 VL nucleotide sequence

<400> 386
 cagtctgtgc tgacgcagcc gccctcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatt 60
 tcctgccctg gaagcacctc caacattggg aataactatg tctcctggta ccaacagcgc 120
 ccaggcaaag cccccaact catgatttat gatgtcagta agcggccctc aggggtccct 180
 gaccgattct ctggctccaa gtctggcaac tcagcctccc tggacatcag tgagctccag 240
 tctgaggatg aggctgatta ttactgtgca gcatgggatg acagcctgag tgaatttctc 300
 ttcggaactg ggaccaagct gaccgtccta 330

<210> 387
 <211> 110
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <223> 1230D8 VL amino acid sequence

<400> 387

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

Lys Val Thr Ile Ser Cys Pro Gly Ser Thr Ser Asn Ile Gly Asn Asn
 20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 388
 <211> 13

sequence listing

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1230D8 VL CDR1 amino acid sequence

<400> 388
Pro Gly Ser Thr Ser Asn Ile Gly Asn Asn Tyr Val Ser
1 5 10

<210> 389
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1230D8 VL CDR2 amino acid sequence

<400> 389
Asp Val Ser Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 390
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1230D8 VL CDR3 amino acid sequence

<400> 390
Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Ser Glu Phe Leu
1 5 10

<210> 391
<211> 384
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1252A5 VH nucleotide sequence

<400> 391
caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc acctatggta tctcatgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag gacttgagtg gatgggaggg attattccta tctttgacac aggcaactct 180
gcacagagct tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaagac acggccgtat attattgtgc acgttcaagt 300
cgtatctacg acctgaaccc gtccctgacc gcctactacg atatggatgt ctggggccag 360
gggacaatgg tcaccgtctc gagt 384

<210> 392
<211> 128
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1252A5 VH amino acid sequence

<400> 392
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

179

sequence listing

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

<210> 393
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1252A5 VH CDR1 amino acid sequence

<400> 393

Thr Tyr Gly Ile Ser
1 5

<210> 394
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1252A5 VH CDR2 amino acid sequence

<400> 394

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 395
<211> 19
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1252A5 VH CDR3 amino acid sequence

<400> 395

Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Leu Asn Pro Ser Leu Thr Ala Tyr Tyr Asp
1 5 10 15

Met Asp Val

sequence listing

<210> 396
 <211> 330
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> 1252A5 VL nucleotide sequence
 <400> 396
 cagtctgtgc tgactcagcc gccgtcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc 60
 tcctgctctg gaagcagctc caacattggg aataattatg tatcgtggta ccagcagctc 120
 ccaggaacag cccccaaact cctcatttat gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
 gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240
 actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag tgcttgggtg 300
 ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta 330

<210> 397
 <211> 110
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> 1252A5 VL amino acid sequence
 <400> 397
 Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
 20 25 30
 Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45
 Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60
 Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln
 65 70 75 80
 Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu
 85 90 95
 Ser Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105 110

<210> 398
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> 1252A5 VL CDR1 amino acid sequence
 <400> 398
 Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn Tyr Val Ser
 1 5 10
 <210> 399

sequence listing

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

<220>
 <223> 1252A5 VL CDR2 amino acid sequence
 <400> 399

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
 1 5

<210> 400
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <223> 1252A5 VL CDR3 amino acid sequence
 <400> 400

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

<210> 401
 <211> 384
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <223> G1152H5 VH nucleotide sequence

<400> 401
 caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc acctatggta tctcatgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag gacttgagtg gatgggaggg attattccta tctttgacac aggcaactct 180
 gcacagagct tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
 atggagctga gcagcctgag atctgaagac acggccgtat attattgtgc acgttcaagt 300
 cgtatctacg acatgatctc gtccttgcaa ccctactacg atatggatgt ctggggccag 360
 gggacaatgg tcaccgtctc ctca 384

<210> 402
 <211> 128
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <223> G1152H5 VH amino acid sequence

<400> 402

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

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

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

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe
 50 55 60

sequence listing

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

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

Ala Arg Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Met Ile Ser Ser Leu Gln Pro Tyr
100 105 110

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

<210> 403
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> G1152H5 VH CDR1 amino acid sequence

<400> 403

Thr Tyr Gly Ile Ser
1 5

<210> 404
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> G1152H5 VH CDR2 amino acid sequence

<400> 404

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 405
<211> 19
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> G1152H5 VH CDR3 amino acid sequence

<400> 405

Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Met Ile Ser Ser Leu Gln Pro Tyr Tyr Asp
1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 406
<211> 330
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> G1152H5 VL nucleotide sequence

<400> 406

cagtctgtgc tgactcagcc gccgtcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc 60

sequence listing
tcctgctctg gaagcagctc caacattggg aataattatg tatcgtggta ccagcagctc 120
ccaggaacag cccccaact cctcatttat gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag tgcttgggtg 300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta 330

<210> 407
<211> 110
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> G1152H5 VL amino acid sequence

<400> 407

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

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
20 25 30

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

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

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

Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu
85 90 95

Ser Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 408
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> G1152H5 VL CDR1 amino acid sequence

<400> 408

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

<210> 409
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> G1152H5 VL CDR2 amino acid sequence

<400> 409

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

184

sequence listing

<210> 410
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> G1152H5 VL CDR3 amino acid sequence

<400> 410

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

<210> 411
<211> 385
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> G1165D4 VH nucleotide sequence

<400> 411
caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggctc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc acctatggta tctcatgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag gacttgagtg gatgggaggg attattccta tctttgacac aggcaactct 180
gcacagagct tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaagac acggccgtat attattgtgc acgttcaagt 300
cgtatctacg acctgaaccc gtccctgacc gcctactacg atatggatgt ctggggccag 360
gggacaatgg tcaccgtctc gagtg 385

<210> 412
<211> 128
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> G1165D4 VH amino acid sequence

<400> 412

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

115 sequence listing 120 125

<210> 413
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> G1165D4 VH CDR1 amino acid sequence
<400> 413

Thr Tyr Gly Ile Ser
1 5

<210> 414
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> G1165D4 VH CDR2 amino acid sequence
<400> 414

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 415
<211> 18
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> G1165D4 VH CDR3 amino acid sequence
<400> 415

Ser Arg Ile Tyr Asp Leu Asn Pro Ser Leu Thr Ala Tyr Tyr Asp Met
1 5 10 15

Asp Val

<210> 416
<211> 330
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> G1165D4 VL nucleotide sequence

<400> 416
cagtctgtgc tgactcagcc gccgtcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcctgctctg gaagcagctc caacattgag aataattatg tatcgtggta ccagcagctc 120
ccaggaacag cccccaaact cctcatttat gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag tgcttggggtg 300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta 330

<210> 417
<211> 109

sequence listing

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> G1165D4 VL amino acid sequence

<400> 417
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15
Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Glu Asn Asn
20 25 30
Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80
Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu
85 90 95
Ser Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val
100 105

<210> 418
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> G1165D4 VL CDR1 amino acid sequence

<400> 418
Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Glu Asn Asn Tyr Val Ser
1 5 10

<210> 419
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> G1165D4 VL CDR2 amino acid sequence

<400> 419
Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 420
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> G1165D4 VL CDR3 amino acid sequence

<400> 420
Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu Ser Ala Trp Val
1 5 10

187

sequence listing

<210> 421
<211> 384
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> G1230H7 VH nucleotide sequence

<400> 421
cagggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggctc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc acctatggta tctcatgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag gacttgagtg gatgggaggg attattccta tctttgacac aggcaactct 180
gcacagagct tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaagac acggccgtat attattgtgc acgttcaagt 300
cgtatctatg acttcaactc cgccctcata tcctactacg atatggatgt ctggggccag 360
ggaacaatgg tcaccgtctc ctca 384

<210> 422
<211> 128
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> G1230H7 VH amino acid sequence

<400> 422
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30
Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Phe Asn Ser Ala Leu Ile Ser Tyr
100 105 110
Tyr Asp Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 423
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> G1230H7 VH CDR1 amino acid sequence

<400> 423
Thr Tyr Gly Ile Ser

sequence listing

1

5

<210> 424
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> G1230H7 VH CDR2 amino acid sequence

<400> 424

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 425
<211> 19
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> G1230H7 VH CDR3 amino acid sequence

<400> 425

Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Phe Asn Ser Ala Leu Ile Ser Tyr Tyr Asp
1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 426
<211> 330
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> G1230H7 VL nucleotide sequence

<400> 426
cagtctgtgc tgactcagcc gccgtcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcctgctctg gaagcagctc caacattggg aataattatg tctcgtggta ccagcagctc 120
ccaggaacag cccccaact cctcatttat gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240
actgggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag tgcttgggtg 300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta 330

<210> 427
<211> 110
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> G1230H7 VL amino acid sequence

<400> 427

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

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
20 25 30

sequence listing

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

<210> 428
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> G1230H7 VL CDR1 amino acid sequence
<400> 428

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

<210> 429
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> G1230H7 VL CDR2 amino acid sequence
<400> 429

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 430
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> G1230H7 VL CDR3 amino acid sequence
<400> 430

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

<210> 431
<211> 384
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1147A3 VH nucleotide sequence

<400> 431
gaagtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60

sequence listing

tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc acctatggta tctcatgggt gcgacaggcc	120
cctggacaag gacttgagtg gatagggggg attattccta tctttgacgc aggcaactct	180
gcacagagct tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac	240
atggaggtga gcagcctgag atctgacgac acggccgtat attattgtgc aagttcaagt	300
cgtatctacg acttgaaccc ctccctcact gcctactacg atatggatgt ctggggccag	360
gggacaatga tcaccgtctc gagt	384

<210> 432
 <211> 128
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <223> 1147A3 VH amino acid sequence

<400> 432

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

<210> 433
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <223> 1147A3 VH CDR1 amino acid sequence

<400> 433

Thr Tyr Gly Ile Ser
1 5

<210> 434
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <223> 1147A3 VH CDR2 amino acid sequence

sequence listing

<400> 434
Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Ala Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 435
<211> 19
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1147A3 VH CDR3 amino acid sequence

<400> 435
Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Leu Asn Pro Ser Leu Thr Ala Tyr Tyr Asp
1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 436
<211> 327
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1147A3 VL nucleotide sequence

<400> 436
caggctgtgc tgacccagcc gtcctcagtg tctacgcccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcctgctctg gaggcagctc caacattggg aataattatg tatcgtggta ccggcagctc 120
ccaggaacag cccccaaact cctcatTTat gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcgcg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag tgcttgggtg 300
ttcggcgag ggaccaagct gaccgtc 327

<210> 437
<211> 109
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1147A3 VL amino acid sequence

<400> 437
Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Ser Ser Val Ser Thr Pro Pro Gly Gln
1 5 10 15

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
20 25 30

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

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

Gly Ser Lys Ser Gly Ala Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln

sequence listing

<210> 442
 <211> 128
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <223> 1147F2 VH amino acid sequence

<400> 442

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

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

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

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

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

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

Ala Ser Ser Asn Arg Ile Tyr Asp Leu Asn Pro Ser Leu Thr Ala Tyr
 100 105 110

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

<210> 443
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <223> 1147F2 VH CDR1 amino acid sequence

<400> 443

Thr Tyr Gly Ile Ser
 1 5

<210> 444
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <223> 1147F2 VH CDR2 amino acid sequence

<400> 444

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

Gly

<210> 445
 <211> 19
 <212> PRT

<213> Homo sapiens sequence listing

<220>

<223> 1147F2 VH CDR3 amino acid sequence

<400> 445

Ser Asn Arg Ile Tyr Asp Leu Asn Pro Ser Leu Thr Ala Tyr Tyr Asp
1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 446

<211> 327

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1147F2 VL nucleotide sequence

<400> 446

caggctgtgc tgactcagcc gtcctcagtg tctacgcccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcctgctctg gaagcagctc caacattggg aataattatg tatcgtggta ccagcagctc 120
ccaggaacag cccccaact cctcatttat gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tggacatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag cgcttgggta 300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtc 327

<210> 447

<211> 109

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1147F2 VL amino acid sequence

<400> 447

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

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
20 25 30

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

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

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

Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu
85 90 95

Ser Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr val
100 105

<210> 448

<211> 13

195

sequence listing

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1147F2 VL CDR1 amino acid sequence

<400> 448

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

<210> 449
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1147F2 VL CDR2 amino acid sequence

<400> 449

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 450
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1147F2 VL CDR3 amino acid sequence

<400> 450

Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu Ser Ala Trp
1 5 10

<210> 451
<211> 384
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1149D9 VH nucleotide sequence

<400> 451
gaagtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaaaaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc acctatggta tctcatgggt gcgacagacc 120
cctggacaag gacttgagtg gatagggggg attattccta tctttgacac aggcaactcc 180
gcacagagct tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
atggaggtga gcagcctgag atctgacgac acggccgtat attattgtgc aagttcaagt 300
cgtatctacg acttgaaccc ctccctcact gcctactacg atatggatgt ctggggccag 360
gggacaatgg tcaccgtctc gagt 384

<210> 452
<211> 128
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1149D9 VH amino acid sequence

<400> 452

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

sequence listing

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

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

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe
50 55 60

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

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

Ala Ser Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Leu Asn Pro Ser Leu Thr Ala Tyr
100 105 110

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

<210> 453
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1149D9 VH CDR1 amino acid sequence

<400> 453

Thr Tyr Gly Ile Ser
1 5

<210> 454
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1149D9 VH CDR2 amino acid sequence

<400> 454

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 455
<211> 19
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1149D9 VH CDR3 amino acid sequence

<400> 455

Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Leu Asn Pro Ser Leu Thr Ala Tyr Tyr Asp
1 5 10 15

Met Asp Val

sequence listing

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

<220>
<223> 1149D9 VL CDR2 amino acid sequence

<400> 459

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 460
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1149D9 VL CDR3 amino acid sequence

<400> 460

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

<210> 461
<211> 384
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1150D9 VH nucleotide sequence

<400> 461
gaagtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc acctatggta tctcatgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag gacttgagtg gatagggggg attattccta tctttgacac aggcaactct 180
gcacagagct tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
atggagggtga gcagcctgag atctgacgac acggccgtat attattgtgc aagttcaagt 300
cgtatctacg acttgaaccc ctccctcact gcctactacg atatggatgt ctggggccag 360
gggacaacgg tcaccgtctc gagt 384

<210> 462
<211> 128
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1150D9 VH amino acid sequence

<400> 462

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

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

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

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe
50 55 60

sequence listing

<210> 456
<211> 327
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1149D9 VL nucleotide sequence

<400> 456
caggctgtgc tgactcagcc gtcctcagtg tctacgcccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcctgctctg gaagcagctc caacattggg aataattatg tatcgtggta ccagcagctc 120
ccaggaacag cccccaaact cctcatttac gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ccggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240
actgggggacg aggccgatta ttactgcgga gcatgggata gcagcctgag tgcttgggtg 300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtc 327

<210> 457
<211> 109
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1149D9 VL amino acid sequence

<400> 457
Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Ser Ser Val Ser Thr Pro Pro Gly Gln
1 5 10 15
Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
20 25 30
Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80
Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Ala Trp Asp Ser Ser Leu
85 90 95
Ser Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val
100 105

<210> 458
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1149D9 VL CDR1 amino acid sequence

<400> 458
Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn Tyr Val Ser
1 5 10

<210> 459

704

sequence listing

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Val Ser Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ser Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Leu Asn Pro Ser Leu Thr Ala Tyr
100 105 110
Tyr Asp Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 463
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1150D9 VH CDR1 amino acid sequence

<400> 463

Thr Tyr Gly Ile Ser
1 5

<210> 464
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1150D9 VH CDR2 amino acid sequence

<400> 464

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 465
<211> 18
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1150D9 VH CDR3 amino acid sequence

<400> 465

Ser Arg Ile Tyr Asp Leu Asn Pro Ser Leu Thr Ala Tyr Tyr Asp Met
1 5 10 15

Asp Val

<210> 466
<211> 327
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1150D9 VL nucleotide sequence

<400> 466
caggctgtgc tgactcagcc gtcctcagtg ccaacgcccc caggacagaa ggccaccatc 60

sequence listing

tcctgctctg gaagcagctc caacattggg gataattatg tatcgtggta ccagcagctc	120
ccaggaacag cccccaaact cctcatttat gacaataata agcgaccctc agggattcct	180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag	240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag tgcttgggtg	300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtc	327

<210> 467
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <223> 1150D9 VL amino acid sequence

<400> 467

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

<210> 468
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <223> 1150D9 VL CDR1 amino acid sequence

<400> 468

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

<210> 469
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <223> 1150D9 VL CDR2 amino acid sequence

<400> 469

Asp	Asn	Asn	Lys	Arg	Pro	Ser
1			5			

sequence listing

<210> 470
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1150D9 VL CDR3 amino acid sequence

<400> 470

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

<210> 471
<211> 384
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1150G8 VH nucleotide sequence

<400> 471
gaagtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggcgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc acctatggta tctcatgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag gacttgagtg gatagggggg attattccta tctttgacac aggcaactct 180
gcacagagct tccagggcag agtcacgatt accgcggacg agtccacgag cacagcctac 240
atggagggtga gcagcctgag atctgacgac acggccgtat attattgtgc aagttcaagt 300
cgtatctacg acttgaaccc ctccctcact gcctactacg atatggatgt ctggggccag 360
gggacaatgg tcaccgtctc gagt 384

<210> 472
<211> 128
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1150G8 VH amino acid sequence

<400> 472

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

202

```

115                                120 sequence listing 125

<210> 473
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1150G8 VH CDR1 amino acid sequence

<400> 473
Thr Tyr Gly Ile Ser
1                    5

<210> 474
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1150G8 VH CDR2 amino acid sequence

<400> 474
Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe Gln
1                    5                                10                15

Gly

<210> 475
<211> 19
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1150G8 VH CDR3 amino acid sequence

<400> 475
Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Leu Asn Pro Ser Leu Thr Ala Tyr Tyr Asp
1                    5                                10                15

Met Asp Val

<210> 476
<211> 327
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1150G8 VL nucleotide sequence

<400> 476
caggctgtgc tgactcagcc gtcctcagtg tctacgcccc caggacagaa ggtcaccatc      60
tcctgctctg gaggcagctc caacattggg aataattatg tatcgtggta ccagcagctc      120
ccaggaacag cccccaaact cctcatttat gacaataata agcgaccctc agggattcct      180
gaccgattct ctggctccaa gtccggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag      240
actggggacg aggccgatta ttattgcgga acatgggata gcagcctgag tgcttggggtg      300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtc                                           327

<210> 477
<211> 109

```

233

sequence listing

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1150G8 VL amino acid sequence

<400> 477

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

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
20 25 30

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

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

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

Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu
85 90 95

Ser Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val
100 105

<210> 478
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1150G8 VL CDR1 amino acid sequence

<400> 478

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

<210> 479
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1150G8 VL CDR2 amino acid sequence

<400> 479

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 480
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1150G8 VL CDR3 amino acid sequence

<400> 480

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

sequence listing

<210> 481
<211> 384
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1152D5 VH nucleotide sequence

<400> 481
gaagtgcagc tggtgcagtc cggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggctc 60
tcctgcaagg cctctggagg caccttcagc acctatggta tctcatgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag aacttgagtg gataggaggg attattccta tctttgacac aggcaactct 180
gcacagagct tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
atggaggtga gcagcctgag atctgacgac acggccgtat attattgtgc aagttcaagt 300
cgtatctacg acttgaaccc ctccctcact gcctactacg atatggatgt ctggggccag 360
gggacaatgg tcaccgtctc gagt 384

<210> 482
<211> 128
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1152D5 VH amino acid sequence

<400> 482
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30
Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Glu Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Val Ser Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ser Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Leu Asn Pro Ser Leu Thr Ala Tyr
100 105 110
Tyr Asp Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 483
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1152D5 VH CDR1 amino acid sequence

<400> 483

sequence listing

Thr Tyr Gly Ile Ser
1 5

<210> 484
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1152D5 VH CDR2 amino acid sequence

<400> 484

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 485
<211> 19
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1152D5 VH CDR3 amino acid sequence

<400> 485

Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Leu Asn Pro Ser Leu Thr Ala Tyr Tyr Asp
1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 486
<211> 327
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1152D5 VL nucleotide sequence

<400> 486
caggctgtgc tgactcagcc gtcctcagtg tctacgcccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcctgctctg gaagcagctc caaactggg aataattatg tatcgtggta ccagcagctc 120
ccaggagcag ccccaaaact cctcatttat gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag tgcttgggtg 300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtc 327

<210> 487
<211> 109
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1152D5 VL amino acid sequence

<400> 487

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

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Thr Gly Asn Asn

20 sequence listing 30
25

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

<210> 488
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1152D5 VL CDR1 amino acid sequence
<400> 488

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

<210> 489
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1152D5 VL CDR2 amino acid sequence
<400> 489

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 490
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1152D5 VL CDR3 amino acid sequence
<400> 490

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

<210> 491
<211> 384
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1152G10 VH nucleotide sequence

<400> 491
caagagcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc acctatggta tctcatgggt gcgacaggcc 120

202

sequence listing

cctggacaag gacttgagtg gataggaggg attattccta tctttgacac agtcaactct 180
gcacagagct tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
atggaggtga gcagcctgag atctgacgac acggccgtat attattgtgc aagttcaagt 300
cgtatctacg acttgaaccc ctccctcact gcctactacg atatggatgt ctggggccag 360
gggacaatgg tcaccgtctc gagt 384

<210> 492
<211> 128
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1152G10 VH amino acid sequence

<400> 492

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

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

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

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

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

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

Ala Ser Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Leu Asn Pro Ser Leu Thr Ala Tyr
100 105 110

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

<210> 493
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1152G10 VH CDR1 amino acid sequence

<400> 493

Thr Tyr Gly Ile Ser
1 5

<210> 494
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1152G10 VH CDR2 amino acid sequence

<400> 494

sequence listing

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

Gly

<210> 495
<211> 19
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1152G10 VH CDR3 amino acid sequence

<400> 495

Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Leu Asn Pro Ser Leu Thr Ala Tyr Tyr Asp
1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 496
<211> 327
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1152G10 VL nucleotide sequence

<400> 496
caggctgtgc tgactcagcc gtcctcagtg tctacgcccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcctgctctg gaagcagccc caacattggg aataattatg tatcgtggta ccagcagctc 120
ccaggaacag cccccagact cctcatttat gacaataata agcgaccctc aggggtccct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag tgcctgggtg 300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtc 327

<210> 497
<211> 109
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1152G10 VL amino acid sequence

<400> 497

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

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Pro Asn Ile Gly Asn Asn
20 25 30

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

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

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

sequence listing

Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu
85 90 95

Ser Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val
100 105

<210> 498
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1152G10 VL CDR1 amino acid sequence

<400> 498

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

<210> 499
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1152G10 VL CDR2 amino acid sequence

<400> 499

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 500
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1152G10 VL CDR3 amino acid sequence

<400> 500

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

<210> 501
<211> 384
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1156G6 VH nucleotide sequence

<400> 501

gaagtgcagc	tggtgcagtc	tggggctgag	gtgaagaagc	ctgggtcctc	ggtgaaggtc	60
tcctgcaagg	cttctggagg	caccttcagc	acctatggta	tctcatgggt	gcgacaggcc	120
cctggacaag	gacttgagtg	gatagggggg	attattccta	tctttgacac	aggcagctct	180
gcacagagct	tccagggcag	agtcacgatt	accgcgagc	aatccacgag	cacagcctac	240
atggaggtga	gcagcctgag	atctgacgac	acggccgtat	attattgtgc	aagttcaagt	300
cgtatctacg	acttgaaccc	ctccctcact	gcctactacg	atatggatgt	ctggggccag	360
gggacaatgg	tcaccgtctc	gagt				384

sequence listing

<210> 502
 <211> 128
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> 1156G6 VH amino acid sequence
 <400> 502
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Thr Tyr
 20 25 30
 Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Ser Ser Ala Gln Ser Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Val Ser Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Ser Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Leu Asn Pro Ser Leu Thr Ala Tyr
 100 105 110
 Tyr Asp Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 503
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> 1156G6 VH CDR1 amino acid sequence
 <400> 503

Thr Tyr Gly Ile Ser
 1 5

<210> 504
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> 1156G6 VH CDR2 amino acid sequence
 <400> 504

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

Gly

<210> 505
 <211> 19
 <212> PRT

<213> Homo sapiens sequence listing
<220>
<223> 1156G6 VH CDR3 amino acid sequence
<400> 505
Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Leu Asn Pro Ser Leu Thr Ala Tyr Tyr Asp
1 5 10 15
Met Asp Val

<210> 506
<211> 327
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220>
<223> 1156G6 VL nucleotide sequence
<400> 506
caggctgtgc tgactcagcc gtcctcagtg tctacgcccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcctgctctg gaagcaactc caacattggg aataattatg tatcgtggta ccagcagctc 120
ccaggaacag cccccaaact cctcatttat gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acgtgggata gcagcctgag tgcttgggtg 300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtc 327

<210> 507
<211> 109
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220>
<223> 1156G6 VL amino acid sequence
<400> 507
Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Ser Ser Val Ser Thr Pro Pro Gly Gln
1 5 10 15
Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Asn Ser Asn Ile Gly Asn Asn
20 25 30
Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80
Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu
85 90 95
Ser Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val
100 105

<210> 508
<211> 13

sequence listing

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1156G6 VL CDR1 amino acid sequence

<400> 508
Ser Gly Ser Asn Ser Asn Ile Gly Asn Asn Tyr Val Ser
1 5 10

<210> 509
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1156G6 VL CDR2 amino acid sequence

<400> 509
Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 510
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1156G6 VL CDR3 amino acid sequence

<400> 510
Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu Ser Ala Trp Val
1 5 10

<210> 511
<211> 384
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1215A06 VH nucleotide sequence

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(28)
<223> n = a, c, g or t

<220>
<221> misc_feature
<222> (333)..(333)
<223> n = a, c, g or t

<400> 511
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc acctatggta tctcatgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag gacttgagtg gataggaggg attattccta tctttaacac aggcaactct 180
gcacagagct tccaaggcag agtcacgatt accgcggatg aatccacgag cacagcctac 240
atggaggtga gcagcctgag atctgacgac acggccgtat attattgtgc aagttcaagt 300
cgtatctacg acttgaacct ctccctcact gcntactacg atatggatgt ctggggccag 360
gggacaatgg tcaccgtctc gagt 384

<210> 512

sequence listing

```

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

<220>
<223> 1215A06 VH amino acid sequence

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(10)
<223> Xaa is unknown

<400> 512

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

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

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

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asn Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe
50 55 60

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

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

Ala Ser Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Leu Asn Pro Ser Leu Thr Ala Tyr
100 105 110

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

```

```

<210> 513
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1215A06 VH CDR1 amino acid sequence

<400> 513

Thr Tyr Gly Ile Ser
1 5

<210> 514
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1215A06 VH CDR2 amino acid sequence

<400> 514

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

Gly

```

sequence listing

<210> 515
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <223> 1215A06 VH CDR3 amino acid sequence

<400> 515

Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Leu Asn Pro Ser Leu Thr Ala Tyr Tyr Asp
 1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 516
 <211> 327
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <223> 1215A06 VL nucleotide sequence

<400> 516
 caggctgtgc tgaccagcc gtcctcagtg tctacgccc caggacagaa ggtcaccatc 60
 tcctgctctg gaagcagctc caacattggg aataattatg tatcgtggta ccagcggctc 120
 ccaggaacag cccccaact cctcatttat gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
 gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240
 actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag tgcttgggtg 300
 ttcggcggag ggaccaagct gaccgtc 327

<210> 517
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <223> 1215A06 VL amino acid sequence

<400> 517

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

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
 20 25 30

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

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

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

Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu
 85 90 95

Ser Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val

100 sequence listing
105

<210> 518
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1215A06 VL CDR1 amino acid sequence

<400> 518

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

<210> 519
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1215A06 VL CDR2 amino acid sequence

<400> 519

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 520
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1215A06 VL CDR3 amino acid sequence

<400> 520

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

<210> 521
<211> 384
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1219D9 VH nucleotide sequence

<400> 521

gaagtgcagc	tggtgcagtc	tggggctgag	gtgaagaagc	ctgggtcctc	ggtgaaggtc	60
tcctgcaagg	cttctggagg	caccttcagc	acctatggta	tctcatgggt	gcgacaggcc	120
cctggacaag	gacttgagtg	gataggaggg	attattccta	tctttgacac	aggcaactct	180
gcacagagct	tccagggcag	agtcacgatt	accgcggacg	aatccacgag	cacagcctac	240
atggaggtga	gcagcctgag	atctgacgac	acggccgtat	actattgtgc	aagttcaagt	300
cgtatctacg	acttgaaccc	ctccctcact	gcctactacg	atatggatgt	ctggggccag	360
gggacaatgg	tcaccgtctc	gggt				384

<210> 522
<211> 128
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1219D9 VH amino acid sequence

sequence listing

<400> 522

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

<210> 523

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1219D9 VH CDR1 amino acid sequence

<400> 523

Thr Tyr Gly Ile Ser
 1 5

<210> 524

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1219D9 VH CDR2 amino acid sequence

<400> 524

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe Gln
 1 5 10 15

Gly

<210> 525

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1219D9 VH CDR3 amino acid sequence

<400> 525

Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Leu Asn Pro Ser Leu Thr Ala Tyr Tyr Asp

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

<210> 529
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1219D9 VL CDR2 amino acid sequence

<400> 529

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 530
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1219D9 VL CDR3 amino acid sequence

<400> 530

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

<210> 531
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 531

Leu Asn Pro Ser Leu Thr Ala
1 5

<210> 532
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 532

Phe Asn Ser Ala Leu Ile Ser
1 5

<210> 533
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 533

Met Ile Ser Ser Leu Gln Pro
1 5

<210> 534
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial sequence

<220>
<223> Primer FDTETSEQ24

<400> 534
tttgtcgtct ttccagacgt tagt

<210> 535

sequence listing

<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial sequence

<220>
<223> Primer PUCreverse

<400> 535
agcggataac aatttcacac agg

23

<210> 536
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial sequence

<220>
<223> Primer Lseq

<400> 536
gattacgccca agctttggag c

21

<210> 537
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial sequence

<220>
<223> Primer MYC Seq 10

<400> 537
ctcttctgag atgagttttt g

21

1

MIEMBROS DE UNIÓN ESPECÍFICOS PARA NGF**INCORPORACIÓN POR REFERENCIA DE MATERIAL SUMINISTRADO EN UN DISKETTE**

5

Una copia en diskette de la Lista de Secuencia de las Secuencias 1 a 537 que se conserva como la secuencia listing.txt y es de 253 KB, y es suministrada con ésta y se incorpora como referencia aquí en su totalidad para todos los propósitos.

- 10 La presente invención se relaciona con miembros de unión específicos, en particular moléculas de anticuerpo anti-NGF, especialmente moléculas de anticuerpo humano, y especialmente aquellas que neutralizan la actividad NGF (Factor de Crecimiento del Nervio). Ésta además se relaciona con métodos para utilizar moléculas de anticuerpo anti-NGF en el diagnóstico o el tratamiento de
- 15 afecciones relacinadas con NGF, incluyendo dolor, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis pulmonar, otras enfermedades de inflamación de las vías aéreas, neuropatía diabética, arritmias cardiacas, VIH, artritis, soriasis y cáncer.
- 20 La presente invención suministra moléculas de anticuerpo de valor particular en la unión y neutralización de NGF, y así del uso en cualquiera de una variedad de tratamientos terapéuticos, como se indica por medio de la experimentación contenida aquí y además por la literatura técnica de soporte.
- 25 El factor de crecimiento de nervio (β -NGF, comúnmente conocido como NGF) juega un papel pivote bien conocido en el desarrollo del sistema nervioso. En el adulto, sin embargo, el NGF juega un papel más restringido, donde éste promueve

223

la salud y la supervivencia de un subconjunto de neuronas centrales y periféricas (Huang & Reichardt, 2001). El NGF también contribuye a la modulación de las características funcionales de estas neuronas. Como parte de este último proceso, el NGF ejerce el control tónico sobre la sensibilidad, o excitabilidad, de nociceptores (Priestley et al., 2002; Bennett, 2001). Estas neuronas periféricas captan y transmiten al sistema nervioso central los varios estímulos nocivos que finalmente dan origen a las percepciones de dolor (nocicepción). Así, los agentes que reducen los niveles de NGF pueden poseer utilidad como terapéuticos analgésicos.

10

El costo para la sociedad del dolor tratado inadecuadamente sostiene adicionalmente la utilidad potencial de los analgésicos basados en la actividad anti-NGF. Esto es, a pesar de la existencia y uso de amplia distribución de numerosos medicamentos para el dolor, existe una clara necesidad de nuevos analgésicos. El dolor es uno de los síntomas más comunes para lo cual se busca asistencia médica y es la queja primaria de la mitad de todos los pacientes que visitan un médico. El alto costo del dolor para la sociedad está bien documentado. En los Estados Unidos, por ejemplo, el dolor crónico aflige a aproximadamente 34 millones de americanos. El dolor da como resultado 51 millones de pérdidas de días de trabajo cada año. Los costos médicos directos atribuidos al dolor de espalda, dolor por artritis, y la migraña ascienden en \$40 billones anualmente solamente. El total de las prescripciones en el mercado de medicamentos para el dolor es aproximadamente de \$15 billones por año (Plevry & Plevry).

20

25

Como estas estadísticas implican, un porcentaje sustancial de personas que sufren dolor no reciben el adecuado alivio para el dolor. Como consecuencia, una

gran necesidad médica subsiste para analgésicos seguros y efectivos con mecanismos de acción novedosos (Pleuvry & Pleuvry).

Los agentes terapéuticos que reducen los niveles de tejido o inhiben los efectos
5 del NGF secretado tienen el potencial de ser justo tales analgésicos novedosos.
Las inyecciones subcutáneas del NGF mismo producen dolor en humanos y
animales. Así, el NGF inyectado origina una hiperalgesia térmica rápida, seguida
por hiperalgesia térmica retrasada y alodinia mecánica (Petty et al., 1994;
McArthur et al., 2000). El NGF endógenamente secretado es similarmente pro-
10 nociceptivo. La liberación de NGF inducida por daño de tejido y su subsecuente
acción en la periferia juega un papel principal en la inducción de la hiperalgesia
térmica a través del proceso de "sensibilización periférica" (Mendell & Arvanian,
2002). El daño por tejido promueve la liberación de citoquinas pro-nociceptivas y
pro-inflamatorias, las cuales, a su vez, inducen la liberación del NGF proveniente
15 de queratinocitos y fibroblastos. Éste NGF liberado actúa directamente sobre los
nociceptores para inducir estados de dolor o nociceptivos a minutos del ataque
nocivo. Este NGF también actúa indirectamente para inducir y mantener los
estados nociceptivos/dolor. Éste dispara la desgranulación de la célula mástil,
liberando agentes pro-nociceptivos tales como histamina y serotonina y, de
20 manera importante, más NGF, y también puede estimular los terminales del nervio
simpático para liberar los neurotransmisores pro-nociceptivos, tales como
noradrenalina (Ma & Woolf, 1997).

Los niveles de tejido de NGF se elevan en animales inyectados con CFA y
25 carragenina (Ma & Woolf, 1997; Amann & Schuligoi, 2000). Más aún, los niveles
incrementados de NGF se han documentado en pacientes que sufren de artritis
reumatoide (Aloe & Tuveri, 1997) o cistitis (Lowe et al., 1997). En roedores, el

daño al nervio periférico incrementa la expresión de NGF mRNA en macrófagos, fibroblastos, y células Schwann (Heumann et al., 1987). La sobre expresión de NGF en ratones transgénicos da como resultado comportamiento del dolor neuropático mejorado luego de daño nervioso por encima de aquel de los ratones tipo silvestre (Ramer et al., 1998). Durante horas y días, los niveles elevados de NGF juegan un papel para promover la “sensibilización central” – el mejoramiento de la neurotransmisión en la sinapsis en las sendas nociceptivas de la columna vertebral. La sensibilización central da como resultado la hiperalgesia persistente y crónica y la alodinia. Este proceso se cree que involucra la internalización de complejo de NGF y su receptor de alta afinidad, trkA (receptor de tirosina quinasa A). El transporte retrogrado de estos complejos a los cuerpos de célula nociceptores en los ganglios de raíz dorsal (DRG) potencia la secreción de neuropéptidos nociceptivos (por ejemplo, sustancia P, CGRP), activación PKC, y activación del receptor NMDA en el cuerno dorsal de la columna vertebral (Sah et al., 2003) – todos los procesos que promueven la sensibilización de las sendas nociceptivas. El NGF también juega un papel en la sobre regulación y redistribución de los canales de – dependientes de voltaje y de puerta de ligando, que incluyen los subtipos de canal de sodio y el receptor de capsaicina, VR1 (Mamet et al., 1999; Fjell et al., 1999; Priestley et al., 2002). Las actividades alteradas y/o la expresión de los transmisores, receptores, y canales de ión subyacen la sensibilidad y excitabilidad incrementada de los nociceptores asociados con estados de dolor neuropático.

El NGF también puede promover el brote de neuronas simpáticas y la formación de inervación aberrante de neuronas nociceptivas. Esta inervación se cree que contribuye a la inducción y mantenimiento de los estados nociceptivos/de dolor

crónico, tal como el dolor simpáticamente mantenido o el síndrome de dolor regional complejo (Ramer et al., 1999).

La nocicepción/dolor inducido por un NGF es mediada por medio del receptor NGF de alta afinidad, trkA (receptor de tirosina quinaza A) (Sah, et al., 2003). Aproximadamente 40 – 45% de los cuerpos celulares nociceptores en los DRG expresan trkA. Estos son los cuerpos celulares de las fibras de diámetro pequeño o fibras C, que también expresan los péptidos pro-nociceptivos secretados, la sustancia P y el CGRP. Estas fibras terminan en las láminas I y II del cuerno dorsal, donde ellas se transfieren al sistema nervioso central los estímulos nocivos captados por los nociceptores periféricos. Las mutaciones o supresiones en el gen trkA produce un fenotipo caracterizado por la pérdida de sensación de dolor tanto en humanos (Indo, 2002) como en ratones knock-out trkA (de Castro et al., 1998). Significativamente, la expresión del trkA es sobre-regulada en animales sometidos a modelos de dolor artrítico (Pozza et al., 2000) o cistítico (Qiao & Vizzard, 2002), o el dolor inflamatorio inducido por la inyección del adyuvante de Freund completo (CFA) o carragenina en la pata (Cho et al., 1996).

El NGF también se une al receptor de neurotropina p75. El papel del receptor p75 es dependiente de su ambiente celular y la presencia de otros receptores con los cuales se cree que juega una función accesoria o co-receptora. La interacción entre los receptores trkA y p75 da como resultado la formación de sitios de unión de alta afinidad para NGF. La importancia de tales interacciones del receptor en la señalización del dolor mediada por NGF no es clara, pero recientes estudios han implicado el receptor p75 en procesos celulares que pueden ser relevantes (Zhang & Nicol, 2004). Sin embargo, aunque el receptor p75 de ratones knockout despliega un umbral elevado a estímulos nocivos, ellos permanecen con

respuesta a efectos hiperalgésicos del NGF, sugiriendo que los receptores trkA solos son suficientes para mediar estos efectos (Bergmann et al., 1998).

La evidencia citada anteriormente indica que los procesos mediados por NGF son responsables por la inducción del dolor agudo, dolor a corto plazo, dolor nociceptivo persistente, y dolor neuropático persistente o crónico. Así, los agentes anti-NGF son indicados por tener utilidad como analgésicos efectivos para tratar pacientes de cualquiera o todos estos varios estados de dolor.

Uno de tal agente anti-NGF es el trkA-Fc, que actúa como un señuelo o absorbedor para ligar, e inactivar de esta manera, el NGF endógeno. El trkA-Fc es una proteína de fusión que consiste de una región de unión NGF del trkA ligado a un fragmento de dominio constante (Fc) de un anticuerpo IgG. El trkA-Fc produce hipoalgesia en animales naturales, disminuye las respuestas nociceptoras, y disminuye el brote de las neuronas desmielinizadas que captan dolor (Bennett et al., 1998).

El antisuero generado contra el NGF también puede reducir los niveles del NGF cuando se inyecta localmente o sistemáticamente. Ambos antisueros anti-NGF y trkA-Fc atenúan la carragenina o el dolor de pata inflamatoria inducido por CFA (Koltzenberg et al., 1999) y las respuestas de vejiga inflamada en ratas (Jaggar et al., 1999). El antisuero anti-NGF bloquea la hiperalgesia por calor y frío, reversa la hiperalgesia térmica establecida, y evita el brote colateral en el modelo de daño por constricción crónica (CCI) del dolor neuropático (Woolf, 1996; Ro et al., 1999). Los inhibidores de molécula pequeña de la interacción trkA-NGF también se han reportado. En ratas, el inhibidor NGF-trkA ALE-0540 reduce la hiperalgesia en un modelo de dolor inflamatorio inducido térmicamente y en el ensayo de formalina

de dolor agudo y persistente (Owolabi et al., 1999). El ALE-0540 también reduce la alodinia mecánica en el modelo por daño nervioso ciático de dolor neuropático (Owolabi et al., 1999).

- 5 Los anticuerpos terapéuticos en general mantienen la promesa de un grado de selectividad objetivo dentro de una familia de receptores cercanamente relacionados, ligandos receptores, canales, o enzimas que es raramente logable con drogas de molécula pequeña. El dolor mediado por NGF es particularmente bien adecuado para el tratamiento seguro y efectivo con anticuerpos porque los
- 10 niveles de NGF se incrementan en la periferia en respuesta a los estímulos nocivos y los anticuerpos tienen una permeabilidad de barrera sangre-cerebro baja. Mientras los anticuerpos policlonales han mostrado ser efectivos en modelos de dolor en animales, los anticuerpos monoclonales anti-NGF tienen más probabilidad de ser desarrollados exitosamente como terapéuticos humanos
- 15 debido a las ventajas en la elaboración y caracterización de una entidad química, bien definida, consistente. Los efectos anti-nociceptivos de los anticuerpos monoclonales anti-NGF de ratón (Sammons et al., 2000) han sido reportados, pero las secuencias de amino ácidos de estos anticuerpos no se suministraron.
- 20 La evidencia reciente sugiere que el NGF promueve otras patologías además del dolor. Así, los anticuerpos anti-NGF también poseen utilidad para tratar otras enfermedades mediadas por NGF, incluyendo pero no limitadas a asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis pulmonar, otras enfermedades de inflamación de las vías aéreas (Hoyle, 2003; Lommatzch et al., 2003),
- 25 neuropatía diabética (Yasuda et al., 2003), arritmias cardiacas (WO04/032852), VIH (Garaci et al., 2003), artritis, soriasis y cáncer (Nakagawara, 2001).

La WO02/096458 se relaciona con anticuerpos anti-NGF, en particular anticuerpo monoclonal de ratón 911, y el uso de tales anticuerpos en el tratamiento de varias afecciones relacionadas con NGF, incluyendo dolor, asma, artritis y soriasis. En estados en que el anticuerpo 911 no tiene efecto adverso sobre el sistema inmune
5 en un modelo de ratón experimental de alergia. Estos anticuerpos también se describen por Hongo et al., 2000.

La WO04/032870 describe el efecto reductor de dolor del anticuerpo NGF monoclonal de ratón mab 911 y el anticuerpo NGF humanizado E3 en modelos
10 experimentales de dolor postoperatorio. El E3 difiere de la región constante gama2a de cadena pesada humana por 2 amino ácidos.

La WO04/032852 describe los métodos para evitar la muerte cardíaca súbita y para el tratamiento de arritmias cardíacas utilizando antagonistas NGF.

15

La WO 01/78698 describe el uso de antisuero policlonal a NGF para tratar dolor visceral crónico.

La presente invención suministra miembros de unión específico para NGF, preferiblemente NGF humano. Así, un miembro de unión específico de la
20 invención puede unirse a NGF humano o NGF no humano (por ejemplo, NGF de primate no humano y/o NGF de rata y/o NGF de ratón).

Los miembros de unión específica de la invención pueden ser anticuerpos a NGF humano, especialmente anticuerpos humanos, que pueden ser de reacción
25 cruzada con el NGF no humano, incluyendo NGF de primate no humano y/o NGF de ratón y/o NGF de rata.

230

Un miembro de unión específico de acuerdo con la presente invención neutraliza preferiblemente el NGF. La reducción de los medios de neutralización o la inhibición de la actividad biológica del NGF, por ejemplo, reducción o inhibición de la unión NGF a uno o más de sus receptores (preferiblemente trkA). La reducción en la actividad biológica puede ser parcial o total. El grado al cual un anticuerpo neutraliza el NGF es denominado como su potencia neutralizante. La potencia se puede determinar o medir utilizando uno o más ensayos conocidos por el experto y/o como se describe o se denominan aquí, por ejemplo:

- Ensayo de movilización de calcio "FLIPR" (ver Ejemplo 2 aquí)
- Ensayo de supervivencia PC12 (ver Ejemplo 5 aquí)
- Ensayo de proliferación TF-1 (ver Ejemplo 6 aquí)
- Ensayo de inhibición de unión de receptor (ver Ejemplo 9 aquí).

Los ensayos y las potencias se describen con más detalle en otras partes aquí.

Los miembros de unión específica de la presente invención se pueden optimizar para neutralizar la potencia. En general la optimización de potencia involucra mutar la secuencia de un miembro de unión específico seleccionado (normalmente la secuencia de dominio variable de un anticuerpo) par generar una librería de miembros de unión específica, que luego son ensayados para potencia y los miembros de unión específica más potentes se seleccionan. Así los miembros de unión específica "de potencia optimizada" seleccionados tienden a tener una mayor potencia que el miembro de unión específico del cual fue generada la librería. Sin embargo, los miembros de unión específica de alta potencia también se pueden obtener sin optimización, por ejemplo un miembro de unión específico

de alta potencia se puede obtener directamente de una selección inicial, por ejemplo, un ensayo de neutralización bioquímico. La presente invención suministra tanto miembros de unión específica de potencia optimizada como no optimizada, así como también métodos para optimización de potencia de un miembro de unión

5 específico seleccionado. La presente invención permite así al experto generar miembros de unión específica que tengan alta potencia.

Un miembro de unión específico de acuerdo con la presente invención exhibe preferiblemente actividad antihiperálgica y/o antialodínica, por ejemplo, inhibe la

10 hiperálgica térmica inducida por carragenina.

En algunas modalidades, un miembro de unión específico de la invención comprende una molécula de anticuerpo. En otras modalidades, el miembro de unión específico de la invención comprende un sitio de unión de antígeno dentro

15 de una molécula no anticuerpo, por ejemplo un conjunto de los CDR en un andamio de proteína no anticuerpo, como se discute adelante adicionalmente.

En varios aspectos y modalidades de la invención se suministra la materia objeto de las reivindicaciones incluidas adelante.

20

Las modalidades preferidas dentro de la presente invención son las moléculas de anticuerpo, sean anticuerpos completos (por ejemplo, IgG, tal como IgG4) o fragmentos de anticuerpo (por ejemplo, scFv, Fab, dAb). Preferiblemente, una molécula de anticuerpo de la invención es una molécula de anticuerpo humano.

25 Se suministran moléculas de anticuerpo que comprenden sitios de unión de antígeno de anticuerpo como son los dominios VH y VL. Dentro de los dominios VH y VL se suministran regiones determinantes de complementariedad, ("CDR"), y

232

regiones de estructura ("FR"), para formar los dominios VH o VL según sea el caso. Un sitio de unión de antígeno de anticuerpo puede consistir de un dominio VH de anticuerpo y/o un dominio VL. Todas las secuencias VH y VL, las secuencias CDR, los conjuntos de los CDR y los conjuntos de los HCDR y los conjuntos de los LCDR descritos aquí representan aspectos y modalidades de la invención. Un "conjunto de los CDR" comprende el CDR1, CDR2, y CDR3. Así, un conjunto de los HCDR significa HCDR1, HCDR2 y HCDR3, y un conjunto de los LCDR significa LCDR1, LCDR2 y LCDR3. A menos que se establezca otra cosa, un "conjunto de los CDR" incluye los HCDR y los LCDR.

10

Ejemplos de dominios VH y VL de anticuerpo y los CDR de acuerdo con la presente invención se listan en la lista de secuencias final.

Un número de linajes de anticuerpo se describen aquí, definidos con referencia a las secuencias, por ejemplo, un conjunto de secuencias CDR, opcionalmente con una o más, por ejemplo, una o dos, o dos sustituciones. El linaje padre preferido es el linaje 1021E5. El linaje 1021E5 incluye la molécula de anticuerpo preferida 1133C11 y otras moléculas de anticuerpo del "linaje 1133C11", incluyendo 1252A5. También dentro del linaje padre 1021E5 están las moléculas de anticuerpo 1165D4, 1230H7 y 1152H5. Los presentes inventores han identificado el 1021E5, 1083H4 y especialmente los linajes 1133C11 como suministrando sitios de unión de antígeno de anticuerpo humano contra NGF que son de particular valor.

El linaje 1133C11 se define con referencia a un conjunto de seis secuencias CDR de 1133C11 como sigue: HCDR1 SEQ ID NO: 193, HCDR2 SEQ ID NO: 194, HCDR3 SEQ ID NO: 195, LCDR1 SEQ ID NO: 198, LCDR2 SEQ ID NO: 199, y

23

LCDR3 SEQ ID NO: 200. El conjunto de los CDR en donde el HCDR1 tiene la secuencia de amino ácido de la SEQ ID NO: 193, el HCDR2 tiene la secuencia de amino ácido de la SEQ ID NO: 194, el HCDR3 tiene una secuencia de amino ácido de la SEQ ID NO: 195, el LCDR1 tiene una secuencia de amino ácido de la SEQ ID NO: 198, el LCDR2 tiene una secuencia de amino ácido de la SEQ ID NO: 199, y el LCDR3 tiene una secuencia de amino ácido de la SEQ ID NO: 200, son aquí denominadas como la "conjunto de CDR 1133C11". El HCDR1, HCDR2 y HCDR3 dentro del conjunto 1133C11 de los CDR se denomina como el "conjunto de HCDR 1133C11" y el LCDR1, LCDR2 y LCDR3 dentro del conjunto 1133C11 de los CDR se denomina como el "conjunto de los LCDR 1133C11". Un conjunto de los CDR con el conjunto de los CDR 1133C11, el conjunto de los HCDR 1133C11, o los LCDR 1133C11, o una o dos sustituciones allí, se dice que es el linaje 1133C11.

Otros linajes preferidos de conjuntos de los CDR se definen con referencia a los CDR análogos como se establece en cualquier parte aquí, incluyendo como modalidades preferidas los conjuntos de los CDR descritos en la Tabla 2a (con la SEQ ID NO como se establece en la Tabla 2b). La Tabla 2a y la Tabla 2b muestran conjuntos de los CDR (los HCDR y los LCDR) provenientes de clones optimizados derivados del clon 1021E5, que ilustra como las secuencias CDR de los clones optimizados difieren de aquellos del 1021E5. Un conjunto de los CDR de la Tabla 2a/2b incluye un conjunto de los HCDR y/o un conjunto de los LCDR de cualquier clon ilustrado en la Tabla, opcionalmente incluyendo el 1021E5 mismo.

Los conjuntos de los CDR de estos se suministran, como se indicó, como son los conjuntos de los CDR con las secuencias descritas que contienen una o dos sustituciones de amino ácido.

5 La presente invención también suministra miembros de unión específica y moléculas de anticuerpo que comprenden los conjuntos definidos de los CDR, el conjunto de los HCDR o el conjunto de los LCDR, como se describe aquí, y los conjuntos CDR con una o dos sustituciones dentro del conjunto descrito de los CDR. El conjunto relevante de los CDR se suministra dentro de una estructura de
10 anticuerpo u otro andamio de proteína, por ejemplo, fibronectina o citocromo B (Koide et al., 1998; Nygren et al., 1997), como se discute adelante. Preferiblemente se emplean las regiones de estructura de anticuerpo. Por ejemplo, uno o más de los CDR o un conjunto de los CDR de un anticuerpo se pueden injertar en una estructura (por ejemplo, estructura humana) para suministrar una
15 molécula de anticuerpo o diferentes moléculas de anticuerpo. Por ejemplo, una molécula de anticuerpo puede comprender los CDR de un anticuerpo del linaje 1021E5 y las regiones de estructura de las secuencias del segmento del gen de línea germinal humano. Un anticuerpo de un linaje se puede suministrar con un conjunto de CDR dentro de una estructura que se puede someter a "línea
20 germinal", donde uno o más residuos dentro de la estructura se cambian para que coincidan con los residuos en la posición equivalente en la mayoría de la estructura de línea germinal humana similar (por ejemplo, DP10 proveniente de la familia VH1) o una estructura de la familia λ 1 por ejemplo, DPL5. Así, las regiones de estructura del anticuerpo son preferiblemente línea germinal y/o humana.

25

La invención suministra un anticuerpo humano aislado específico para NGF, que tiene un dominio VH que comprende un conjunto de los HCDR en una estructura

de línea germinal humana que comprende DP10. Normalmente el miembro de unión específico también tiene un dominio VL que comprende un conjunto de los LCDR, preferiblemente en una estructura de línea germinal humana que comprende un VL1, por ejemplo, DPL5. Preferiblemente, los CDR son un conjunto
5 de los CDR descritos aquí.

Por "sustancialmente como se establece" se significa que el dominio CDR o VH o VL relevante de la invención será idéntico o altamente similar a las regiones especificadas de las cuales se establece la secuencia aquí. Por "altamente similar"
10 se contempla que desde 1 a 5, preferiblemente de 1 a 4 tal como 1 a 3 o 1 o 2, o 3 o 4, sustituciones de amino ácido se pueden hacer en el dominio CDR y/o VH o VL.

En un aspecto, la presente invención suministra un miembro de unión específico
15 para NGF, que comprende un sitio de unión de antígeno de anticuerpo el cual está compuesto de un dominio VH de anticuerpo humano y un dominio VL de anticuerpo humano y que comprende un conjunto de los CDR, en donde el dominio VH comprende HCDR1, HCDR2 y HCDR3 y el dominio VL comprende LCDR1, LCDR2 y LCDR3, en donde el HCDR1 tiene la secuencia de amino ácido
20 de la SEQ ID NO: 193, el HCDR2 tiene la secuencia de amino ácido de la SEQ ID NO: 194, el HCDR3 tiene la secuencia de amino ácido de la SEQ ID NO: 195, el LCDR1 tiene la secuencia de amino ácido de la SEQ ID NO: 198, el LCDR2 tiene la secuencia de amino ácido de la SEQ ID NO: 199, y el LCDR3 tiene la secuencia de amino ácido de la SEQ ID NO: 200; o en donde el conjunto de los CDR
25 contienen una o dos sustituciones de amino ácido comparadas con este conjunto de los CDR.

236

Así, la invención suministra un miembro de unión específico para el NGF, que comprende un sitio de unión de antígeno de anticuerpo que se compone de un dominio VH de anticuerpo humano y un dominio VL de anticuerpo humano y que comprende un conjunto de los CDR, en donde el conjunto de los CDR es el conjunto 1133C11 del CDR u otro conjunto de los CDR descrito aquí, o un conjunto de los CDR que contiene una o dos sustituciones comparadas con el conjunto 1133C11 de los CDR u otro conjunto de los CDR descrito aquí.

En modalidades preferidas, las una o dos sustituciones están en uno o dos de los siguientes residuos dentro de los CDR de los dominios VH y/o VL, utilizando el número estándar de Kabat (1991).

31, 34 en HCDR1

51, 55, 56, 57, 58, 65 en HCDR2

96 en HCDR3

26, 27, 27A, 27B, 28, 29, 30 en LCDR1

56 en LCDR2

90, 94 en LCDR3.

En las modalidades preferidas se hacen una o dos sustituciones en uno o dos de los siguientes residuos dentro del conjunto 1133C11 de los CDR de acuerdo con los grupos identificados de posibles residuos sustitutos:

<u>Posición de sustitución</u>	<u>Residuo sustituto seleccionado del grupo que consiste de</u>
31 en HCDR1:	A
34 en HCDR1:	V
51 en HCDR2:	V
55 en HCDR2:	N
56 en HCDR2:	A
57 en HCDR2:	V
58 en HCDR2:	S
65 en HCDR2:	D
96 en HCDR3:	N
26 en LCDR1:	T
26 en LCDR1:	G
27 en LCDR1:	N
27 en LCDR1:	R
27A en LCDR1:	T
27A en LCDR1:	P
27B en LCDR1:	D
28 en LCDR1:	T
29 en LCDR1:	E
30 en LCDR1:	D
56 en LCDR2:	T
90 en LCDR3:	A
94 en LCDR3:	G

El residuo 29E dentro del LCDR1 es una modalidad particularmente preferida.

Las modalidades preferidas tienen el conjunto de CDR 1133C11 o 1252A5, 1152H5, 1165D4, 1230H7 o 1021E5.

En una modalidad un miembro de unión específico aislado comprende un conjunto
5 de los CDR que contiene el conjunto 1133C11 de los CDR con la secuencia de amino ácido FNSALIS (SEQ ID NO: 532) o la secuencia de amino ácido MISSLQP (SEQ ID NO: 533), sustituida por la secuencia de amino ácido LNPSLTA (SEQ ID NO: 531) dentro del HCDR3.

10 Cualquier conjunto de los HCDR de los linajes descritos aquí se pueden suministrar en un dominio VH que se utilice como un miembro de unión específico sola o en combinación con un dominio VL. Un dominio VH se puede suministrar con un conjunto de los HCDR de un 1133C11, 1021E5 u otro anticuerpo de linaje, por ejemplo, un conjunto de los HCDR como se ilustra en la Tabla 2a/2b, y si tal
15 dominio VH es apareado con el dominio VL, entonces el dominio VL se puede suministrar con un conjunto de los LCDR de un 1133C11, 1021E5 u otro anticuerpo de linaje, por ejemplo, un conjunto de los LCDR como se ilustra en la Tabla 2a/2b. Un pareado de un conjunto de los HCDR y un conjunto de los LCDR puede ser como se muestra en la Tabla 2a/2b, suministrando un sitio de unión de
20 antígeno de anticuerpo que comprende un conjunto de los CDR como se muestra en la Tabla 2a/2b.

Las estructuras del dominio VH y VL comprenden regiones de estructura, una o más de las cuales puede ser una región de estructura de línea germinal,
25 normalmente línea germinal humana. La estructura del dominio VH es preferiblemente una estructura de línea germinal de cadena pesada humana y una estructura de dominio VL es preferiblemente una estructura de línea germinal de

cadena ligera humana. Las regiones de estructura del dominio de cadena pesada se pueden seleccionar de la familia VH-1, y una estructura VH-1 preferida es una estructura DP-10. Las regiones de estructura de la cadena ligera se pueden seleccionar de la familia λ 1, y una estructura preferida es DPL5.

5

Uno o más de los CDR se pueden tomar del dominio 1252A5 VH o VL e incorporadas en una estructura adecuada. Esto se discute adicionalmente aquí. El 1252A5 HCDR 1, 2 y 3 se muestran en la SEQ ID NO: 393, 394, 395 respectivamente. El 1252A5 LCDR 1, 2 y 3 se muestran en la SEQ ID NO: 398, 399, 400 respectivamente.

10

Todo esto aplica al mismo para otros CDR y conjunto de los CDR como se describe aquí, especialmente para 1152H5, 1165D4 y 1230H7.

15

Las modalidades de la presente invención emplean el dominio VH y/o VL de anticuerpo de una molécula de anticuerpo del linaje 1021E5, por ejemplo, la molécula de anticuerpo 1021E5. Un miembro de unión específico que comprende un sitio de unión de antígeno de anticuerpo que comprende tal dominio VH y/o VL también se suministra por medio de la presente invención.

20

Las modalidades preferidas son como sigue:

Un dominio VH, dominio VL, conjunto de los HCDR, conjunto de los LCDR, o conjunto de los CDR de: 1126F1 (VH SEQ ID NO: 102; VL SEQ ID NO: 107), 1126G5 (VH SEQ ID NO: 112; VL SEQ ID NO: 117), 1126H5 (VH SEQ ID NO: 122; VL SEQ ID NO: 127), 1127D9 (VH SEQ ID NO: 132; VL SEQ ID NO: 137), 1127F9 (VH SEQ ID NO: 142; VL SEQ ID NO: 147), 1131D7 (VH SEQ ID NO:

25

240

152; VL SEQ ID NO: 157), 1131H2 (VH SEQ ID NO: 162; VL SEQ ID NO: 167),
1132A9 (VH SEQ ID NO: 172; VL SEQ ID NO: 177), 1132H9 (VH SEQ ID NO:
182, VL SEQ ID NO: 187, 1133C11 (VH SEQ ID NO: 192; VL SEQ ID NO: 197),
1134D9 (VH SEQ ID NO: 202; VL SEQ ID NO: 207), 1145D1 (VH SEQ ID NO:
5 212; VL SEQ ID NO: 217), 1146D7 (VH SEQ ID NO: 222; VL SEQ ID NO: 227),
1147D2 (VH SEQ ID NO: 232; VL SEQ ID NO: 237), 1147G9 (VH SEQ ID NO:
242; VL SEQ ID NO: 247), 1150F1 (VH SEQ ID NO: 252; VL SEQ ID NO: 257),
1152H5 (VH SEQ ID NO: 262; VL SEQ ID NO: 267), 1155H1 (VH SEQ ID NO:
272; VL SEQ ID NO: 277), 1158A1 (VH SEQ ID NO: 282; VL SEQ ID NO: 287),
10 1160E3 (VH SEQ ID NO: 292; VL SEQ ID NO: 297), 1165D4 (VH SEQ ID NO:
302; VL SEQ ID NO: 307), 1175H8 (VH SEQ ID NO: 312; VL SEQ ID NO: 317),
1211G10 (VH SEQ ID NO: 322; VL SEQ ID NO: 327), 1214A1 (VH SEQ ID NO:
332; VL SEQ ID NO: 337), 1214D10 (VH SEQ ID NO: 342; VL SEQ ID NO: 347),
1218H5 (VH SEQ ID NO: 352; VL SEQ ID NO: 357), y 1230H7 (VH SEQ ID NO:
15 362; VL SEQ ID NO: 367).

Aún adicionalmente preferido son un dominio VH, dominio VL, conjunto de los
HCDR, conjunto de los LCDR, o conjunto de los CDR del 1083H4 (VH SEQ ID
NO: 22; VL SEQ ID NO: 27), 1227H8 (VH SEQ ID NO: 372; VL SEQ ID NO: 377) y
20 1230D8 (VH SEQ ID NO: 382; VL SEQ ID NO: 387).

En una modalidad altamente preferida, se suministra un dominio VH con la
secuencia de amino ácido de la SEQ ID NO: 192, siendo está denominada
"dominio VH 1133C11". En una modalidad altamente preferida adicional, se
25 suministra un dominio VL con la secuencia de amino ácido de la SEQ ID NO: 197,
siendo ésta denominada "dominio 1133C11 VL". Un sitio de unión de antígeno de
anticuerpo altamente preferido suministrado de acuerdo con la presente invención

241

se compone del dominio de VH 1133C11, la SEQ ID NO: 192, y el dominio VL 1133C11, la SEQ ID NO: 197. Este sitio de unión de antígeno de anticuerpo se puede suministrar dentro de cualquier formato de molécula de anticuerpo deseado, por ejemplo, scFv, Fab, IgG, IgG4, etc., como se discute adicionalmente en otra parte aquí.

En una modalidad altamente preferida adicional, un dominio VH se suministra con la secuencia de amino ácido de la SEQ ID NO: 392, siendo ésta denominada "dominio VH 1252A5". En una modalidad altamente preferida adicional, un dominio VL se suministra con la secuencia de amino ácido de la SEQ ID NO: 397, siendo ésta denominada "dominio 1252A5 VL". Un sitio de unión de antígeno de anticuerpo altamente preferido suministrado de acuerdo con la presente invención se compone del dominio 1252A5 VH, la SEQ ID NO: 392, y el dominio 1252A5 VL, la SEQ ID NO: 397. Este sitio de unión de antígeno de anticuerpo se puede suministrar dentro de cualquier formato de molécula de anticuerpo deseado, por ejemplo, scFv, Fab, IgG, IgG4, etc., como se discute adicionalmente en otra parte aquí.

En una modalidad altamente preferida adicional, la presente invención suministra una molécula del anticuerpo IgG4 que comprende el dominio 1252A5 VH, la SEQ ID NO: 392, y el dominio 1252A5 VL, la SEQ ID NO: 397. Esto se denomina aquí "IgG4 1252A5".

Otro IgG u otras moléculas de anticuerpo que comprenden el dominio VH 1252A5, la SEQ ID NO: 392, y/o el dominio VL 1252A5, la SEQ ID NO: 397, se suministran por medio de la presente invención, como otras moléculas de anticuerpo que comprenden el conjunto de los HCDR 1252A5 (SEQ ID NO: 393, 394 y 395)

dentro del dominio VH de anticuerpo, y/o el conjunto de los LCDR 125A5 (SEQ ID NO: 398, 399 y 400) dentro de un dominio VL de anticuerpo.

Como se anota, la presente invención suministra un miembro de unión específico
5 que une al NGF humano y que comprende el dominio VH 1252A5 (SEQ ID NO: 392) y/o el dominio VL 1252A5 (SEQ ID NO: 397). Las propiedades de tal miembro de unión específico se describen aquí.

En general, un dominio VH está apareado con el dominio VL para suministrar un
10 sitio de unión de antígeno de anticuerpo, aunque como se discute adicionalmente adelante un dominio VH sólo se puede utilizar para unir antígeno. En una modalidad preferida, el dominio VH 1252A5 (SEQ ID NO: 392) está apareado con el dominio VL 1252A5 (SEQ ID NO: 397), de tal forma que un sitio de unión de antígeno de anticuerpo se forma comprendiendo tanto los dominios VH y VL
15 1252A5. Las modalidades análogas se suministran para los otros dominios VH y VL descritos aquí. En otras modalidades, el VH 1252A5 está apareado con un dominio VL diferente del VL 1252A5. La promiscuidad de la cadena ligera está bien establecida en la técnica. De nuevo, las modalidades análogas se suministran por medio de la invención para los otros dominios VH y VL descritos aquí.

20

Las variantes de los dominios VH y VL y los CDR de la presente invención, que incluyen aquellos para los cuales se establecen las secuencias de amino ácido aquí, y que se pueden emplear en los miembros de unión específica para NGF se
25 y selección. Tales métodos también se suministran por medio de la presente invención.

De acuerdo con aspectos adicionales de la presente invención se suministra un miembro de unión específico que compite por la unión de antígeno con cualquier miembro de unión específico que una el antígeno y comprenda un miembro de unión específico, el dominio VH y/o VL descrito aquí, o el HCDR3 descrito aquí, o una variante de cualquiera de estos. La competencia entre los miembros de unión se puede ensayar fácilmente *in vitro*, por ejemplo utilizando ELISA y/o al etiquetar una molécula reportera específica a un miembro de unión que se pueda detectar en la presencia de uno o más de los miembros de unión no marcados, para posibilitar la identificación de los miembros de unión específicos que se unen al mismo epítipo o a un epítipo traslapante.

Así, un aspecto adicional de la presente invención suministra un miembro de unión específico que comprende un sitio de unión de antígeno de anticuerpo humano que compita con una molécula de anticuerpo, por ejemplo especialmente la 1252A5 u otro scFv preferido y/o IgG4, para unión al NGF. En aspectos adicionales la presente invención suministra un miembro de unión específico que comprende un sitio de unión de antígeno de anticuerpo humano el cual compite con un sitio de unión de antígeno de anticuerpo para unión al NGF, en donde el sitio de unión de antígeno de anticuerpo está compuesto de un dominio VH y un dominio VL, y en donde los dominios VH y VL comprenden un conjunto de los CDR de la 1133C11, 1021E5, 1252A5 u otro linaje, descrito aquí.

Varios métodos están disponibles en la técnica para obtener anticuerpos contra NGF y que puedan competir con el 1252A5 u otra molécula de anticuerpo, una molécula de anticuerpo con un 1252A5 u otro conjunto de los CDR, o una molécula de anticuerpo con un conjunto de los CDR del 1252A5 u otro linaje, para unión al NGF.

En un aspecto adicional, la presente invención suministra un método para obtener uno o más miembros de unión específico capaz de unirse al antígeno, el método incluye poner en contacto una librería de los miembros de unión específico de acuerdo con la invención en dicho antígeno, y seleccionar uno o más miembros de unión específico de la librería capaz de unirse a dicho antígeno.

La librería se puede desplegar sobre los complejos de partículas o moléculas, por ejemplo, paquetes genéticos replicables tales como levadura, partículas bacteriales o de bacteriófago (por ejemplo, T7), o sistemas de despliegue covalente, ribosomal u otros *in vitro*, cada complejo de partícula o molecular conteniendo ácido nucleico que codifica el dominio variable VH de anticuerpo desplegado en éste, y opcionalmente también un dominio VL desplegado si está presente.

15

Luego de la selección de los miembros de unión específico capaces de unirse al antígeno y desplegado sobre el bacteriófago u otras partículas de librería o complejos moleculares, el ácido nucleico se puede tomar del bacteriófago u otro complejo de partícula o molecular que despliega un dicho miembro de unión específico seleccionado. Tal ácido nucleico se puede utilizar en una producción subsecuente de un miembro de unión específico o un dominio variable VH o VL de anticuerpo mediante la expresión del ácido nucleico con la secuencia del ácido nucleico tomado de un bacteriófago u otro complejo de partícula o molecular que despliega un dicho miembro de unión específico seleccionado.

20

Un dominio de variable VH de anticuerpo con la secuencia de amino ácido de un dominio de variable VH de anticuerpo de un dicho miembro de unión específico

245

seleccionado se puede suministrar en forma aislada, como puede un miembro de unión específico que comprende tal dominio VH.

La capacidad a unir el NGF se puede ensayar adicionalmente, también la
5 capacidad para competir con por ejemplo 1252A5 (por ejemplo, en el formato scFv y/o el formato IgG, por ejemplo, IgG4) para la unión al NGF. La capacidad para neutralizar el NGF se puede ensayar, como se discute adicionalmente adelante.

Un miembro de unión específico de acuerdo con la presente invención se puede
10 unir al NGF con la afinidad del 1252A5 u otra molécula de anticuerpo, por ejemplo, el scFv, o preferiblemente el 1252A5 u otro IgG4, o con una afinidad que sea mejor.

Un miembro de unión específico de acuerdo con la presente invención puede
15 neutralizar el NGF con la potencia de un 1252A5 u otra molécula de anticuerpo, por ejemplo, scFv, o preferiblemente 1252A5 u otro IgG4, o con una potencia que sea mejor.

La afinidad de unión y la potencia de neutralización de miembros de unión
20 específico diferentes se pueden comparar bajo condiciones apropiadas.

Los anticuerpos de la presente invención tienen un número de ventajas sobre los anticuerpos anti-NGF comercialmente disponibles existentes. Por ejemplo, la presente invención suministra anticuerpos humanos o de línea germinal que se
25 espera que desplieguen un grado más bajo de inmunogenicidad cuando se administran crónica o repetidamente a humanos para uso terapéutico o diagnóstico. Además, la presente invención suministra anticuerpos que son

246

neutralizadores más potentes de NGF y por lo tanto se puede lograr un efecto terapéutico o diagnóstico deseado utilizando menos material de anticuerpo. Además, en una modalidad de la invención, la potencia para la inhibición de la interacción del receptor NGF/TrKA es mayor que aquella observada para la inhibición de la interacción del receptor NGF/p75. Esto puede conferir ventajas sobre otros tratamientos de antagonista NGF aparentemente no selectivo a este respecto, o en la magnitud o naturaleza del efecto terapéutico logrado, o en reducir efectos colaterales indeseables.

- 10 La invención también suministra preparaciones heterogéneas que comprenden moléculas de anticuerpo anti-NGF. Por ejemplo, tales preparaciones pueden ser mezclas de anticuerpos con cadenas pesadas de longitud completa y cadenas pesadas a las que les falta la lisina C-terminal, con varios grados de glicosilación y/o con amino ácidos derivados, tales como la ciclización de un ácido glutámico N-terminal para formar un residuo de ácido piroglutámico.

En aspectos adicionales, la invención suministra un ácido nucleico aislado que comprende una secuencia que codifica un miembro de unión específico, el dominio VH y/o los dominios VL de acuerdo con la presente invención, y los métodos para preparar un miembro de unión específico, un dominio VH y/o un dominio VL de la invención, que comprende expresar dicho ácido nucleico bajo condiciones para llevar la producción de dicho miembro de unión específico, dominio VH y/o dominio VL, y recuperarlo.

- 25 Un aspecto adicional de la presente invención suministra ácido nucleico, generalmente aislado, que codifica un dominio variable VH de anticuerpo y/o un dominio variable VL descrito aquí.

Otro aspecto de la presente invención suministra ácido nucleico, generalmente aislado, que codifica una secuencia VH CDR o VL CDR descrita aquí, especialmente un VH CDR seleccionado de: 1133C11 (VH CDR1 SEQ ID NO:

5 193, VH CDR2 SEQ ID NO: 194, y VH CDR3 SEQ ID NO: 195), 1152H5 (VH CDR1 SEQ ID NO: 263, VH CDR2 SEQ ID NO: 264, y VH CDR3 SEQ ID NO: 265), y 1252A5 (VH CDR1 SEQ ID NO: 393, VH CDR2 SEQ ID NO: 394, y VH CDR3 SEQ ID NO: 395), o un VL CDR seleccionado de:

1133C11 (VL CDR1 SEQ ID NO: 198, VL CDR2 SEQ ID NO: 199, y VL CDR3
10 SEQ ID NO: 200), 1152H5 (VL CDR1 SEQ ID NO: 268, VL CDR2 SEQ ID NO: 269, y VH CDR3 SEQ ID NO: 270), y 1252A5 (VL CDR1 SEQ ID NO: 398, VL CDR2 SEQ ID NO: 394, y VL CDR3 SEQ ID NO: 400), más preferiblemente 1252A5 VH CDR3 (SEQ ID NO: 395). El ácido nucleico que codifica el conjunto de los CDR 1252A5, el ácido nucleico que codifica el conjunto 1252A5 de los HCDR y
15 el ácido nucleico que codifica el conjunto 1252A5 de los LCDR también se suministran por medio de la presente invención, como son los ácidos nucleicos que codifican los CDR individuales, los HCDR, los LCDR y los conjuntos de los CDR, HCDR, LCDR del linaje 1252A5, 1133C11 o 1021E5.

20 Un aspecto adicional suministra una célula huésped transformada con el ácido nucleico de la invención.

En aún aspecto adicional se suministra un método de producción de un dominio variable VH de anticuerpo, el método incluye originar la expresión del ácido
25 nucleico codificante. Tal método puede comprender cultivar células huéspedes bajo condiciones para producción de dicho dominio variable VH de anticuerpo.

28
248

Los métodos análogos para producción de los dominios variables VL y los miembros de unión específica que comprenden un dominio VH y/o VL se suministran como aspectos adicionales de la presente invención.

Un método para la producción puede comprender una etapa de aislamiento y/o purificación del producto. Un método de producción puede comprender formular el producto en una composición que incluye al menos un componente adicional, tal como un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Aspectos adicionales de la presente invención suministran composiciones que contienen miembros de unión específica de la invención, y su uso en métodos para inhibir o neutralizar NGF, incluyendo métodos para el tratamiento de cuerpo humano o animal mediante terapia.

Los miembros de unión específica de acuerdo con la invención se pueden utilizar en un método de tratamiento o diagnóstico del cuerpo humano o animal, tal como un método de tratamiento (que puede incluir tratamiento profiláctico) de una enfermedad o afección en un paciente humano que comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de un miembro de unión específica de la invención. Las condiciones tratables de acuerdo con la presente invención incluyen cualquiera en el cual el NGF juegue un papel, especialmente dolor, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis pulmonar, otras enfermedades de inflamación de las vías aéreas, neuropatía diabética, VIH, arritmias cardíacas, artritis, soriasis y cáncer.

Estos y otros aspectos de la invención se describen con detalle adicionalmente adelante.

249

TERMINOLOGÍA

5

Es conveniente puntualizar aquí que “y/o” donde se utilizan aquí deben ser tomadas como descripción específica de cada una de las dos características o componentes especificados con o sin el otro. Por ejemplo “A y/o B” deben ser tomadas como descripción específica de cada uno de (i) A, (ii) B y (iii) A y B, justo
10 como si cada uno se estableciera individualmente aquí.

NGF

El NGF (también conocido como beta-NGF) es el factor de crecimiento de nervio.

15 En el contexto de la presente invención, el NGF es normalmente NGF humano, aunque éste puede ser NGF no humano (por ejemplo, el NGF de primate no humano y/o NGF de rata y/o NGF de ratón). El NGF también se denomina en lugares como “el antígeno”.

20 El NGF utilizado en un ensayo descrito aquí es normalmente NGF humano, de rata o de ratón, pero el NGF de otro animal no humano se podría utilizar, por ejemplo NGF de primate no humano.

Dolor

25

Éste describe, como es bien conocido en la técnica, la sensación de dolor, y puede comprender uno o más, o todos, de los siguientes:

- hiperalgesia (dolor exagerado en respuesta a estímulos normalmente dolorosos);
- alodinia (sensación de dolor causado por un estímulo que no es normalmente doloroso);
- sensación espontánea de dolor causada por cualquier mecanismo en ausencia de cualquier influencia externa aparente;
- dolor evocado por estímulos físicos, tal como calor, calor moderado, frío, presión, vibración, toque estático o dinámico, o postura del cuerpo y movimiento;
- dolor somático y visceral causado por cualquier mecanismo, por ejemplo, trauma, infección, inflamación, enfermedad metabólica, accidente cerebrovascular o enfermedad neurológica.

El dolor puede por ejemplo ser un dolor agudo, dolor a corto plazo, dolor persistente nociceptivo, o dolor neuropático persistente o crónico.

Miembro de unión específico

Éste describe un miembro de un par de moléculas que tienen especificidad de unión una por la otra. Los miembros de un par de unión específica pueden ser naturalmente derivados o completa o parcialmente producidos de manera sintética. Un miembro de un par de moléculas tiene un área en su superficie, o una cavidad, que se une específicamente a y es por lo tanto complementaria a una organización espacial y polar particular del otro miembro del par de moléculas. Así los miembros del par tienen la propiedad de unirse específicamente uno al otro. Ejemplos de tipos de pares de unión específica son el antígeno-anticuerpo, la

27

biotina-avidina, la hormona-receptor de hormona, el receptor-ligando, la enzima-sustrato. La presente invención está relacionada con las reacciones antígeno-anticuerpo.

5 Un miembro de unión específico normalmente comprende una molécula que tiene un sitio de unión de antígeno. Por ejemplo, un miembro de unión específico puede ser una molécula de anticuerpo o una proteína de no anticuerpo que comprende un sitio de unión de antígeno. Un sitio de unión de antígeno se puede suministrar por medio de una disposición de los CDR sobre un andamio de proteína de no
10 anticuerpo tal como fibronectina o citocromo B, etc. (Haan & Maggos, 2004; Koide et al., 1998; Nygren et al., 1997), o mediante residuos de amino ácido aleatorizantes o mutantes del ciclo dentro del andamio de proteína para conferir especificidad de unión para un blanco deseado. Los andamios para los sitios de unión novedosos de ingeniería en las proteínas han sido revisados en detalle por
15 Nygren et al. (1997). Los andamios de proteína para los similares de anticuerpo se describen en la WO/0034784 en la cual los inventores describen proteínas (similares de anticuerpo) que incluyen un dominio tipo III de fibronectina que tiene al menos un ciclo aleatorizado. Un andamio adecuado en el cual injertar uno o más CDR, por ejemplo, un conjunto de los HCDR, se puede suministrar mediante cualquier
20 miembro de dominio de la superfamilia del gen de inmunoglobulina. El andamio puede ser una proteína humana o no humana.

Una ventaja de un andamio de proteína no anticuerpo es que ésta puede suministrar un sitio de unión de antígeno en una molécula de andamio que es más
25 pequeña y/o más fácil de elaborar que al menos algunas de las moléculas de anticuerpo. El tamaño pequeño de un miembro de unión específico puede conferir propiedades fisiológicas útiles tales como la capacidad para ingresar células,

penetrar profundo en los tejidos o alcanzar blancos en otras estructuras, o unirse dentro de cavidades de proteína de un antígeno blanco.

El uso de los sitios de unión de antígeno en andamios de proteína no anticuerpo es revisado en Wess, 2004. Típicas son las proteínas que tienen una estructura estable y uno o más ciclos variables, en el cual la secuencia de amino ácido del ciclo o ciclos es específicamente o aleatoriamente mutada para crear un sitio de unión de antígeno que tiene especificidad por la unión del antígeno blanco. Tales proteínas incluyen los dominios de unión IgG de la proteína A proveniente de *S. aureus*, transferrina, tetranectina, fibronectina (por ejemplo, el dominio tipo III de la décima fibronectina) y lipocalinas. Otras aproximaciones incluyen "Microcuerpos" sintéticos (Selecore GmbH), que están basados en ciclótidos – proteínas pequeñas que tienen uniones disulfuro intra-moleculares.

Además de las secuencias de anticuerpo y/o un sitio de unión de antígeno, un miembro de unión específico de acuerdo con la presente invención puede comprender otros amino ácidos, por ejemplo, formar un péptido o polipéptido, tal como un dominio doblado, o impartir a la molécula otra característica funcional además de la capacidad de unión del antígeno. Los miembros de unión específicos de la invención pueden llevar una marca detectable, o pueden ser conjugados a una toxina o a una porción blanco o enzima (por ejemplo, por vía de una unión peptídico o ligador). Por ejemplo, un miembro de unión específico puede comprender un sitio catalítico (por ejemplo, en un dominio de enzima) así como también un sitio de unión de antígeno, en donde el sitio de unión de antígeno se une al antígeno y así apunta el sitio catalítico al antígeno. El sitio catalítico puede inhibir la función biológica del antígeno, por ejemplo, mediante clivaje.

Aunque, como se anotó, los CDR se pueden llevar mediante andamios tales como fibronectina o citocromo B (Haan & Maggos, 2004; Koide et al., 1998; Nygren et al., 1997), la estructura para llevar un CDR o un conjunto de los CDR de la invención generalmente será una secuencia de cadena pesada o ligera de anticuerpo o una porción sustancial de éste en el cual el CDR o el conjunto de los CDR se localicen en un sitio que corresponda al CDR o conjunto de los CDR de los dominios variables de anticuerpo VH y VL de ocurrencia natural codificados mediante redistribuciones de genes de inmunoglobulina. Las estructuras y las localizaciones de los dominios variables de inmunoglobulina se pueden determinar mediante referencia a (Kabat, et al., 1987, y las actualizaciones de ésta, ahora disponibles en la Internet (<http://immuno.bme.nwu.edu> o hallar "Kabat" utilizando cualquier motor de búsqueda).

Molécula de anticuerpo

Ésta describe una inmunoglobulina sea natural o producida parcial o completamente sintética. El término también cubre cualquier polipéptido o proteína que comprenda un sitio de unión de antígeno de anticuerpo. Los fragmentos de anticuerpo que comprenden un sitio de unión de antígeno de anticuerpo son moléculas tales como Fab, scFv, Fv, dAb, Fd; y diacuerpos.

Es posible tomar anticuerpos monoclonales y otros y utilizar técnicas de tecnología de ADN recombinante para producir otros anticuerpos o moléculas quiméricas que retengan la especificidad del anticuerpo original. Tales técnicas pueden involucrar introducir ADN que codifica la región variable de inmunoglobulina, o los CDR, de un anticuerpo a las regiones constantes, o a las regiones constantes más las regiones de estructura, de una inmunoglobulina diferente. Ver, por ejemplo, EP-A-

184187, GB 2188638A o EP-A-239400, y un cuerpo grande de literatura subsecuente. Un hibridoma u otra célula que produce un anticuerpo se puede someter a una mutación genética o a otros cambios, que pueden o no alterar la especificidad de unión de los anticuerpos producidos.

5

Como los anticuerpos se pueden modificar de numerosas maneras, el término "molécula de anticuerpo" se debe construir como cubriendo cualquier miembro de unión específico o sustancia que tenga un sitio de unión de antígeno de anticuerpo con la especificidad requerida. Así, este término cubre los fragmentos y los derivados de anticuerpo, incluyendo cualquier polipéptido que comprenda un sitio de unión de antígeno de anticuerpo, sea natural o completa o parcialmente sintético. Las moléculas quiméricas que comprenden un sitio de unión de antígeno de anticuerpo, o equivalente, fusionadas a otro polipéptido están por lo tanto incluidas. La clonación y expresión de los anticuerpos quiméricos se describen en la EP-A-0120694 y EP-A-0125023 y un cuerpo grande de literatura subsecuente.

Las técnicas adicionales disponibles en el arte de la ingeniería de anticuerpos han hecho posible aislar anticuerpos humanos y humanizados. Por ejemplo, los hibridomas humanos se pueden hacer como se describe en Kontermann & Dubel (2001). El despliegue de fago, otra técnica establecida para generar miembros de unión específica se ha descrito en detalle en muchas publicaciones tales como Kontermann & Dubel (2001) y la WO92/01047 (discutida adicionalmente adelante). Los ratones transgénicos en los cuales los genes de anticuerpo de ratón están inactivados y funcionalmente reemplazados con genes de anticuerpo humano aunque dejando intactos otros componentes del sistema inmune de ratón, se pueden utilizar para aislar los anticuerpos humanos (Mendez et al., 1997).

Las moléculas de anticuerpo sintéticas se pueden crear mediante la expresión de genes generados por medio de oligonucleótidos sintetizados y ensamblados dentro de los vectores de expresión adecuados, por ejemplo como se describe por Knappik et al. (2000) o Krebs et al. (2001).

5

Se ha mostrado que los fragmentos de los anticuerpos completos pueden desarrollar la función de los antígenos de unión. Ejemplos de fragmentos de unión son (i) el fragmento Fab que consiste de los dominios VL, VH, CL y CH1; (ii) el fragmento Fd que consiste de los dominios VH y CH1; (iii) el fragmento Fv que consiste de los dominios VL y VH de un anticuerpo simple; (iv) el fragmento dAb (Ward, 1989; McCafferty et al., 1990; Holt et al., 2003), que consiste de un dominio VH o uno VL; (v) las regiones CDR aisladas; (vi) los fragmentos F(ab')₂, un fragmento bivalente que comprende dos fragmentos Fab ligados (vii) las moléculas Fv de cadena simple (scFv), en donde un dominio VH y un dominio VL están ligados a un ligador péptido que le permite a los dos dominios asociarse para formar un sitio de unión de antígeno (Bird et al., 1988; Huston et al., 1988); (viii) los dímeros Fv de cadena simple biespecíficos (PCT/US92/09965) y (ix) los fragmentos "diacuerpos", multivalentes o multiespecíficos contruidos mediante el gen de fusión (WO94/13804; Holliger et al., 1993). Los Fv, scFv o las moléculas diacuerpos se pueden establecer por medio de la incorporación de puentes disulfuro que enlazan los dominios VH y VL (Reiter et al., 1996). Los minicuerpos que comprenden un scFv unido al dominio CH3 también se pueden hacer (Hu et al., 1996).

25 Un (anticuerpo de dominio) dAb es un fragmento de unión de antígeno monomérico pequeño de un anticuerpo, a saber la región variable de un anticuerpo de cadena pesada o ligera (Holt et al., 2003). Los VH dAb ocurren

naturalmente en camélidos (por ejemplo, camello, llama) y se pueden producir al inmunizar un camélido con un antígeno blanco, aislar las células B específicas de antígeno y clonar directamente los genes dAb de las células B individuales. Los dAb son también producibles en cultivo de célula. Su tamaño pequeño, buena solubilidad y estabilidad de temperatura los hacen particularmente fisiológicamente útiles y adecuados para la selección y la madurez de afinidad. Un miembro de unión específico de la presente invención puede ser un dAb que comprende un dominio VH o VL sustancialmente como se establece aquí, o un dominio VH o VL que comprende un conjunto de los CDR sustancialmente como se establece aquí.

10

Donde se utilizan los anticuerpos biespecíficos, estos pueden ser anticuerpos biespecíficos convencionales, que se pueden elaborar en una variedad de maneras (Holliger & Winter, 1993), por ejemplo, preparados químicamente o de hibridomas híbridos, o puede ser cualquier fragmento de anticuerpo biespecífico mencionado anteriormente. Ejemplos de anticuerpos biespecíficos incluyen aquellos de la tecnología BiTETM en la cual los dominios de unión de los dos anticuerpos con diferente especificidad se pueden utilizar y ligar directamente por vía de péptidos flexibles cortos. Éste combina dos anticuerpos sobre una cadena de polipéptido simple corta. Los diacuerpos y los scFv se pueden construir sin una región Fc, utilizando solamente los dominios variables, potencialmente reduciendo los efectos de la reacción anti-idiotípica.

20

Los diacuerpos biespecíficos, opuestos a los anticuerpos completos biespecíficos, también pueden ser particularmente útiles porque ellos pueden ser fácilmente contruidos y expresados en *E. coli*. Los diacuerpos (y muchos otros polipéptidos tales como los fragmentos de anticuerpo) de las especificidades de unión apropiadas se pueden seleccionar fácilmente utilizando despliegue de fago

25

257

(WO94/13804) de las librerías. Si un brazo del diacuerpo va a mantenerse constante, por ejemplo, con una especificidad dirigida contra NGF, entonces se puede hacer una librería donde el otro brazo es variado y un anticuerpo de especificidad apropiado es seleccionado. Los anticuerpos completos biespecíficos se pueden hacer mediante ingeniería knobs-into-holes (Ridgeway et al., 1996).

Sitio de unión de antígeno

Éste describe la parte de una molécula que se une a y es complementaria a todo o parte del antígeno blanco. En una molécula de anticuerpo ésta se denomina como el sitio de unión de antígeno de anticuerpo, y comprende la parte del anticuerpo que se une específicamente a y es complementaria a todo o parte del antígeno blanco. Donde un antígeno es grande, un anticuerpo solamente se puede unir a una parte particular del antígeno, cuya parte se denomina un epítipo. Un sitio de unión de antígeno de anticuerpo se puede suministrar por uno o más dominios variables de anticuerpo. Preferiblemente, un sitio de unión de antígeno de anticuerpo comprende una región variable de cadena ligera de anticuerpo (VL) y una región variable de cadena pesada de anticuerpo (VH).

20 Específico

Éste se puede utilizar para referirse a una situación en la cual un miembro de un par de unión específico no mostrará ninguna unión significativa a moléculas diferentes de su o sus compañeros de unión específica. El término también es aplicable donde por ejemplo, un sitio de unión de antígeno es específico para un epítipo particular que se lleva a cabo mediante un número de antígenos, en cuyo

caso el miembro de unión específico que lleva el sitio de unión de antígeno será capaz de unirse a varios antígenos que llevan el epítipo.

Aislado

5

Éste se refiere al estado en el cual los miembros de unión específico de la invención, o los ácidos nucleicos que codifican tales miembros de unión, generalmente estarán de acuerdo con la presente invención. Los miembros aislados y el ácido nucleico aislado serán libres o sustancialmente libres de material con el cual ellos estén naturalmente asociados tales como otros polipéptidos o ácidos nucleicos en los cuales ellos se encuentren en su ambiente natural, o el ambiente en el cual ellos se preparen (por ejemplo, cultivo de célula) cuando tal preparación es mediante tecnología de ADN recombinante practicada *in vitro* o *in vivo*. Los miembros y el ácido nucleico se pueden formular con diluyentes o adyuvantes y aún por razones prácticas ser aislados – por ejemplo los miembros normalmente serán mezclados con gelatina u otros vehículos si se utilizan para recubrir placas microtítulo para uso en inmunoensayos, o se mezclarán con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables cuando se utilizan en diagnóstico o terapia. Los miembros de unión específica se pueden glicosilar, naturalmente o mediante sistemas de células eucarióticas heterólogas (por ejemplo, células CHO o NS0 (ECACC 85110503), o ellas pueden ser (por ejemplo si se producen mediante expresión en una célula procariótica) no glicosiladas.

25 **DESCRIPCIÓN DETALLADA**

Como se notó anteriormente, un miembro de unión específico de acuerdo con la presente invención neutraliza preferiblemente el NGF. El grado al cual un anticuerpo neutraliza el NGF se denomina como su potencia neutralizante.

- 5 La potencia es normalmente expresada como un valor IC50, en nM a menos que se establezca otra cosa. El IC50 es la concentración inhibitoria media de una molécula de anticuerpo. En ensayos funcionales, el IC50 es la concentración que reduce una respuesta biológica en un 50% de su máximo. En estudios de unión de ligando, el IC50 es la concentración que reduce la unión del receptor por el 50%
- 10 del nivel de unión específico máximo.

El IC50 se puede calcular al graficar porcentualmente la respuesta biológica (representada por ejemplo por movilización de ión calcio en un ensayo FLIPR, mediante la supervivencia en un ensayo PC12, o mediante la proliferación en un

15 ensayo de proliferación TF-1) o la unión receptora específica % como una función del log de la concentración de miembro de unión específico, y utilizando un programa de software tal como el Prism (GraphPad) para ajustar una función sigmoideal a la fecha para general los valores IC50, por ejemplo como se describe en los Ejemplos 2, 5, 6 o 9 aquí.

20

Un miembro de unión específico de acuerdo con la presente invención inhibe preferiblemente la movilización de calcio intracelular evocada por NGF humana en células que expresan el receptor TrkA, por ejemplo células recombinantemente transfectadas con el gen TrkA, por ejemplo células HEK. En el ensayo de

25 movilización de calcio "FLIPR" como se describe en el Ejemplo 2 aquí, un miembro de unión específico de acuerdo con la invención tiene preferiblemente una potencia (IC50) para neutralizar NGF humano o menos de 600, 100, 90, 80, 70,

60, 50, 40, 30, 20 o 10 nM. Normalmente, un miembro de unión específico de la invención tiene una potencia de 5 nM o menos, preferiblemente 2.5 nM o menos, más preferiblemente 1 nM o menos. En las modalidades particularmente preferidas, la potencia es 0.5 nM o menos, por ejemplo, 0.4 nM o menos; 0.3 nM o menos; 0.2 nM o menos; o 0.15 nM o menos. En algunas modalidades, la potencia puede ser aproximadamente 0.1 nM.

La potencia puede estar entre 0.1-100 nM, 0.1-50 nM, 0.1-10 nM, o 0.1-1.0 nM. Por ejemplo, la potencia puede ser 0.1-5.0 nM, 0.2-5.0 nM, 0.3-5.0 nM, o 0.3-0.4.

10

En algunas modalidades de la invención, la potencia neutralizante de un miembro de unión específico optimizado sin potencia en un ensayo de célula HEK como se describe aquí es aproximadamente 1.8 a 560 nM para NGF humano y/o aproximadamente 2.9 a 620 nM para NGF de rata. En algunas modalidades, la potencia neutralizante de los miembros de unión específica optimizados en potencia en los ensayos de célula HEK como se describen aquí son aproximadamente 0.12 a 120 nM para NGF humano, aproximadamente 0.11 a 37 nM para NGF de rata y aproximadamente 0.11 a 71 nM para NGF de ratón. Sin embargo, estos son ejemplos solamente y se pueden lograr potencias superiores. Aunque la optimización de la potencia se puede utilizar para generar miembros de unión específico de potencia superior de un miembro de unión específico dado, también se nota que los miembros de unión específica de alta potencia se pueden obtener aún sin optimización de potencia.

25 Un miembro de unión específico de acuerdo con la presente invención inhibe preferiblemente la supervivencia de la célula PC12 mantenida en NGF privada de suero. La potencia neutralizante de un miembro de unión específico de la presente

- invención en un ensayo de supervivencia PC12 para NGF humano como se describe aquí en el Ejemplo 5 es generalmente 1500 nM o menos, y es preferiblemente 50 nM o menos, o 10 nM o menos. Como se explicó anteriormente y como se demostró aquí, la optimización de potencia se puede utilizar para lograr
- 5 potencias anti-NGf superiores. Preferiblemente, un miembro de unión específico tiene una potencia de o menos de 5 nM, 4 nM, 3 nM, 2 nM, 1.5 nM, 1 nM o 0.5 nM. En algunas modalidades, la potencia es de aproximadamente 0.1 nM o más, 0.2 nM o más. Así, la potencia puede estar entre 0.1 o 0.2 nM y 0.5, 1.5, 5 o 50 nM.
- 10 En algunas modalidades de la invención, la potencia neutralizante de un miembro de unión específico optimizado de potencia en un ensayo de supervivencia PC12 como se describe aquí es de aproximadamente 0.2 a 670 nM para NGF humano y es de aproximadamente 0.2 a 54 nM para NGF de rata.
- 15 Un miembro de unión específico de acuerdo con la presente invención preferiblemente inhibe la proliferación de célula TF-1 estimulada por NGF. La potencia neutralizante de un miembro de unión específico (normalmente un miembro de unión específico optimizado en potencia) de la presente invención en un ensayo de proliferación TF-1 para NGF humano como se describe aquí en el
- 20 Ejemplo 6 es generalmente 5 nM o menos, preferiblemente 1 nM o menos. Preferiblemente, un miembro de unión específico de la invención tiene un potencia de o menos de 0.7, 0.6, 0.5, 0.45, 0.4, 0.3, 0.2 o 0.1 nM para NGF humano. Por ejemplo, la potencia puede estar entre 0.05 – 0.1 nM, 0.05 – 0.2 nM, 0.05 – 0.3 nM, 0.05 – 0.4 nM, o 0.05 – 0.5 nM.
- 25 En algunas modalidades de la invención, la potencia neutralizante de un miembro de unión específico optimizado en potencia en un ensayo de proliferación TF-1 como se describe aquí es de aproximadamente 0.08 a 0.7 nM para NGF humano,

aproximadamente 0.07 a 1.9 nM para NGF de rata y aproximadamente 0.07 a 1.4 nM para NGF de ratón.

Un miembro de unión específico de acuerdo con la presente invención inhibe preferiblemente la unión NGF a un receptor TrkA y/o p75, preferiblemente un receptor TrkA humano y/o p75. La invención también se extiende más generalmente a un miembro de unión específico que bloquea preferiblemente la unión NGF al receptor TrkA sobre la unión NGF al receptor p75. La potencia neutralizante de un miembro de unión específico (normalmente un miembro de unión específico optimizado en potencia) de la presente invención en un ensayo de unión del receptor TrkA como se describe aquí en el Ejemplo 9 es generalmente 2.5 nM o menos, preferiblemente 1 nM o menos para el NGF humano neutralizante. Preferiblemente, un miembro de unión específico de la invención tiene una potencia de o menos de 0.5, 0.4, 0.3, 0.2, 0.1 o 0.075 nM para NGF humano neutralizante que se une a TrkA. Por ejemplo, la potencia puede estar entre 0.05 – 0.1 nM, 0.05 – 0.2 nM, 0.05 – 0.3 nM, 0.05 – 0.4 nM, o 0.05 – 0.5 nM.

La potencia neutralizante de miembro de unión específico (normalmente un miembro de unión específico optimizado en potencia) de la presente invención en un ensayo de unión del receptor p75 como se describe aquí en el Ejemplo 9 es generalmente 1.5 nM o menos, preferiblemente 1 nM o menos para neutralizar el NGF humano. Preferiblemente, un miembro de unión específico de la invención tiene una potencia de o menos de 0.9, 0.8, 0.7, 0.6, 0.5, 0.4, 0.3, 0.2 o 0.1 nM para neutralizar la unión a p75. Por ejemplo, la potencia puede estar entre 0.1 – 0.2 nM, 0.1 – 0.3 nM, 0.1 – 0.4 nM, 0.1 – 0.5 nM, o 0.1 – 0.6 nM.

Algunos miembros de unión específica preferidos de acuerdo con la presente invención inhiben el NGF (por ejemplo, NGF de humano y/o rata) que se une al receptor TrkA preferiblemente sobre la unión NGF al receptor p75. De acuerdo con esto, en algunas modalidades un miembro de unión específico de la invención

5 tiene una constante inhibición de unión inferior, K_i , para la inhibición del NGF (por ejemplo NGF de humano y/o rata) que se une al TrkA que el NGF que se une a p75. El K_i se puede calcular utilizando la formula establecida en el Ejemplo 9. Alternativamente, las constantes de inhibición de unión se pueden expresar como pK_i , que se pueden calcular como $-\log_{10}K_i$. Así, un miembro de unión específico

10 de la invención preferiblemente tiene un valor de pK_i superior para la inhibición del NGF que se une al TrkA que al p75.

Preferiblemente, un miembro de unión específico de acuerdo con la invención se une al NGF humano y/o NGF de rata con una afinidad de o menos de 1, 0.8, 0.7,

15 0.6, 0.5, 0.4, 0.3 o 0.2 nM. Por ejemplo, un miembro de unión específico se puede unir al NGF humano con una afinidad de aproximadamente 0.25 – 0.44 nM y al NGF de rata con una afinidad de aproximadamente 0.25 – 0.70 nM.

Como se notó anteriormente, las variantes de las moléculas de anticuerpo

20 descritas aquí se pueden producir y utilizar en la presente invención. Luego de la conducción de la química computacional en aplicación de técnicas de análisis de datos multivariados a las relaciones de actividad estructura/propiedad (Wold, et al. 1984) las relaciones actividad-propiedad cuantitativa de los anticuerpos se pueden derivar utilizando técnicas matemáticas bien conocidas tales como la regresión

25 estadística, el reconocimiento de patrón y la clasificación (Norman et al. 1998; Kandel & Backer, 1995; Krzanowski, 2000; Witten & Frank, 1999; Denison (Ed), 2002, Ghose & Viswanadhan). Las propiedades de los anticuerpos se pueden

derivar de modelos empíricos y teóricos (por ejemplo, el análisis de residuos probablemente constantes o propiedades fisicoquímicas calculadas) de secuencia de anticuerpo, estructuras funcional y tridimensional y estas propiedades se pueden considerar simplemente o en combinación.

5

Un sitio de unión de antígeno de anticuerpo compuesto de un dominio VH y de un dominio VL se forma mediante seis ciclos de polipéptidos; tres del dominio variable de cadena ligera (VL) y tres del dominio variable de cadena pesada (VH). Los análisis de los anticuerpos de estructura atómica conocida han elucidado relaciones entre la secuencia y la estructura tridimensional de los sitios de combinación de anticuerpo (Chothia et al. 1992; Al-Lazikani, et al. 1997). Estas relaciones implican que, excepto para la tercera región (ciclo) en los dominios VH, los ciclos de sitios de unión tienen un número pequeño de combinaciones de cadena principal: estructuras canónicas. La estructura canónica formada en un ciclo particular se ha mostrado por estar determinada mediante su tamaño y la presencia de ciertos residuos en los sitios clave tanto en el ciclo como en regiones de estructura (Chothia et al. y Al-Lazikani, et al., supra).

Este estudio de la relación secuencia-estructura se puede utilizar para la predicción de aquellos residuos en un anticuerpo de secuencia conocida, pero de una estructura tridimensional desconocida, que son importantes en mantener la estructura tridimensional de sus ciclos CDR y de esta manera mantener la especificidad de unión. Estas predicciones se pueden devolver mediante comparación de las predicciones de la salida de experimentos de optimización líder. En una aproximación estructural, se puede crear un modelo de la molécula de anticuerpo (Chothia et al. 1986) utilizando cualquier paquete libremente disponible o comercial tal como el WAM (Whitelegg & Rees, 2000). Una

265

visualización de proteína y un paquete de software de análisis tal como el Insight II (Accelrys, Inc) o Deep View (Guex & Peitsch, 1997) pueden ser utilizados para evaluar las posibles sustituciones en cada posición en el CDR. Esta información se puede utilizar entonces para hacer sustituciones que probablemente tengan un efecto sobre la actividad mínimo o benéfico.

Las técnicas requeridas para hacer sustituciones dentro de la secuencia de amino ácido de los CDR, los dominios VH o VL de anticuerpo y los miembros de unión específico generalmente están disponibles en la técnica. Las secuencias variantes se pueden hacer, con las sustituciones que pueden o no ser predichas para tener un efecto mínimo o benéfico sobre la actividad, y ensayada por capacidad para unirse y/o neutralizar NGF y/o para cualquier otra propiedad deseada.

Las variantes de secuencia de amino ácido de dominio variable de cualquiera de los dominios VH y VL cuyas secuencias están específicamente descritas aquí se pueden emplear de acuerdo con la presente invención, como se discutió. Las variantes particulares pueden incluir una o más alteraciones de la secuencia de amino ácido (adición, supresión, sustitución y/o inserción de un residuo de amino ácido), pueden ser menos de aproximadamente 20 alteraciones, menos de aproximadamente 15 alteraciones, menos de aproximadamente 10 alteraciones o menos de aproximadamente 5 alteraciones, pueden ser 5, 4, 3, 2, o 1. Las alteraciones se pueden hacer en una o más regiones de estructura y/o uno o más de los CDR.

Preferiblemente las alteraciones no darán como resultado la pérdida de función, con el fin de que un miembro de unión específico que comprenda una secuencia de amino ácido así alterada retenga preferiblemente una capacidad de unirse y/o

neutralizar el NGF. Más preferiblemente, éste retiene algo de la unión cuantitativa y/o la capacidad de neutralización como un miembro de unión específico en el cual no se hace alteración, por ejemplo como se midió en un ensayo descrito aquí. Más preferiblemente, el miembro de unión específico que comprende una secuencia de amino ácido así alterada tienen una capacidad mejorada para unirse o neutralizar NGF.

La alteración puede comprender reemplazar uno o más residuos de amino ácido con un amino ácido de ocurrencia no natural o no estándar, que modifica uno o más residuos de amino ácido en una forma de ocurrencia no natural o no estándar, o insertando uno o más de los amino ácidos de ocurrencia no natural o no estándar en la secuencia. Los números preferidos y los sitios de las alteraciones en las secuencias de la invención se describen en otra parte aquí.

Los amino ácidos de ocurrencia natural incluyen los 20 L-amino ácidos "estándar" identificados como G, A, V, L, I, M, P, F, W, S, T, N, Q, Y, C, K, R, H, D, E por medio de sus códigos de letra simple estándar. Los amino ácidos no estándar incluyen cualquier otro residuo que se puede incorporar en una estructura de polipéptido o dar como resultado de la modificación de un residuo de amino ácido existente. Los amino ácidos no estándar pueden ser de ocurrencia natural o de ocurrencia no natural. Varios amino ácidos de ocurrencia natural no estándar son conocidos en la técnica, tal como el 4-hidroxiprolina, 5-hidroxilisina, 3-metilhistidina, N-acetilserina, etc. (Voet & Voet, 1995). Aquellos residuos de amino ácidos que son derivados de sus posiciones N-alfa solamente estarán localizados en la secuencia N-terminal de un amino ácido. Normalmente en la presente invención un amino ácido es un L-amino ácido, pero en algunas modalidades éste puede ser un D-amino ácido. Las alteraciones pueden por lo tanto comprender modificar el L-amino ácido en, o reemplazarlo con, el D-amino ácido. Las formas

metilada, acetilada y/o fosforilada de los amino ácidos también son conocidas, y los amino ácidos en la presente invención se pueden someter a tal modificación.

Las secuencias de amino ácido en los dominios de anticuerpo y los miembros de
5 unión específica de la invención pueden comprender los amino ácidos no naturales o no estándar descritos anteriormente. En algunas modalidades los amino ácidos no estándar (por ejemplo, los D-amino ácidos) se pueden incorporar en una secuencia de amino ácido durante la síntesis, aunque en otras modalidades los amino ácidos no estándar se pueden introducir mediante
10 modificación o reemplazo del amino ácido estándar "original" después de la síntesis de la secuencia de amino ácido.

El uso de amino ácidos no estándar y/o de ocurrencia no natural incrementa la diversidad estructural y funcional, y puede incrementar así el potencial de lograr
15 propiedades de unión y neutralizantes NGF deseadas en un miembro de unión específico de la invención. Adicionalmente, los D-amino ácidos y los análogos se han mostrado para tener mejores perfiles farmacocinéticas comparados con los L-amino ácidos estándar, debido a una degradación *in vivo* de los polipéptidos que tienen los L-amino ácidos después de la administración a un animal.

20

Como se notó anteriormente, una secuencia de amino ácido CDR sustancialmente como se estableció aquí se lleva a cabo preferiblemente como un CDR en un dominio variable de anticuerpo humano o una porción sustancial de éste. Las secuencias HCDR3 sustancialmente como se establecen aquí representan las
25 modalidades preferidas de la presente invención y se prefiere que cada una de estas sea llevada como un HCDR3 en un dominio variable de cadena pesada humana o una porción sustancial de éste.

Los dominios variables empleados en la invención se pueden obtener o derivar de cualquier línea germinal o dominio variable humano redispuesto, o puede ser un dominio variable sintético basado en consenso o en secuencias actuales de los dominios variables humanos conocidos. Una secuencia CDR de la invención (por ejemplo, CDR3) se puede introducir en un repertorio de dominios variables a los que les falta el CDR (por ejemplo, CDR3), utilizando tecnología de ADN recombinante.

10 Por ejemplo, Marks et al., (1992) describe métodos para producir repertorios de dominios variables de anticuerpo en los cuales los iniciadores de consenso dirigidos a o adyacentes al extremo 5' del área de dominio variable son utilizadas en conjunto con los iniciadores de consenso de la tercer región de estructura de los genes VH humanos para suministrar un repertorio de dominios variables VH a los que les falta un CDR3. Marks et al., describe adicionalmente como se puede combinar este repertorio con un CDR3 de un anticuerpo particular. Utilizando las técnicas análogas, las secuencias derivadas de CDR3 de la presente invención se pueden mezclar con repertorios de dominio VH o VL a los que les falta un CDR3, y la mezcla completa de dominios VH o VL combinados con un dominio VL o VH análogo para suministrar miembros de unión específico de la invención. El repertorio se puede entonces desplegar en un sistema huésped adecuado tal como el sistema de despliegue de fago de la WO92/01047 o cualquiera de un cuerpo grande subsecuente de literatura, incluyendo Kay, Winter & McCafferty (1996), de tal forma que los miembros de unión específica adecuados se puedan seleccionar. Un repertorio puede consistir de cualquiera de 10^4 miembros individuales hacia arriba, por ejemplo de 10^6 a 10^8 o 10^{10} miembros. Otros

sistemas de huésped adecuados incluyen despliegue de levadura, despliegue bacteriano, despliegue T7, despliegue de ribosoma y despliegue covalente.

La combinación análoga o las técnicas combinatoriales también se describen por
5 Stemmer (1994), quien describe la técnica en relación a un gen β -lactamasa pero observa que la aproximación se puede utilizar para la generación de anticuerpos.

Una alternativa adicional es general regiones VH o VL novedosas que llevan las secuencias derivadas de CDR de la invención utilizando mutagénesis aleatoria de
10 uno o más genes VH y/o VL seleccionados para generar mutaciones dentro del dominio variable completo. Tal técnica se describe por Gram et al., (1992) quien utilizó el PCR propenso a error. En las modalidades preferidas se hacen una o dos sustituciones de amino ácido dentro de un conjunto de los HCDR y/o los LCDR.

15 Otro método que se puede utilizar es dirigir la mutagénesis a las regiones CDR de los genes VH o VL. Tales técnicas se describen por Barbas et al. (1994) y Schier et al. (1996).

Todas las técnicas anteriormente descritas son conocidas como tal en la técnica y
20 la persona experta será capaz de utilizar tales técnicas para suministrar miembros de unión específico de la invención utilizando metodología de rutina en la técnica.

Un aspecto adicional de la invención suministra un método para obtener un sitio de unión de antígeno de anticuerpo específico para el antígeno NGF, el método
25 comprende suministrar por vía de adición, supresión, sustitución o inserción de uno o más amino ácidos en la secuencia de amino ácido de un dominio VH establecido aquí un dominio VH es una variante de secuencia de amino ácido del

dominio VH, opcionalmente que combina el dominio VH así suministrado con uno o más dominios VL, y ensayar el dominio VH o la combinación o combinaciones VH/VL para identificar un miembro de unión específico o un sitio de unión de antígeno de anticuerpo específico para el antígeno NGF y opcionalmente con una
5 o más propiedades preferidas, preferiblemente la capacidad de neutralizar la actividad NGF. Dicho dominio VL puede tener una secuencia de amino ácido que sea sustancialmente como se establece aquí.

Un método análogo se puede emplear en el cual una o más variantes de
10 secuencia de un dominio VL descrito aquí se combinan con uno o más dominios VH.

En una modalidad preferida, el dominio 1252A5 VH (SEQ ID NO: 392) se puede someter a mutación para suministrar uno o más variantes de secuencia de amino
15 ácido de dominio VH, opcionalmente combinadas con 1252A5 VL (SEQ ID NO: 397).

Un aspecto adicional de la invención suministra un método para preparar un miembro de unión específico, específico para el antígeno NGF, cuyo método
20 comprende:

- (a) suministrar un repertorio de partida de ácidos nucleicos que codifican un dominio VH que incluye un CDR3 para ser reemplazado o al que le falta una región codificante CDR3;
- 25 (b) combinar dicho repertorio con un ácido nucleico donador que codifica una secuencia de amino ácido sustancialmente como se estableció aquí para un VH CDR3 de tal forma que dicho ácido nucleico

donador se inserta en la región CDR3 en el repertorio, con el fin de suministrar un repertorio de producto de ácidos nucleicos que codifican un dominio VH;

- (c) expresar los ácidos nucleicos de dicho repertorio de producto;
- 5 (d) seleccionar un miembro de unión específico para NGF; y
- (e) recubrir dicho miembro de unión específico o ácido nucleico codificándolo.

De nuevo, un método análogo se puede emplear en el cual un VL CDR3 de la
10 invención se combine con un repertorio de ácidos nucleicos que codifican un dominio VL que incluye un CDR3 para ser reemplazado o al que le falta una región codificante CDR3.

De manera similar, uno o más, o todos los CDR se pueden injertar en un repertorio
15 de dominios VH o VL que son luego seleccionados para un miembro de unión específico o miembros de unión específicos para NGF.

En una modalidad preferida, uno o más de los 1252A5 HCDR1 (SEQ ID NO: 393), HCDR2 (SEQ ID NO: 394) y HCDR3 (SEQ ID NO: 395), o el conjunto de los
20 HCDR 1252A5, se puede emplear, y/o uno o mas de los 1252A5 LCDR1 (SEQ ID NO: 398), LCDR2 (SEQ ID NO: 399) y LCDR3 (SEQ ID NO: 400) o el conjunto de los LCDR 1252A5 se puede emplear.

En otras modalidades análogas el 1152H5, 1165D4 o 1230H7 se sustituye por
25 1252A5.

272

De manera similar, otros dominios VH y VL, conjuntos de los CDR y conjuntos de los HCDR y/o conjuntos de los LCDR descritos aquí se pueden emplear.

Una porción sustancial de un dominio variable de inmunoglobulina comprenderá al menos las tres regiones CDR, junto con sus regiones de estructura intervinientes. Preferiblemente, la porción también incluirá al menos aproximadamente 50% de cualquiera o ambas de la primera y cuarta regiones de estructura, el 50% siendo el 50% C-terminal de la primera región de estructura y el 50% N-terminal de la cuarta región de estructura. Los residuos adicionales del extremo N-terminal o C-terminal de la parte sustancial del dominio variable pueden ser aquellas no normalmente asociadas con las regiones de dominio variable de ocurrencia natural. Por ejemplo, la construcción de los miembros de unión específica de la presente invención hecha mediante técnicas de ADN recombinante puede dar como resultado la introducción de los residuos N- o C-terminal codificados por ligadores introducidos para facilitar la clonación u otras etapas de manipulación. Otras etapas de manipulación incluyen la introducción de ligadores para unir los dominios variables de la invención a las secuencias de proteína adicionales que incluyen las regiones constantes de anticuerpo, otros dominios variables (por ejemplo en la producción de díacuerpos) o marcas suprimibles/funcionales como se discute con mas detalle en otra parte aquí.

Aunque en un aspecto preferido de la invención los miembros de unión específica que comprenden un par de dominios VH y VL se prefieren, los dominios de unión simple basados en cualquiera de las secuencias de dominio VH o VL forman aspectos adicionales de la invención. Es conocido que los dominios de inmunoglobulina simple, especialmente los dominios VH, son capaces de unirse a

273

antígenos blanco de una manera específica. Por ejemplo, ver la discusión de los dAb anterior.

En el caso de cualquiera de los dominios de unión específica simple, estos
5 dominios se pueden utilizar para seleccionar los dominios complementarios capaces de formar un miembro de unión específico de dos dominios capaz de unirse a NGF.

Esto se puede lograr mediante métodos de selección de despliegue de fago
10 utilizando la así llamada aproximación combinatoria doble jerárquica como se describe en la WO92/01047, en la cual una colonia individual que contiene un clon de cadena H o L se utiliza para infectar una librería completa de clones que codifican la otra cadena (L o H) y el miembro de unión específico de dos cadenas resultante se selecciona de acuerdo con las técnicas de despliegue de fago tal
15 como aquellos descritos en esa referencia. Esta técnica también se describe en Marks et al, *ibid*.

Los miembros de unión específica de la presente invención pueden comprender adicionalmente las regiones constantes de anticuerpo o las partes de éste,
20 preferiblemente las regiones constantes de anticuerpo humano o las partes de éste. Por ejemplo, un dominio VL se puede unir a su extremo terminal C a unos dominios constantes de cadena ligera de anticuerpo que incluyen las cadenas C_κ o C_λ humano, preferiblemente las cadenas C_λ. De manera similar, el miembro de unión específico basado en un dominio VH se puede unir a su extremo C-terminal
25 a todo o parte (por ejemplo, un dominio CH1) de una cadena pesada de inmunoglobulina derivada de cualquier isotipo de anticuerpo, por ejemplo, IgG, IgA, IgE e IgM y cualquiera de las sub-clases de isotipo, particularmente IgG1 e

IgG4. Se prefiere el IgG4. El IgG4 se prefiere porque éste no une complemento y no crea funciones efectuatoras. Cualquier variante sintética u otra región constante que tenga estas propiedades y estabilice las regiones variables también se prefiere para uso en las modalidades de la presente invención.

5

Los miembros de unión específico de la invención se pueden marcar con un marcador detectable o funcional. Los marcadores detectables incluyen radiomarcadores tales como ^{131}I o ^{99}Tc , que se pueden unir a anticuerpos de la invención utilizando química convencional conocida en la técnica de imágenes de anticuerpo. Los marcadores también incluyen marcadores de enzima tales como peroxidasa de cola de caballo. Las marcas adicionales incluyen porciones químicas tales como biotina que se pueden detectar por vía de unión de una porción detectable análoga específica, por ejemplo, avidina marcada.

10

15 Los miembros de unión específica de la presente invención son designados para ser utilizados en métodos de diagnóstico o tratamiento en sujetos humanos o animales, preferiblemente humanos.

De acuerdo con esto, los aspectos adicionales de la invención suministran métodos de tratamiento que comprenden la administración de un miembro de unión específico como se suministró, composiciones farmacéuticas que comprenden tal miembro de unión específico, y el uso de tal miembro de unión específico en la elaboración de un medicamento para la administración, por ejemplo en un método para elaborar un medicamento o una composición farmacéutica que comprende formular el miembro de unión específico con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

20

25

275

Las indicaciones clínicas en las cuales el anticuerpo anti-NGF se puede utilizar para suministrar el beneficio terapéutico incluyen dolor, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis pulmonar, otras enfermedades de inflamación de las vías aéreas, neuropatía diabética, artritis, soriasis, arritmias

5 cardiacas, VIH y cáncer. Como ya se explicó, el tratamiento anti-NGF se indica para todas estas enfermedades.

El tratamiento anti-NGF puede ser dado oralmente, mediante inyección (por ejemplo, subcutáneamente, intravenosamente, intraperitoneal o

10 intramuscularmente), mediante inhalación, mediante la ruta intavesicular (instilación en la vejiga urinaria), o tópicamente (por ejemplo intraocular, intranasal, rectal, en heridas, sobre la piel). La ruta de administración se puede determinar mediante las características fisicoquímicas del tratamiento, mediante consideraciones especiales para la enfermedad o mediante el requisito para

15 optimizar la eficacia o minimizar los efectos colaterales.

Se prevé que un tratamiento anti-NGF no estará restringido al uso clínico. Por lo tanto, la inyección subcutánea que utiliza un dispositivo libre de aguja también se prefiere.

20

Los tratamientos de combinaciones se pueden utilizar para suministrar efectos sinérgicos significativos, particularmente la combinación de un miembro de unión específico anti-NGF con una o más de otras drogas. Un miembro de unión específico de acuerdo con la presente invención se puede suministrar en

25 combinación o adición a analgésicos de acción corta o larga, anti-inflamatorios, anti-alérgicos, anti-asmáticos, anti-fibróticos, antivirales, agentes quimioterapéuticos, y agentes inmunoterapéuticos.

El tratamiento de combinación con uno o más analgésicos de acción corta o larga y/o agentes anti-inflamatorios, tal como los opioides o las drogas anti-inflamatorias no esteroides (NSAID), se pueden emplear para el tratamiento de las condiciones

5 caracterizadas por el dolor y/o la inflamación por ejemplo artritis reumatoide o dolor post-quirúrgico. Los anticuerpos de la presente invención se pueden utilizar en combinación con terapias anti-asma, anti-alérgicas, o anti-fibróticas, tales como los agonistas adrenoceptores beta inhalados, esteroides, antagonistas de citoquina, u otras aproximaciones terapéuticas novedosas para el tratamiento de

10 asma, asma alérgico, otras condiciones alérgicas, o cualquier condición caracterizada por fibrosis anormal. Los anticuerpos de la presente invención también se pueden utilizar en combinación con agentes anti-infecciosos, por ejemplo agentes antivirales para el tratamiento de infección VIH.

15 De acuerdo con la presente invención, las composiciones suministradas se pueden administrar a individuos. La administración es preferiblemente en una "cantidad terapéuticamente efectiva", siendo esto suficiente para mostrar beneficio a un paciente. Tal beneficio puede ser al menos el mejoramiento de al menos un síntoma. La cantidad actual administrada, y la tasa y tiempo-curso de

20 administración, dependerá de la naturaleza y severidad de lo que está siendo tratado. La prescripción del tratamiento, por ejemplo, las decisiones sobre la dosificación, etc, es la responsabilidad de los practicantes generales y otros doctores, y puede depender de la severidad de los síntomas y/o la progresión de una enfermedad que está siendo tratada. Las dosis apropiadas del anticuerpo son

25 bien conocidos en la técnica; ver Ledermann et al. (1991) y Bagshawe (1991). Las dosis específicas indicadas aquí, o en el Physician's Desk Reference (2003) se considera apropiada para el tipo de medicamento que está siendo administrado,

277

se puede utilizar. Una cantidad terapéuticamente efectiva o dosis adecuada de un miembro de unión específico de la invención se puede determinar al comparar su actividad *in vitro* y actividad *in vivo* en un modelo animal. Los métodos para extrapolación de las dosis efectivas en ratones y otros animales de ensayo a
5 humanos son conocidos.

La dosis precisa dependerá de un número de factores, incluyendo si el anticuerpo es para diagnóstico o para tratamiento, el tamaño y la localización del área a ser tratada, la naturaleza precisa del anticuerpo (por ejemplo, anticuerpo completo,
10 fragmento o diacuerpo), y la naturaleza de cualquier marcador detectable u otra molécula unida al anticuerpo. Una dosis de anticuerpo típico estará en el rango de 100µg a 1 g para aplicaciones sistémicas, y 1µg a 1mg para aplicaciones tópicas. Típicamente, el anticuerpo será un anticuerpo completo, preferiblemente el isotipo IgG4. Esta es una dosis para un tratamiento simple de un paciente adulto, que se
15 puede ajustar proporcionalmente para niños e infantes, y también ajustar para otros formatos de anticuerpo en proporción al peso molecular. Los tratamientos se pueden repetir diariamente, dos veces por semana, semanalmente o a intervalos mensuales, a discreción del médico. En modalidades preferidas de la presente invención, el tratamiento es periódico, y el período entre las administraciones es
20 aproximadamente dos semanas o más, preferiblemente aproximadamente tres semanas o más, más preferiblemente aproximadamente cuatro semanas o más, o aproximadamente una vez al mes. En otras modalidades preferidas de la invención, el tratamiento se puede dar antes, y/o después de cirugía, y más preferiblemente, se puede administrar o aplicar directamente en el sitio anatómico
25 del tratamiento quirúrgico.

278

Los miembros de unión específico de la presente invención serán usualmente administrados en la forma de una composición farmacéutica, la cual puede comprender al menos un componente además del miembro de unión específico.

- 5 Así las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención, y para uso de acuerdo con la presente invención, puede comprender, además del ingrediente activo, un excipiente, vehículo, amortiguador, estabilizador u otros materiales bien conocidos farmacéuticamente aceptables para aquellos expertos en la técnica. Tales materiales deben ser no tóxicos y no deben interferir con la
- 10 eficacia del ingrediente activo. La naturaleza precisa del vehículo u otro material dependerá de la ruta de administración, que puede ser oral, o mediante inyección, por ejemplo, intravenosa.

- Las composiciones farmacéuticas para la administración oral pueden ser en
- 15 tableta, cápsula, polvo, líquido o forma semi-sólida. Una tableta puede comprender un vehículo sólido tal como gelatina o un adyuvante. Las composiciones farmacéuticas líquidas generalmente comprenden un vehículo líquido tal como agua, petróleo, aceites animales o vegetales, aceite mineral o aceite sintético. La solución salina fisiológica, dextrosa u otra solución de sacárido o glicoles tales
- 20 como etilen glicol, propilen glicol o polietilen glicol se puede incluir.

- Para la inyección intravenosa, o la inyección en el sitio de aflicción, el ingrediente activo estará en la forma de una solución acuosa parenteralmente aceptable que está libre de pirógeno y tenga un pH adecuado, isotonicidad y estabilidad.
- 25 Aquellos de experticio relevante en la técnica son capaces de preparar las soluciones adecuadas utilizando, por ejemplo, vehículos isotónicos tales como Inyección de Cloruro de Sodio, Inyección de Ringer, Inyección de Ringer Lactada.

279

Los preservativos, estabilizadores, amortiguadores, antioxidantes y/u otros aditivos se puede incluir, como se requiera.

Una composición se puede administrar sola o en combinación con otros
5 tratamientos, bien sea simultánea o secuencialmente dependiendo de la condición a ser tratada.

Los miembros de unión específica de la presente invención se pueden formular en formas líquida, semi-sólida o sólida dependiendo de las propiedades
10 fisicoquímicas de la molécula y la ruta de suministro. Las formulaciones pueden incluir, excipientes, o combinaciones de excipientes, por ejemplo: azúcares, amino ácidos y tensoactivos. Las formulaciones líquidas pueden incluir un amplio rango de concentraciones de anticuerpo y pH. Las formulaciones sólidas se pueden producir mediante liofilización, secado por rociado, o secado por tecnología de
15 fluido supercrítica, por ejemplo. Las formulaciones anti-NGF dependerán de la ruta pretendida de suministro: por ejemplo, las formulaciones para suministro pulmonar puede consistir de partículas con propiedades físicas que aseguran la penetración en el pulmón profundo luego de la inhalación; las formulaciones tópicas pueden incluir agentes que modifican la viscosidad, los cuales prolongan el tiempo en que
20 la droga está residente en el sitio de acción. En ciertas modalidades, el miembro de unión específico se puede preparar con un vehículo que protegerá el miembro de unión específico contra liberación rápida, tal como una formulación de liberación controlada, incluyendo implantes, parches transdérmicos, y sistemas de suministro microencapsulados. Los polímeros biodegradables, biocompatibles se
25 pueden utilizar, tales como etileno vinil acetato, polianhídridos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres, y ácido poliláctico. Muchos métodos para la preparación

de tales formulaciones son conocidos por aquellos expertos en la técnica. Ver, por ejemplo, Robinson, 1978.

La presente invención suministra un método que comprende hacer o permitir la
5 unión de un miembro de unión específico como se suministró aquí al NGF. Como
se anotó, tal unión puede tener lugar *in vivo*, por ejemplo, luego de la
administración de un miembro de unión específico, o un ácido nucleico que
codifica un miembro de unión específico, o éste puede tener un lugar *in vitro*, por
ejemplo en ELISA, Western blotting, inmunocitoquímica, inmuno-precipitación,
10 cromatografía de afinidad, o ensayos basados en célula tales como el ensayo TF-
1.

La cantidad de unión del miembro de unión específico al NGF se puede
determinar. La cuantificación puede estar relacionada con la cantidad del antígeno
15 en una muestra de ensayo, que puede ser de interés diagnóstico.

Un kit que comprende un miembro de unión específico o una molécula de
anticuerpo de acuerdo con cualquier aspecto o modalidad de la presente invención
también se suministra como un aspecto de la presente invención. En un kit de la
20 invención, el miembro de unión específico o la molécula de anticuerpo, se puede
marcar para permitir su reactividad en una muestra a ser determinada, por
ejemplo, como se escribe adicionalmente adelante. Los componentes de un kit
son generalmente estériles en frascos sellados u otros recipientes. Los kits se
pueden emplear en análisis de diagnóstico u otros métodos para los cuales las
25 moléculas de anticuerpo son útiles. Un kit puede contener instrucciones para uso
de los componentes en un método, por ejemplo, un método de acuerdo con la

presente invención. Los materiales auxiliares para ayudar en o posibilitar el desarrollo de tal método se pueden incluir en un kit de la invención.

Las reactividades de los anticuerpos en una muestra se pueden determinar
5 mediante cualquiera de los medios apropiados. El radioinmunoensayo (RIA) es una posibilidad. El antígeno marcado radioactivo se mezcla con un antígeno no marcado (la muestra de ensayo) y se le permite unirse al anticuerpo. El antígeno unido es separado físicamente de un antígeno no unido y la cantidad de antígeno radioactivo unido al anticuerpo determinado. Entre más antígeno exista en la
10 muestra de ensayo menos antígeno radioactivo se unirá al anticuerpo. Un ensayo de unión competitivo también se puede utilizar con antígeno no radioactivo, utilizando antígeno o un análogo ligado a una molécula reportera. La molécula reportera puede ser un fluorocromo, fósforo o tinte láser con características de absorción o emisión espectralmente aisladas. Los fluorocromos adecuados
15 incluyen fluorescina, rodamina, ficoeritrina y Rojo Texas. Los tintes cromogénicos adecuados incluyen diaminobenzidina.

Otros reporteros incluyen partículas coloidales macromoleculares o material particulado tal como glóbulos de látex que son coloreados, agentes magnéticos o
20 paramagnéticos, y biológicamente o químicamente activos que pueden causar directa o indirectamente señales detectables para ser visualmente observadas, electrónicamente detectadas o registradas de alguna otra forma. Estas moléculas pueden ser enzimas, que catalizan las reacciones que desarrollan, o cambian colores o causan cambios en las propiedades eléctricas, por ejemplo. Ellos
25 pueden ser molecularmente excitables, de tal forma que las transiciones electrónicas entre los estados de energía den como resultado características de absorciones espectrales o emisiones. Ellos pueden incluir entidades químicas

282

utilizadas en conjunto con biosensores. La biotina/avidina o biotina/estreptavidina y los sistemas de detección de fosfatasa alcalina se pueden emplear.

Las señales generadas mediante conjugados individuales de anticuerpo-reportero
5 se pueden utilizar para derivar datos absolutos o relativos cuantificables de la unión de anticuerpo relevante en las muestras (normal y de ensayo).

La presente invención también suministra el uso de un miembro de unión específico como el anterior para medir los niveles de antígeno en un ensayo de
10 competición, es decir un método de medición del nivel del antígeno en una muestra al emplear un miembro de unión específico como se suministró por medio de la presente invención en un ensayo de competición. Esto puede ser cuando no se requiera la separación de la unión física de un antígeno no unido. Enlazar una molécula reportera a un miembro de unión específico de tal forma que ocurra un
15 cambio físico u óptico en la unión es una posibilidad. La molécula reportera puede generar directa o indirectamente señales detectables y preferiblemente medibles. El enlace de las moléculas reporteras puede ser directa o indirectamente, covalentemente, por ejemplo, por vía de una unión péptido o no covalentemente. La vía de enlace de la unión del péptido puede ser como un resultado de la
20 expresión recombinante de una fusión de gen que codifica el anticuerpo y la molécula reportera.

La presente invención también suministra niveles de medición de antígeno directamente, al emplear un miembro de unión específico de acuerdo con la
25 invención por ejemplo en un sistema biosensor.

El modo para determinar la unión no es una característica de la presente invención y aquellos expertos en la técnica son capaces de escoger un modo adecuado de acuerdo con su preferencia y conocimiento general.

5 Como se anota, en varios aspectos y modalidades, la presente invención se extiende a un miembro de unión específico que compite por unirse al NGF con cualquier miembro de unión específico definido aquí, por ejemplo, 1252A5 IgG4. La competición entre los miembros de unión se puede ensayar fácilmente *in vitro*, por ejemplo al etiquetar una molécula reportera específica a un miembro de unión
10 que se puede detectar en la presencia de otro miembro o miembros de unión no marcados, para posibilitar la identificación de los miembros de unión específico que se unen el mismo epítipo o a un epítipo traslapante.

La competición se puede determinar por ejemplo utilizando ELISA en el cual el
15 NGF se inmoviliza a una placa y a un primer miembro de unión marcado junto con uno o más de los otros miembros de unión no marcados se agregan a la placa. La presencia de un miembro de unión no marcado que compite con el miembro de unión marcado se observa mediante una disminución en la señal emitida por el miembro de unión marcado.

20

En el ensayo para la competición de un fragmento de péptido del antígeno se puede emplear, especialmente un péptido que incluye o consiste esencialmente de un epítipo de interés. Un péptido que tiene la secuencia de epítipo más uno o más amino ácidos en cualquier extremo se puede utilizar. Los miembros de unión
25 específica de acuerdo con la presente invención pueden ser tales que su unión por el antígeno sea inhibida por un péptido con o que incluye la secuencia dada. Para

ensayar éste, un péptido con cualquier secuencia más uno o más amino ácidos se puede utilizar.

Los miembros de unión específica que se unen a un péptido específico se pueden
5 aislar por ejemplo de una librería de despliegue de fago mediante paneo con los péptidos.

La presente invención suministra además un ácido nucleico aislado que codifica un miembro de unión específico de la presente invención. El ácido nucleico puede
10 incluir ADN y/o ARN. En un aspecto preferido, la presente invención suministra un ácido nucleico que codifica para un CDR o un conjunto de CDR o un dominio VH o un dominio VL o un sitio de unión de antígeno de anticuerpo o una molécula de anticuerpo, por ejemplo, scFv o IgG4, de la invención como se definió anteriormente.

15

La presente invención también suministra construcciones en la forma de plásmidos, vectores, cassettes de transcripción o expresión que comprenden al menos un polinucleótido como anteriormente.

20 La presente invención también suministra una célula huésped recombinante que comprende una o más construcciones como anteriormente. Un ácido nucleico que codifica cualquier CDR o conjunto de CDR o dominio VH o dominio VL o sitio de unión de antígeno de anticuerpo o molécula de anticuerpo, por ejemplo scFv o IgG4 como se suministra, en si mismo forman un aspecto de la presente
25 invención, como el método de producción del producto codificado, cuyo método comprende la expresión del ácido nucleico codificante para éste. La expresión puede ser convenientemente lograda al cultivar bajo las condiciones apropiadas

células huéspedes recombinantes que contienen el ácido nucleico. Luego de la producción mediante la expresión de un dominio VH o VL, o el miembro de unión específico se puede aislar y/o purificar utilizando cualquier técnica adecuada, entonces utilizada según sea apropiado.

5

Los miembros de unión específica, los dominios VH y/o VL, y las moléculas de ácido nucleico codificantes y los vectores de acuerdo con la presente invención se pueden suministrar aislados y/o purificados, por ejemplo de su ambiente natural, en forma sustancialmente pura u homogénea, o, en el caso del ácido nucleico, libre o sustancialmente libre de ácido nucleico o genes de origen diferente de la secuencia que codifica un polipéptido con la función requerida. El ácido nucleico de acuerdo con la presente invención puede comprender ADN o ARN y puede ser completa o parcialmente sintético. La referencia a una secuencia de nucleótido como se establece aquí comprende una molécula de ADN con una secuencia especificada, y comprende una molécula de ARN con la secuencia especificada en la cual U se sustituye por T, a menos que el contexto requiera otra cosa.

10

15

Los sistemas para clonación y expresión de un polipéptido en una variedad de diferentes células huéspedes son bien conocidos. Las células huéspedes adecuadas incluyen bacterias, células de mamífero, células de plantas, levaduras y sistemas de baculovirus y plantas y animales transgénicos. La expresión de los anticuerpos y los fragmentos de anticuerpo en células procarióticas está bien establecida en la técnica. Para una revisión, ver por ejemplo Plückthun (1991). Un huésped bacterial común preferido es la *E. coli*.

20

25

La expresión en células eucarióticas en cultivo también está disponible para aquellos expertos en la técnica como una opción para la producción de un

28b

miembro de unión específico por ejemplo Chadd & Chamow (2001), Andersen & Krummen (2002), Larrick & Thomas (2001). Las líneas celulares de mamífero disponibles en la técnica para la expresión de un polipéptido heterólogo incluyen células de ovario de hámster chino (CHO), células HeLa, células de riñón de hámster nene, células de melanoma de ratón NS0, células de mieloma de rata YB2/0, células de riñón embrionario humano, células de retina embrionaria humana y muchas otras.

Los vectores adecuados se pueden escoger o construir, conteniendo secuencias regulatorias adecuadas, que incluyen secuencias promotoras, secuencias terminadoras, secuencias de poliadenilación, secuencias mejoradoras, genes marcadores u otras secuencias según sea apropiado. Los vectores pueden ser plásmidos, por ejemplo, fagémidos, o virales por ejemplo, fago, según sea apropiado. Para detalles adicionales ver, por ejemplo, Sambrook & Russell (2001).

Muchas técnicas conocidas y protocolos para la manipulación del ácido nucleico, por ejemplo en la preparación de construcciones de ácido nucleico, mutagénesis, secuenciamiento, introducción de ADN en células y expresión de gen, y análisis de proteínas, se describen en detalle en Ausubel et al., 1988 y Ausubel et al., 1999.

Así, un aspecto adicional de la presente invención suministra una célula huésped que contiene ácido nucleico como se describe aquí. Tal célula huésped puede ser *in vitro* y puede ser en cultivo. Tal célula huésped puede ser *in vivo*. La presencia *in vivo* de la célula huésped puede permitir la expresión intracelular de los miembros de unión específico de la presente invención como "intracuerpos" o anticuerpos intracelulares. Los intracuerpos se pueden utilizar para terapia génica.

Un aspecto aún adicional suministra un método que comprende introducir tal ácido nucleico en una célula huésped. La introducción puede emplear cualquier técnica disponible. Para células eucarióticas, las técnicas adecuadas pueden incluir transfección de fosfato de calcio, DEAE-Dextrano, electroporación, transfección
5 mediada por liposoma y transducción que utiliza retrovirus u otros virus, por ejemplo, vaccinia o, para células de insecto, baculovirus. Introducir el ácido nucleico en la célula huésped, en particular una célula eucariótica puede utilizar un sistema basado en virus o plásmido. El sistema de plásmido se puede mantener episomalmente o se puede incorporar en la célula huésped o en un cromosoma
10 artificial. La incorporación puede ser mediante integración aleatoria o de blanco de una o más copias en los locus simples o múltiples. Para las células bacterianas, las técnicas adecuadas pueden incluir transformación de cloruro de calcio, electroporación y transfección utilizando bacteriófago.

15 La introducción puede ser seguida al originar o permitir la expresión del ácido nucleico, por ejemplo, al cultivar células huéspedes bajo condiciones para la expresión del gen.

En una modalidad, el ácido nucleico de la invención se integra en el genoma (por
20 ejemplo, cromosoma) de la célula huésped. La Integración se puede promover mediante la inclusión de las secuencias que promueven la recombinación con el genoma, de acuerdo con las técnicas estándar.

La presente invención también suministra un método que comprende utilizar una
25 construcción como se estableció anteriormente en un sistema de expresión con el fin de expresar un miembro de unión específico o un polipéptido como anteriormente.

Los aspectos y las modalidades de la presente invención serán ahora ilustrados, por vía de ejemplo, con referencia a la siguiente experimentación y los dibujos que la acompañan, en los cuales:

- 5 La Figura 1 muestra curvas de concentración-inhibición para la neutralización de anticuerpo de NGF humano (Figura 1A) y rata (Figura 1B) en el ensayo de movilización de calcio del receptor TrkA humano. Los anticuerpos IgG4 NGF humanos se compararon con los anticuerpos NGF comerciales G1131, Mab5260Z, y MAB256 para la inhibición de la movilización de calcio intracelular
- 10 evocada por NGF de 1nM. Los puntos de datos indican resultados de un experimento simple y son la media $\pm$ la desviación estándar de las determinaciones por triplicado para cada concentración de anticuerpo.

- La Figura 2 muestra la inhibición de la movilización de calcio intracelular en las
- 15 células HEK-293 que expresan combinadamente el receptor TrkA humano. Los anticuerpos IgG4 humanos optimizados con potencia se evaluaron para la inhibición de las respuestas evocadas del NGF humano 1nM (Figura 2A), rata (Figura 2B) y ratón (Figura 2C). Los puntos de datos indican los resultados de un experimento simple y son la media $\pm$ la desviación estándar de las
- 20 determinaciones por triplicado para cada concentración de anticuerpo.

- La Figura 3 muestra el efecto inhibitorio de los anticuerpos IgG4 NGF humanos en el ensayo de supervivencia de célula PC12. La supervivencia de la célula se mantuvo por medio de la presencia de NGF humano 1nM (Figura 3A) o NGF de rata (Figura 3B). Los datos indican la media $\pm$ la desviación estándar para las
- 25 determinaciones por triplicado de un experimento simple.

289

La Figura 4 muestra la inhibición de la proliferación de la célula TF-1 mediada por NGF mediante línea germinal y anticuerpos IgG4 NGF humano de línea no germinal, y el anticuerpo NGF de referencia, MAB256. Las células se estimularon con NGF humano 200pM (Figura 4A), NGF de rata (Figura 4B), o NGF de ratón (Figura 4C). Los datos representan la media $\pm$ sem de las determinaciones por triplicado de un experimento simple.

La Figura 5 muestra la falta de reactividad cruzada del anticuerpo IgG4 NGF humano 1252A5 con las neurotrofinas BDNF, NT-3 y NT-4. La neurotrofina de 100ng se adsorbió por pozo. Cada punto de dato representa la media $\pm$ la desviación estándar de las determinaciones por triplicado de un experimento simple.

La Figura 6 muestra las curvas de unión de saturación para la unión ^{125}I -NGF de humano a los anticuerpos IgG4 NGF humano 1252A5 (Figura 6A) y G1152H5 (Figura 6B). Los valores K_d calculados son 0.35nM y 0.37nM, respectivamente, y son el resultado de un experimento simple.

La Figura 7 muestra las curvas de unión de saturación para la unión ^{125}I -NGF de rata para los anticuerpos IgG4 NGF humanos 1252A5 (Figura 7A) y G1152H5 (Figura 7B). Los valores K_d calculados son 0.44nM y 0.50nM, respectivamente, y son el resultado de un experimento simple.

La Figura 8 muestra la inhibición dependiente de concentración de humano (Figura 8A) o rata (Figura 8B) la unión ^{125}I -NGF a la proteína de fusión del receptor TrkA, mediante los anticuerpos IgG4 o de referencia humanos. La concentración del NGF radiomarcado en cada pozo de ensayo fue de aproximadamente 150pM.

Los datos indican el resultado de un experimento simple. Ver también las Tablas 6 y 7.

La Figura 9 muestra la inhibición dependiente de concentración de la unión ^{125}I -NGF humano (Figura 9A) o de rata (Figura 9B) a la proteína de fusión del receptor p75, mediante los anticuerpos humano IgG4 o de referencia. La concentración del NGF radiomarcado en cada pozo de ensayo fue de aproximadamente 150pM. Los datos indican el resultado de un experimento simple. Ver también las Tablas 8 y 9.

La Figura 10 muestra la inhibición relacionada con dosis de hiperalgesia térmica inducida por carragenina en el ratón, 48h después de la administración sistémica del IgG4 anti-NGF humano, 1252A5.

EJEMPLO 1

15 Aislamiento del anti-NGF scFv

Repertorio del anticuerpo scFv

Tres librerías de anticuerpo humano Fv (scFv) de cadena simple larga clonadas en un vector fagémido, se utilizaron para selecciones. Las librerías se derivaron de (A) linfocitos de vaso (Hutchings, 2001), (B) una combinación de linfocitos de sangre periférica, células tonsil B y células B de médula ósea (Vaughan et al., 1996) y (C) las cadenas ligeras y las regiones CDR3 VH de A combinadas con la estructura de la cadena pesada de línea germinal DP47.

Selección de scFv

El procedimiento de selección de fago se utilizó esencialmente como se describe en Hutchings, supra. ScFv que los NGF reconocidos se aislaron de las librerías de despliegue de fago en una serie de ciclos de selección sobre NGF de humano y de rata. En resumen, el antígeno no modificado fue recubierto a tubos Nunc Maxisorb. Los fagos fueron incubados sobre el antígeno en un volumen total de 500µl durante 1h antes de lavado para remover el fago no unido. Los fagos unidos fueron entonces rescatados como se describe en Vaughan et al., supra y el proceso de selección repetido. Para ayudar al aislamiento de las rondas alternativas scFv de reacción cruzada humano/roedor de la selección se desarrollaron sobre isoformas de especies respectivas de NGF. Un máximo de cuatro rondas de selección se desarrolló con una librería cualquiera que utiliza esta estrategia de selección de isoforma alternativa. Cualquier humano o β -NGF de rata se utilizó como el antígeno inicial de las primeras selecciones de ronda.

Las salidas de las rondas 2-4 fueron priorizadas para selección bioquímica con base en el porcentaje de los clones específicos NGF aislados y la diversidad de secuencia de estos clones. El porcentaje de clones específicos NGF se determinó en cada caso mediante el fago ELISA. La diversidad de secuencia se determinó mediante secuenciación de ADN.

Protocolo ELISA de fago

Los cultivos de la bacteria transducida con fago se prepararon en un medio 2xTY de 1ml que contiene 100µg/ml de ampicilina y 50µg/ml de canamicina con agitación a 30°C durante 16h. El sobrenadante de fago se preparó mediante

292

centrifugación del cultivo (10 min a 3000rpm) y bloqueando con 3% p/v de leche en polvo en PBS durante 1h. El fago bloqueado fue entonces agregado a las placas previamente recubiertas con antígeno (1µg/ml) o antígeno irrelevante. Las placas fueron lavadas entre cada etapa con tres enjuagues en PBS-Tween 20 (0.1% v/v) seguido por tres enjuagues en PBS. Los fagos unidos fue detectados mediante incubación con peroxidasa de cola de caballo (HRP)/conjugado anti-M13 (Amersham UK) diluido 1:5000 en 3% de leche en polvo p/v PBS durante 1h, y desarrollado mediante incubación con sustrato de tetrametilbenzidina (TMB) (Sigma). La reacción colorimétrica se detuvo después de un período apropiado al agregar ácido sulfúrico 0.5M. Las lecturas de absorbancia fueron tomadas a 450nm. Los clones que se unieron específicamente al antígeno fueron identificados por tener una señal sobre el antígeno mayor que o igual a 5x que sobre el antígeno irrelevante.

15 **Secuenciación de ADN**

El molde de ADN de hebra doble para secuenciación se obtuvo mediante PCR de scFv utilizando los iniciadores FDTETSEQ24 (TTTGTCGTCTTTCCAGACGTTAGT – SEQ ID NO: 534) y PUC inverso (AGCGGATAACAATTTACACACAGG – SEQ ID NO: 535). El exceso del iniciador y los dNTP del PCR primario se removieron utilizando placas PCR de 96 pozos Macherey-Nagel Nucleofast (Millipore) de acuerdo a las recomendaciones del fabricante. Los genes VH se secuenciaron con el iniciador Lseq (GATTACGCCAAGCTTTGGAGC SEQ ID NO: 536). Los genes VL se secuenciaron con el iniciador MYC Seq 10 (CTCTTCTGAGATGAGTTTTTG SEQ ID NO: 537). Cada mezcla de reacción contenía 20-40ng de ADN, 3 – 20pmol de iniciador y 4µl Big Dye Terminator V3.0 (Applied Biosystems, UK) en un volumen de 20µl. Las reacciones de secuenciación consistieron de 25 ciclos de

203

96°C 10s; 50°C, 5s; 60°C, 4min. Las muestras fueron ensayadas y analizadas sobre un Analizador de ADN Applied Biosystems 3700. Las áreas de ambigüedad se analizaron manualmente utilizando un software Continuity desarrollado en casa (Cambridge Antibody Technology, UK) y el software de manipulación de secuencia de ADN SeqEd (Applied Biosystems, UK).

Selección bioquímica para NGF que neutraliza scFv

La producción del proceso de selección de fago se selecciona adicionalmente para identificar clones que inhiben la unión NGF a una proteína de fusión de dominio extracelular del receptor TrkA.

Las muestras crudas de scFv se preparan a partir de lisatos periplásmicos de bacteria TG-1 *E. coli* transfectadas con fagos seleccionados para evaluación en el ensayo de unión. Placas de 96 pozos Nunc Maxisorbse se cubren durante la noche con proteína de fusión de dominio extracelular del receptor TrkA humano (R&D Systems; concentración de recubrimiento; ensayo NGF humano, 0.25nM; ensayo NGF de rata, 1 nM). Las placas de ensayo se lavan con PBS/Tween 20, se bloquea durante 2h utilizando 1% de albúmina de suero bovino (BSA) en PBS, y se lavan nuevamente. Muestras scFv se preincuban durante 30 min con β -NGF recombinante de humano o rata (R&D Systems) en 1% de BSA. Se transfieren las muestras en un volumen de 100 μ l a las placas de ensayo y se incuban durante 60 min a temperatura ambiente. Las placas se lavan y el NGF restante se une a las placas marcadas utilizando 0.3 μ g/ml de biotina NGF anti-humana (Peprotech) o biotina NGF anti-rata (R&D Systems) que se diluye en 1% de BSA, seguido por incubación durante 60 min a temperatura ambiente. La biotina marcada anti-NGF se detecta utilizando el sistema de detección fluorescente resuelto en tiempo

DELFA (Wallac). En resumen, las placas se lavan y se agrega 100 µl de estreptavidina Eu³⁺ a cada pozo, se diluye 1/1000 en amortiguador de ensayo DELFIA. Las placas se incuban durante 60 min adicionales a temperatura ambiente y se lava con amortiguador de lavado DELFIA, seguido por adición de
5 100 µl de solución de mejoramiento DELFIA a cada pozo. Las placas se leen utilizando un lector de placa fluorimétrico Wallac Victor (excitación de longitud de onda 314 nm; emisión de longitud de onda 615nm).

Los clones que inhiben ambas uniones NGF por más del 70% como las
10 preparaciones scFv de lisato periplásmico se reevalúan como scFv purificado en el ensayo de unión. Las preparaciones de scFv purificado se preparan como se describe en el Ejemplo 3 de la WO01/66754. Las concentraciones de proteína de las preparaciones de scFv purificado se determinan utilizando el método BCA (Pierce). El reensayo resalta los siguientes anticuerpos scFV con neutralizadores
15 potentes de unión NGF de rata y humano a la proteína de la proteína de fusión de dominio extracelular del receptor TrkA humano:

1064F8 (VH SEQ ID NO: 2; VL SEQ ID NO: 7),
1022E3 (VH SEQ ID NO: 12; VL SEQ ID NO: 17),
20 1083H4 (VH SEQ ID NO: 22; VL SEQ ID NO: 27),
1021E5 (VH SEQ ID NO: 32; VL SEQ ID NO: 37),
1033G9 (VH SEQ ID NO: 42; VL SEQ ID NO: 47),
1016A8 (VH SEQ ID NO: 52; VL SEQ ID NO: 57),
1028F8 (VH SEQ ID NO: 62; VL SEQ ID NO: 67),
25 1033B2 (VH SEQ ID NO: 72; VL SEQ ID NO: 77),
1024C4 (VH SEQ ID NO: 82; VL SEQ ID NO: 87), y
1057F11 (VH SEQ ID NO: 92; VL SEQ ID NO: 97).

295

EJEMPLO 2

Expresión de anticuerpos IgG4 humanos y evaluación funcional in vitro de la
5 *potencia que neutraliza NGF*

El scFv que neutraliza NGF 1064F8, 1022E3, 1083H4, 1021E5, 1033G9, 1016A8, 1028F8, 1033B2, 1024C4, y 1057F11 se reformatean como anticuerpos IgG4 humanos y se ensayan para potencia que neutraliza NGF en un sistema de
10 ensayo celular completo.

Conversión IgG

Se construyen vectores para los clones scFv de mayor potencia para permitir la
15 reexpresión como anticuerpo IgG4 humano completo, esencialmente como se describe por Persic *et al.* (1997). Células EBNA-293 mantenidas en medio condicionado se co-transfectan con dominios de cadena liviana y pesada expresados en construcción. Los anticuerpos completos se purifican a partir del medio utilizando cromatografía de afinidad de proteína A (Amersham Pharmacia).
20 Las preparaciones de anticuerpo purificadas se esterilizan filtrando y almacenando a 4° C en solución salina amortiguada con fosfato (PBS) antes de la evaluación de potencia in vitro. La concentración de proteína se determina espectrofotométricamente de acuerdo con Mach *et al.* (1992).

25 *Ensayo de movilización de calcio intracelular*

La potencia y eficacia de IgG anti-humanos para neutralizar NGF se determinan en un ensayo de movilización de calcio fluorescente basado en célula. Los anticuerpos de potencia humana se comparan con NGF anti-humano de ratón (MAB256; R&D Systems), NGF anti-ratón de rata (G1131; Promega), y NGF anti-ratón de ratón (MAB5260Z; Chemicon). IgG anti-NGF se coincuban con NGF- β humano recombinante (Calbiochem, 480275) o NGF- β de rata recombinante (R&D Systems, 556-NG-100). El complejo se agrega luego a células HEK293 que expresan receptores TrkA recombinantes cargado con el tinte sensible al calcio, Fluo-4, y luego se monitorea fluorescencia dependiente de Ca^{2+} .

10

Células HEK (pico-S, Edge Biosystems) transfectadas con TrkA humano recombinante (obtenido de M. Chao, Skirball Institute, NY) se cultivan en Medio Eagle Modificado de Dulbecco (MEM, Cellgro, MT10-017-CV) se complementa con 10% de suero bovino fetal (Hyclone, SH30071.03), 1.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de puromicina (Edge Biosystems, 80018) y 1% de penicilina-estreptomicina. Células confluentes se cosechan al desalojar las células con solución salina amortiguadora de fosfato Dulbecco (DPBS), y luego se carga con amortiguador de carga que contiene 6 μM de Fluo-4 (Molecular Probes) a 37° C durante 1.5h en la presencia de un inhibidor de transporte de anión (2.5 mM de probenecid en 1% FBS/MEM). Después se lavan las células una vez con amortiguador de ensayo (2.5 mM de probenecid en 0.1% de BSA Hank's/HEPES), las células se colocan sobre placas de 96 pozo de fondo claro cubierto con poli-D-lisina (Costar #3904) a aproximadamente 60,000 células/pozo en 120 μl . Las células se incuban en la oscuridad durante 30 min a temperatura ambiente, y las placas se centrifugan luego a 1,200 rpm (290 x g) durante 5 min. Antes de ensayo, las placas se precalientan a 35° C durante 20 min. Los IgG de prueba se ensayan en 7 concentraciones en pozos triplicados. Treinta y cinco microlitros de 10X de IgG anti-NGF y cantidades iguales de 10 nM

25

297

de NGF 2.55 de humano- rata- o ratón se preincuban a temperatura ambiente durante aproximadamente 1h. Las placas que contienen los precomplejos IgG y las placas que contienen 100 µl/pozo de amortiguador de ensayo se precalientan a 35° C durante 20 min antes de ensayar en el Lector de Placa de Imagen

5 Fluorométrica (FLIPR; Molecular Devices). Luego la adición de 80 µl/pozo de amortiguador de ensayo a la placa de célula y la incubación durante 5 min a 35° C, se agrega 50µl/pozo de complejo IgG/NGF anti-humano diluido a la placa celular en el FLIPR con monitoreo continuo de la fluorescencia dependiente de Ca^{2+} . La fluorescencia que induce NGF se calcula como la diferencia entre la intensidad de

10 fluorescencia de línea de base antes de la adición de NGF y la mayor intensidad de fluorescencia lograda en 2 minutos luego de adición de NGF. El promedio de los valores de fluorescencia triplicados en la ausencia de anticuerpo se define como 100% de movilización de calcio. En la presencia de anticuerpo, el promedio $\pm$ DE de valores de fluorescencia que inducen NGF triplicado se calculan como un

15 porcentaje de la movilización de calcio de control. El porcentaje de los valores de movilización de calcio de control se trazan como la función log de la concentración IgG. Los valores IC_{50} se calculan al ajustar la función de respuesta de dosis sigmoideal (pendiente variable) utilizando Prism (GraphPad).

20 Todos los anticuerpos ensayados exhiben inhibición relacionada con concentración de movilización de calcio intracelular que evoca NGF humano. El orden de rango de potencia para neutralización de NGF humano es 1064F8 > 1022E3 > 1083H4 $\geq$ 1033G9 $\geq$ 1016A8 $\geq$ 1028F8 $\geq$ 1021E5 $\geq$ 1033B2 >> 1024C4 >> 1057F11 (Tabla 1). Cinco anticuerpos se evalúan adicionalmente durante

25 neutralización funcional de NGF de rata, y estos son aproximadamente de igual potencia contra ambas especies de isoformas (Figuras 1A y 1B; la Tabla 1).

EJEMPLO 3

*Aislamiento de anticuerpos NGF IgG4 optimizados*5 *Ribosoma que exhibe optimización de potencia scFv*

Librerías de exhibición de ribosomas grandes se crean y seleccionan para scFv que específicamente reconocen NGF humano recombinante (R&D Systems), esencialmente como se describe en Hanes *et al.* (2000). Inicialmente, los clones 1064F8, 1022E3, 1083H4, 1021E5, 1033G9, 1016A8, 1028F8, 1033B2, y 1024C4

10 se convierten en formato que exhibe ribosoma, en donde las plantillas se utilizan posteriormente para creación de librería. El clon 1057F11 no se escoge para optimización de potencia, y por lo tanto una plantilla que exhibe ribosoma no se elabora para este anticuerpo. En el nivel ADN, se agrega un promotor T7 en el extremo 5 para transcripción eficiente de mRNA. En el nivel mRNA, el contenido

15 construye un sitio de unión de ribosoma procariótico (secuencia Shine-Dalgarno). En el extremo 3' de la cadena sencilla, el codón de parada se remueve y una porción de laminilla se agrega para actuar como un espaciador (Hanes *et al.*, *supra*).

20 Las librerías que exhiben ribosoma derivadas a partir de 1064F8, 1022E3, 1083H4, 1021E5, 1033G9, 1016A8, 1028F8, 1033B2, y 1024C4 se crean por mutagénesis del HCDR3 scFv. Las reacciones PCR se desarrollan con polimerasa Tag de lectura de no prueba. Las selecciones con base en afinidad por lo tanto se desarrollan, luego de incubación con la librería, el NGF humano biotinilado se

25 acopla a perlas paramagnéticas cubiertas con estreptavidina (Dynal M280). Complejos de unión terciario (scFv-ribosoma-ARN) se recuperan por separación magnética mientras se quitan los complejos sueltos. El mRNA que codifica en

enlace scFv entonces se rescatan por RT-PCR como se describe en Hanes *et al.*, (*supra*) y el proceso de selección se repite con concentraciones reducidas (100 nM - 10 pM durante cinco series) de NGF humano biotinilado presente durante la selección.

5

Se utiliza también PCR propenso a error para incremento adicional del tamaño de la librería. Se emplea un índice de error de 7.2 mutaciones por 1, 000 (Diversify™, Clontech) durante el régimen de selección. Las reacciones de PCR propenso a error se desarrollan antes de comenzar las selecciones en series de tres y cuatro
10 utilizando concentraciones de NGF humano biotinilado de 1 nM y 0.1 nM, respectivamente.

Una proporción representativa de scFv de la salida de las series de selección tres, cuatro y cinco se ligan en un vector pCantab β (Vaughan *et al.*, 1996) y se clonan
15 en la cepa TG1 de *E. coli*. Una muestra de este scFv es ADN secuenciado como se describe en el Ejemplo 1 para confirmar una variedad de secuencia de la salida antes de selección *in vitro* para actividad neutralizante NGF. Se seleccionan los clones como scFv no purificado en el ensayo de unión de proteína de fusión de dominio extracelular del receptor NGF/TrkA, como se describe en el Ejemplo 1. La
20 concentración de las preparaciones de scFv de lisato periplásmico en los ensayos se reduce a 0.5% - 5% del volumen de ensayo final, y los clones NGF de unión de rata y humano >95% se aíslan para estudio adicional. En esta forma un panel neutralizador NGF de reacción cruzada, de potencia optimizada, se aísla. Sorprendentemente, los neutralizadores NGF más potentes se derivan a partir de
25 los clones parientes 1021E5 y 1083H4, que no son lo más potentes de los anticuerpos parientes. Los clones optimizados se secuencian y reensayan como

scFv purificado para confirmar potencia antes de la reformatación a IgG4 humano como se describe en el Ejemplo 2.

Los anticuerpos que se derivan a partir del clon pariente 1021E5 (VH SEQ ID NO: 32; VL SEQ ID NO: 37) y se convierten al formato IgG4 humano son 1126F1 (VH SEQ ID NO: 102; VL SEQ ID NO: 107), 1126G5 (VH SEQ ID NO: 112; VL SEQ ID NO: 117), 1126H5 (VH SEQ ID NO: 122; VL SEQ ID NO: 127), 1127D9 (VH SEQ ID NO: 132; VL SEQ ID NO: 137), 1127F9 (VH SEQ ID NO: 142; VL SEQ ID NO: 147), 1131D7 (VH SEQ ID NO: 152; VL SEQ ID NO: 157), 1131H2 (VH SEQ ID NO: 162; VL SEQ ID NO: 167), 1132A9 (VH SEQ ID NO: 172; VL SEQ ID NO: 177), 1132H9 (VH SEQ ID NO: 182; VL SEQ ID NO: 187), 1133C11 (VH SEQ ID NO: 192; VL SEQ ID NO: 197), 1134D9 (VH SEQ ID NO: 202; VL SEQ ID NO: 207), 1145D1 (VH SEQ ID NO: 212; VL SEQ ID NO: 217), 1146D7 (VH SEQ ID NO: 222; VL SEQ ID NO: 227), 1147D2 (VH SEQ ID NO: 232; VL SEQ ID NO: 237), 1147G9 (VH SEQ ID NO: 242; VL SEQ ID NO: 247), 1150F1 (VH SEQ ID NO: 252; VL SEQ ID NO: 257), 1152H5 (VH SEQ ID NO: 262; VL SEQ ID NO: 267), 1155H1 (VH SEQ ID NO: 272; VL SEQ ID NO: 277), 1158A1 (VH SEQ ID NO: 282; VL SEQ ID NO: 287), 1160E3 (VH SEQ ID NO: 292; VL SEQ ID NO: 297), 1165D4 (VH SEQ ID NO: 302; VL SEQ ID NO: 307), 1175H8 (VH SEQ ID NO: 312; VL SEQ ID NO: 317), 1211G10 (VH SEQ ID NO: 322; VL SEQ ID NO: 327), 1214A1 (VH SEQ ID NO: 332; VL SEQ ID NO: 337), 1214D10 (VH SEQ ID NO: 342; VL SEQ ID NO: 347), 1218H5 (VH SEQ ID NO: 352; VL SEQ ID NO: 357), y 1230H7 (VH SEQ ID NO: 362; VL SEQ ID NO: 367).

Los anticuerpos que se derivan a partir del clon pariente 1083H4 (VH SEQ ID NO: 22; VL SEQ ID NO: 27) y se convierten en formato IgG4 humano son 1227H8 (VH

SEQ ID NO: 372; VL SEQ ID NO: 377) y 1230D8 (VH SEQ ID NO: 382; VL SEQ ID NO: 387).

5 *Regiones de estructura de línea germinal de 1133C11 para derivar 1252A5 y otras variantes 1021E5*

El examen de la información de secuencia CDR VL y VH para clones optimizados a partir de 1021E5 destacados de una proporción grande de estos anticuerpos que contienen la secuencia de aminoácido LNPSLTA (SEQ ID NO: 531) en VH CDR3
10 (es decir aminoácidos 100A a 100G de acuerdo con el sistema de numeración Kabat). Estos clones se muestran en la Tabla 2a, se destaca como ellos varían en secuencia de aminoácido en las regiones CDR VL y VH, junto con un estimado de su potencia que neutraliza NGF cuando se ensaya como scFv purificado. De estos clones, 1133C11 difiere en las regiones CDR de 1021E5 solo por 7 aminoácidos
15 consecutivos 100A a 100G según se describe. Por lo tanto, 1133C11 se escoge para lineamiento germinal, primero para confirmar que la potencia se retiene con la estructura modificada, y segundo para permitir modificaciones de CDR posteriores para ser introducidos, si se desea, con el fin de generar anticuerpos de línea germinal adicionales de interés a partir del mismo linaje. Los derivados de
20 aminoácidos de las secuencias VL y VH de 1133C11 se alinean a las secuencias de línea germinal humana conocidas en la base de datos VBASE (Tomlinson [1997], MRC Centre for Protein Engineering, Cambridge, UK) y se identifica la línea germinal más cercana. La línea germinal más cercana para el VH de 1133C11 se identifica como DP10, un miembro de la familia VH1. El VH 1133C11
25 tiene 5 cambios de aminoácidos de la línea germinal DP10 dentro de las regiones de estructura. La línea germinal más cercana para el VL de 1133C11 se identifica como DPL5, un miembro de la familia VL1. El VL de 1133C11 VL tiene solo 4

302

cambios dentro de las regiones de estructura. Las regiones de estructura de 1133C11 se regresan a la línea germinal mediante mutagénesis dirigida a sitio del scFv para derivar el scFv 1252A5 (VH SEQ ID NO: 392; VL SEQ ID NO: 397). Este se convierte a IgG4 humano como se describe en el Ejemplo 2. El

5 lineamiento germinal de otras variantes de clones derivados de 1021E5 se logra al introducir mutaciones CDR en la línea germinal de la estructura IgG4 1252A5. Este método resulta en la generación de los anticuerpo de línea germinal G1152H5 (VH SEQ ID NO: 402; VL SEQ ID NO: 407), G1165D4 (VH SEQ ID NO: 412; VL SEQ ID NO: 417) y G1230H7 (VH SEQ ID NO: 422; VL SEQ ID NO: 427).

10

EJEMPLO 4

Evaluación de anticuerpos IgG4 humanos optimizados en el ensayo FLIPR de movilización de calcio intracelular

15

Los anticuerpos NGH IgG4 humanos optimizados se evalúan en un ensayo de movilización de calcio intracelular que evoca NGF en células recombinantes que expresan el receptor TrkA humano, como se describe en el Ejemplo 2. Los anticuerpos se ensayan para actividad neutralizante contra NGF de humano, rata

20 y ratón (Figuras 2A, 2B, y 2C; la Tabla 3).

25

La movilización de calcio intracelular evocada por NGF 1 nM se inhibe por todos los anticuerpos humanos optimizados ensayados. Los anticuerpos optimizados exhiben valores IC_{50} subnanomolares, en la mayoría de los casos representa más de un incremento céntuplo de la potencia que neutraliza NGF sobre los IgG parientes (Tabla 3). Las potencias neutralizantes (IC_{50}) os anticuerpos IgG4

303

humanos de línea germinal contra las isoformas NGF humana, de rata y ratón son, respectivamente:

	1252A5 -	0.33nM,	0.29nM,	y	0.26nM;
5	G1152H5 -	0.22nM,	0.27nM,	y	0.18nM;
	G1165D4 -	0.32nM,	0.33nM,	y	0.27nM;
	G1230H7 -	0.31nM,	0.34nM,	y	0.25nM.

Estos resultados destacan la eficiencia y valor de los ribosomas que se exhiben en la técnica para optimización de potencia de anticuerpo. Un enfoque más convencional para optimización de anticuerpo en el pasado ha sido generar librerías que exhiben fago de anticuerpos scFv variantes. Este proceso es de trabajo intensivo y lento más que el método que exhibe ribosoma, que a menudo significa que se utiliza solo un scFv pariente único como el punto de partida para la construcción de la librería. La facilidad relativa de generación de librerías que exhiben ribosoma permite múltiples parientes scFv para ser simultáneamente optimizados y, como se demuestra en el Ejemplo 3, esto puede llevar al aislamiento de anticuerpos potentes derivados a partir de clones parientes que habrían sido de otra manera dejados pasar para optimización.

EJEMPLO 5

Evaluación de anticuerpos IgG4 humanos optimizados en un ensayo de supervivencia de célula PC12

En el ensayo PC12, el NGF mantiene la supervivencia de receptores p75 y TrkA nativos que expresan células PC12 de rata privadas de suero durante dos días. La

supervivencia celular reducida de anticuerpos NGF neutralizantes se mide con AlamarBlue.

Las células PC12 de rata se cultivan en RPMI 1640 (Cellgro, 20 18040181) complementado con 5% de suero bovino fetal (JRH, 12103-78P), 10% de suero de caballo donante inactivado por calor (JRH, 12446-77P), y 1% de penicilina-estreptomicina. Las células se cosechan por trituración, y luego se lavan dos veces con suero libre de RPMI 1640 que contiene 0.01% de BSA (Sigma, A7030). Se colocan las células en colágeno de cola de rata (Biological Technology Institute, BT-274) – se cubren con placas de 96 pozos a 50,000 células/pozo en 120 µl de medio libre de suero con 0.01% de BSA. Las diluciones seriales de 5X IgG NGF anti-humano se elaboran utilizando medio libre de suero y se agrega 40 µl/pozo a la placa celular. Se agrega 40µl/pozo 0.5 nM de β-NGF humano (Calbiochem, 480275) o NGF recombinante de rata (R&D Systems, 556-NG- 30 100) a la placa, y el volumen total se trae arriba a 200 µl/pozo con medio libre de suero. La muerte de células máxima se define por 80 µl/pozo de medio libre de suero en pozos triplicados. 100% de supervivencia se define por 40µl/pozo de medio libre de suero y 40µl/pozo 0.5nM de NGF en pozos triplicados. Las placas se incuban a 37° C en 5% de CO₂ durante 48 h. Para medir la viabilidad celular, se agrega 22 µl/pozo de AlamarBlue y las placas se leen inmediatamente para determinar la estructura de fluorescencia en cada pozo con un lector de placa de fluorescencia (BMG) a 530 nm de excitación de longitud de onda y 590 nm de emisión de longitud de onda. Se sigue una incubación durante 6~7h a 37° C, la placa se relee para determinar la fluorescencia total. La fluorescencia Alamar blue se calcula como la diferencia entre la estructura y las intensidades de fluorescencias totales. En la presencia de anticuerpo, el promedio ± DE de valores de fluorescencia triplicados se calcula como un porcentaje del promedio de valores

305

de fluorescencia 100% sobrevivientes triplicados. El porcentaje de valores de supervivencia se trazan como la función del log de la concentración IgG. Los valores IC₅₀ se calculan por la función de respuesta de dosis sigmoidal apropiada (pendiente variable) utilizando Prism (GraphPad).

5

Los resultados del ensayo PC12 adicionalmente confirman la potencia incrementada de los anticuerpos NGF IgG4 humanos optimizados sobre sus parientes IgG. Los anticuerpos que inhiben NGF de rata y humano mantienen la supervivencia celular PC12 en una forma relacionada con la concentración (Figuras 3A y 3B; la Tabla 3). La línea germinal se aparece para reducir la potencia que neutraliza NGF de los anticuerpos de ensayo, particularmente contra la isoforma NGF de rata. Por ejemplo, el IC₅₀ medio del anticuerpo de línea germinal G1152H5 para inhibición de supervivencia celular mediada por 1 nM de NGF de rata o humano es 1.1 nM y 7.3 nM, respectivamente. En contraste, el IC₅₀ medio para neutralización de 1nM de NGF de rata o humano por 1152H5 (es decir anticuerpo sin línea germinal) es 0.40nM y 0.38nM, respectivamente.

10

15

EJEMPLO 6

20 *Actividad neutralizante de NGF en un ensayo de proliferación celular TF-1*

La línea celular TF-1 es una línea celular premieloide humana que se puede estimular al proliferar por factores de crecimiento exógenos y citocinas. La célula TF-1 que expresa el receptor TrkA humano, y proliferativa en respuesta a la activación con NGF. El ensayo de proliferación celular TF-1 se utiliza para caracterizar adicionalmente la potencia funcional *in vitro* de anticuerpos NGF IgG4 humanos.

25

306

Las células TF-1 se obtienen de R&D Systems y se mantienen de acuerdo con protocolos suministrados. Los medios de ensayo comprendidos de RPMI-1640 con GLUTAMAX I (Invitrogen) contienen 5% de suero bovino fetal (Hyclone) y 1% d

5 piruvato de sodio (Sigma). Antes de cada ensayo, las células TF-1 se granulan por centrifugación a 300 x g durante 5 minutos, los medios se remueven por aspiración y las células se resuspenden en medio de ensayo. Este proceso se repite tres veces con células resuspendidas en una concentración final de 10^5 /ml en medio de ensayo y se agrega 100 μ l a cada pozo de una placa de ensayo de

10 cultivo de tejido de fondo plano de 96 pozos para dar la densidad celular final a 1×10^4 /pozo. Estas soluciones de anticuerpos (en triplicado) se diluyen para dar una concentración de ensayo final de 1 μ g/ml en medio de ensayo y se titula 1: 5 de placa de ensayo cruzada. Un anticuerpo irrelevante (CAT-001) no se dirige a NGF, se utiliza como un control negativo. En adición, un anticuerpo monoclonal de

15 referencia MAB256 (R&D Systems) se utiliza como un control positivo. Luego se agregan cincuenta microlitros de anticuerpos de ensayo a cada pozo seguido por 50 μ l de NGF de murino purificado nativo (forma 7S; Invitrogen), raat (Sigma) o humano (Sigma) diluido para dar una concentración de ensayo final de 200 pM. Las placas de ensayo se incuban durante 68h a 37° C en 5% de CO₂ en una

20 cámara humedecida. Se agrega luego veinte microlitros de timidina tritiada (5.0 μ Ci/ml, NEN) a cada pozo de ensayo y las placas de ensayo se retornan a la incubadora durante unas 5 h adicionales. Las células se cosechan en placas de filtro de fibra de vidrio de 96 pozos (Perkin Elmer) utilizando un cosechador de células. Se agrega luego MicroScint 20TM (50 μ l) a cada pozo de la placa de filtro y

25 se cuantifica la incorporación de [³H]-timidina utilizando un contador de centelleo de líquidos de microplaca Packard TopCount. En la presencia de anticuerpo, la incorporación de timidina (cuantificada como cuenta por minuto) se calcula como

la diferencia entre el promedio antecedente (es decir células no expuestas a NGF) y el promedio total (es decir células estimuladas con NGF) conteo minuto y se expresa como un porcentaje de proliferación máximo. El porcentaje máximo de proliferación se traza como la función del log de la concentración IgG. Los valores

5 IC₅₀ se calculan por función de respuesta de dosis sigmoidal (pendiente variable) utilizando un prisma GraphPad.

Los anticuerpos NGF IgG4 humanos son potentes inhibidores de proliferación celular TF-1 mediada por isoformas NGF de ratón y rata, humano (Figuras 4A, 4B, y 4C). Estos resultados demuestran que los anticuerpos derivados del linaje

10 1021E5 pueden interrumpir la señalización mediada por la activación de receptores NGF humanos nativos in vitro. De acuerdo con la actividad de los anticuerpos NGF humanos observada en el ensayo de supervivencia celular PC12 (Ejemplo 5), los anticuerpos sin línea germinal son más potentes que sus contrapartes de

15 línea germinal en el ensayo de proliferación TF-1 (Tabla 3). Basado en los datos medios IC₅₀, el rango de orden de potencia de los anticuerpos ensayados para la inhibición de la proliferación mediada 200pM de NGF humano es 1133C11 > 1152H5 > 1252A5 = G1152H5 >> MAB256.

EJEMPLO 7

20

Reactividad cruzada de IgGs anti-NGF con otras neurotrofinas

Se desarrollan ensayos ELISA para determinar la reacción cruzada de los IgG anti-NGF para otras neurotrofinas. Los ensayos ELISA consisten de placas

25 cubiertas con 100 ng/pozo de NGF humano (R&D systems, 256-GF), factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF; R&D systems, 248-BD), neurotrofin-3 (NT-3; R&D systems, 257-N3), o neurotrofin-4 (NT4; R&D systems, 257-N4) a

308

temperatura ambiente durante 5-6 h, seguido por bloqueo de las placas con 0.25% de HSA a 4° C durante la noche. Las concentraciones incrementadas de IgG anti-NGF, varían de 0.03 - 10 nM, se incuban a temperatura ambiente durante 2 h para permitir la unión a cada neurotrofina. Los IgG anti-NGF se detectan con un anticuerpo policlonal anti-humano biotinilado (1: 300) (Rockland 609-1602), fosfatasa alcalina ligada a estreptavidina (1: 1000), y sustrato A fluorescente. Los controles positivos que demuestran unión de neurotrofina a la placa utilizan anticuerpos policlonales anti-humano biotinilados (R&D Systems anti-NGF BAF 256, anti-BDNF BAM 5 648, anti-NT-3 BAF 267, anti-NT-4 BAF 268), que se detectan directamente utilizando fosfatasa alcalina ligada a estreptavidina y adición posterior de Sustrato A. la unión no específica se determina utilizando placas cubiertas con BSA en vez de neurotrofina. El desarrollo del producto se sigue durante un tiempo de 0 - 60 min después de adición de Sustrato A. se utiliza IgG anti-NGF 1064F8 para optimizar el ensayo. Para 1064F8, se desarrollan productos lineales durante 15 min, los cuales luego se estabilizan con el tiempo, probablemente debido al agotamiento de sustrato. Las reacciones cruzadas se calculan como un porcentaje de la unión específica a neurotrofina relativa a NGF para todas las concentraciones de IgG. Para los IgG de afinidad alta tales como 1064F8, el porcentaje de reacciones cruzadas se calcula utilizando 15 min de datos de desarrollo de producto. Para los IgG de afinidad baja tales como 1016A8, tales como 1064F8, el porcentaje de reacciones cruzadas se calcula utilizando 60 min de datos de desarrollo de producto.

Se determinan las reacciones cruzadas de siete anticuerpos NGF IgG4 humanos para BDNF, NT-3, y NT-4 relativo a NGF. En las concentraciones ensayadas, todos los siete anticuerpos muestran reacción cruzada insignificante (Tabla 4). Por

209

ejemplo, con 1252A5 los niveles altos de reacción cruzada que se observa con NT-3, NT-4 y BDNF son 1.1%, 0.9% y 1.4%, respectivamente (Figura 5).

EJEMPLO 8

5

Determinación de la afinidad de unión de NGF-de anticuerpos NGF humanos

Las afinidades de unión de NGF de anticuerpos NGF IgG4 humanos se determinan utilizando un formato de ensayo de unión de radioligando, que se desarrolla a temperatura ambiente. En resumen, las placas flash (Perkin Elmer SMP200) se cubren con 100 µl/pozo de 2.2µg/ml IgG anti-humano de cabra (Sigma-Aldrich, UK) en salina amortiguada con fosfato (PBS) durante 1h. Los pozos se lavan con PBS y luego se bloquean durante 1h con 200µl/pozo de PBS que contienen 3% p/v de albúmina de suero bovino (BSA; Sigma-Aldrich, UK). Los pozos se lavan con PBS y se agrega 10 ng de anticuerpo NGF humano a cada pozo en un volumen de 0.1 ml de PBS que contiene 0.5% p/v de BSA. Seguido por la incubación durante 1h, se lavan las placas con PBS.

NGF de rata y humano radioyodinado se obtiene de Amersham UK (¹²⁵I-NGF humano, Amersham cat. no. IM286; ¹²⁵I-NGF de rata, marcado habitualmente como NGF-β de rata recombinante comprado de R&D Systems, cat. no. 556-GF-100). Cada isoforma ¹²⁵I-NGF se diluye serialmente en amortiguador de ensayo (PBS que contiene 0.5% p/v de BSA y 0.05% v/v de Tween 20) y se agregan muestras de 100 µl duplicadas a la placa de ensayo para dar una medida de 'unión total' durante el rango de la concentración 2pM-15nM. La unión no específica (NSB) se determina en cada concentración ¹²⁵I-NGF midiendo la unión en la presencia de un exceso grande de NGF no radiomarcado. Los pozos NSB

310

contienen ^{125}I -NGF (2pM-15nM) junto con una concentración final de 500 nM de β -NGF humano no marcado (R&D Systems Cat. No. 256-GF-100) o β -NGF de rata (R&D Systems Cat. No. 556-GF-100), según sea apropiado. Las placas se incuban durante la noche, y los pozos se cuentan durante 1 min en un contador gama (TopCount NXT, Perkin Elmer). La unión específica se calcula de acuerdo con la fórmula de 'unión específica = unión total – unión no específica'. Las curvas de unión se trazan y los parámetros de unión se determinan de acuerdo con un modelo de unión de saturación de un sitio utilizando software Prisma (GraphPad Software Inc., USA).

10

El ^{125}I -NGF de rata y humano exhibe unión de afinidad alta, saturable a los anticuerpos NGF IgG4 humanos, 1252A5 y G1152H5 (Figuras 6 y 7). Los valores K_d calculados para la interacción de unión con ^{125}I -NGF humano son 0.35 nM para 1252A5, y 0.37 nM para G1152H5. Los valores K_d para unión ^{125}I -NGF de rata son 0.44nM para 1252A5 y 0.50nM para G1152H5.

15

EJEMPLO 9

Determinación de valores K_i para la inhibición de unión NGF a TrkA humano y receptores p75

20

Se desarrollan experimentos para determinar si los anticuerpos 1252A5 y G1152H5 exhiben inhibición diferencial de unión NGF a receptores TrkA y p75. Los experimentos de unión de competencia se designan con el fin de calcular los valores (K_i) constantes de inhibición de unión. Los IC_{50} se calculan para inhibición mediada por anticuerpo de unión NGF de rata o humano radiomarcado a proteínas

25

311

de fusión de receptor p75 o TrkA. Los valores K_i se derivan luego utilizando la ecuación Cheng-Prusoff.

Las proteínas de fusión de receptor p75 y TrkA (R&D Systems) se diluyen en PBS
5 Dulbecco (Gibco) para concentraciones finales de 10 nM y 0.6 nM, respectivamente. Placas de microtítulo de 96 pozos blancas Maxisorp Nunc (Nalge Nunc) se cubren durante la noche a 4° C con 100µl/pozo de la solución de receptor p75 y TrkA diluida. Las placas se lavan 3 veces con PBS Tween 20, y luego se bloquean con 200 µl/pozo 3% p/v de albúmina de suero bovino (BSA) en
10 PBS. Las placas se lavan después de 1 h de incubación a temperatura ambiente. Los anticuerpos de ensayo se diluyen a la concentración deseada en amortiguador de ensayo (0.5% p/v de BSA y 0.05% v/v de Tween 20 en PBS). Un anticuerpo irrelevante, no se dirige hacia NGF, se utiliza como un control negativo mientras NGF no radiomarcado se utiliza como un inhibidor de referencia de unión de
15 radioligando. Los pozos duplicados se preparan para cada concentración de la muestra de ensayo. ^{125}I -NGF de rata o humano (Amersham Biosciences) se diluye con amortiguador de ensayo tal que la concentración final en pozos de ensayo, cuando se mezcla con la muestra de ensayo, es de 150 pM en un volumen de ensayo total de 100 µl. Las placas de ensayo se incuban a temperatura ambiente
20 durante 2h antes de lavado con PBS/Tween 20 para remover ^{125}I -NGF no unido. La radioetiqueta unida se cuantifica por adición de 100µl/pozo de Microscint 20 (Perkin Elmer) seguido por conteo utilizando un contador de centelleo líquido de microplaca Packard TopCount. Los datos se trazan y se analizan utilizando un software Graphpad Prism para calcular los valores IC_{50} para cada experimento, y
25 para derivar el K_i correspondiente de acuerdo con la ecuación Cheng-Prusoff;

$$K_i = \text{IC}_{50} / (1 + D/K_d)$$

3/2

En donde:

D= la concentración NGF en el ensayo (nominalmente 150 pM, pero las concentraciones de ensayo reales se determinan para cada experimento)

5

Kd= la afinidad de NGF para el receptor p75 o TrkA bajo condiciones de ensayo idénticas. Esta se determina por análisis de unión de saturación de unión ^{125}I -NGF a receptores p75 o TrkA en experimentos separados.

10 Todos los anticuerpo evaluados, excepto el control IgG4 humano, inhiben la unión ^{125}I -NGF de rata o humano en receptores p75 o TrkA humanos (Figuras 8 y 9; la Tabla 5). La Tabla 6 muestra valores IC50 y Ki calculados a partir de los datos mostrados en la Figura 8A; la Tabla 7 muestra los valores IC50 y Ki calculados a partir de los datos mostrados en la Figura 8B; la Tabla 8 muestra los valores IC50 y Ki calculados a partir de los datos mostrados en la Figura 9A; la Tabla 9 muestra los valores IC50 y Ki calculados a partir de los datos mostrados en la Figura 9B. el anticuerpo 1252A5 consistentemente muestra la potencia mayor de inhibición de unión ^{125}I -NGF. Interesantemente, los valores constantes de inhibición de unión determinados para inhibición de unión NGF mediada por 252A5 a receptores p75 o TrkA son significativamente diferentes. Así, el pKi medio calculado para inhibición de unión NGF humano en TrkA y p75 es 10.26 ± 0.08 y 9.85 ± 0.04 , respectivamente ($P < 0.01$, ensayo T de Student; ambos $n=3$). El pKi medio calculado para inhibición de NGF de rata en receptores p75 o TrkA es 9.79 ± 0.04 y 9.55 ± 0.03 , respectivamente ($P < 0.05$, ensayo T de Student; ambos $n=3$). Este resultado sugiere que el 1252A5 es un inhibidor preferencial de la interacción entre NGF y el receptor TrkA, y no se espera contrastes con los resultados obtenidos

15

20

25

con G1152H5 para los cuales no hay diferencias significantes entre los valores pKi correspondientes (Tabla 5).

EJEMPLO 10

5

Actividad antihiperalgésica de anticuerpos NGF IgG4 humanos

La actividad antihiperalgésica de anticuerpos NGF se evalúa en un modelo de ratón hipersensibilidad térmica inducida por carragénina. Ratones macho (20-25 g
10 de peso corporal) se aclimatizan inicialmente en el aparato de ensayo durante 2h. Al siguiente día, se determina las mediciones de línea base de sensibilidad al estímulo térmico de ambas patas traseras. Se aplica una fuente caliente enfocada a la superficie de la planta de la pata trasera, y se registra la latencia al retiro, de acuerdo con el método de Hargreaves *et al.* (1988). Los valores de línea de base
15 se calculan como la media de determinaciones triplicadas para cada pata, se registra 10 min aparte. Los ratones que reciben una inyección intraperitoneal de anticuerpo IgG4 humano que neutraliza NGF o anticuerpo nulo emparejado con isotipo de control en vehículo de salina amortiguada con fosfato (PBS). Venticuatro horas después, se induce hiperalgnesia inflamatoria por inyección subplantar de
20 carragenina (2% p/v en PBS; 30 µl de volumen de inyección). Después de un periodo de 24 h adicional, las latencias retiradas se determinan de nuevo por las patas traseras inflamadas y no inflamadas.

Se observa hiperalgnesia térmica 24 h después de inyección de carragenina se
25 inhibe dependientemente de dosis por pretratamiento de ratones con el anticuerpo IgG4 humano NGF 1252A5 (Figura 10).

314

Todos los documentos citados se incorporan aquí como referencia.

REFERENCIAS

- 5 Al-Lazikani, et al. *Journal Molecular Biology* (1997) 273 (4), 927-948 Aloe, L. and Tuveri, M.A. (1997) *Clin Exp Rheumatol*, **15** (4): 433-8. Amann, R. and Schuligoi R. (2000) *Neurosci Lett*, **278** (3): 173-6.
- Andersen DC and Krummen L (2002) *Current Opinion en Biotechnology* 13: 117
- Ausubel et al. eds., *Short Protocols en Molecular Biology: A Compendium of*
- 10 *Methods from Current Protocols en Molecular Biology*, John Wiley & Sons, 4th edition 1999
- Bagshawe K. D. et al. (1991) *Antibody, Immunoconjugates and Radiopharmaceuticals* 4: 915-922
- Barbas et al., 1994, *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 91: 3809-3813
- 15 Bennett, D. L. et al. (1998) *Eur J Neurosci*, **10** (4): 1282-91.
- Bennett, D. L. (2001) *Neuroscientist*, **7** (1): 13-7.
- Bergmann I. et al., *Neurosci Lett.*, **255** (2) 87-90, 1998
- Bird et al, *Science*, 242, 423-426, 1988 ;
- de Castro, F. et al. (1998) *Eur J Neurosci*, **10** (1): 146-52.
- 20 Chadd HE and Chamow SM (2001) *Current Opinion en Biotechnology* 12: 188-194
- Cho, H. J. et al. (1996) *Brain Res*, **716** (1-2): 197-201.
- Chothia, et al. *Science*, 223, 755-758 (1986)
- Chothia C. et al. *Journal Molecular Biology* (1992) 227, 799-817
- Current Protocols en Molecular Biology*, Second Edition, Ausubel et al. eds., John
- 25 Wiley & Sons, 1988
- Denison David G. T. (Editor), Christopher C. Holmes, Bani K. Mallick, Adrian F. M. Smith. *Bayesian Methods for Nonlinear Classification and Regression* (Wiley

3/5

Series in Probability and Statistics). John Wiley & Sons; (Julio 2002), ISBN: 0471490369

Fjell, J. et al. (1999) *J Neurosci Res*, **57** (1): 39-47.

Garaci, E. et al. (2003) *Proc Natl Acad Sci USA*, **100** (15): 8927-8932.

- 5 Ghose, Arup K. & Viswanadhan, Vellarkad N.. Combinatorial Library Design and Evaluation Principles, Software, Tools, and Applications in Drug Discovery. ISBN: 0-8247-0487-8

Gram et al., 1992, *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 89: 3576-3580

Guex, N. and Peitsch, M. C. *Electrophoresis* (1997) **18**, 2714-2723

- 10 Haan & Maggos (2004) *BioCentury*, **12** (5): A1-A6

Hanes et al., *Methods en Enzymology*, 328: 24, (2000)

Hargreaves et al., *Pain*, 32: 77 (1988)

Heumann, R. et al. (1987) *J Cell Biol*, **104** (6): 1623-31.

Holliger, P. and Winter G. *Current Opinion Biotechnol* **4**, 446-449 1993

- 15 Holliger, P. et al, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **90** 6444-6448, 1993

Holt et al (2003) *Trends en Biotechnology* **21**, 484-490

Hongo, J. S. et al. (2000) *Hybridoma* **19** (3): 215-227.

Hoyle, G.W. (2003) *Cytokine Growth Factor Rev*, **14** (6): 551-8.

Hu, S. et al, *Cancer Res.*, **56**, 3055-3061, 1996.

- 20 Huang, E. J. and Reichardt, L. F. (2001) *Ann Rev Neurosci*, **24**: 677-736.

Huston et al, *PNAS USA*, **85**, 5879-5883, 1988

Hutchings, in *Antibody Engineering*, Kontermann and Dubel eds., Springer, Berlin, pp. 93-108 [2001]

Indo, Y. (2002) *Clin Auton Res*, **12** Suppl 1: 120-32.

- 25 Jagger, S. I. et al. (1999) *Br J Anaesth*, **83** (3): 442-8.

Kabat, E.A. et al, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*. 4th Edition. US Department of Health and Human Services. 1987

3/b

Kabat, E.A. et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Edition. US Department of Health and Human Services, Public Service, NIH, Washington.

Kandel, Abraham & Backer, Eric. Computer-Assisted Reasoning in Cluster
5 Analysis. Prentice Hall PTR, (Mayo 11, 1995), ISBN: 0133418847

Kay, B.K., Winter, J., and McCafferty, J. (1996) Phage Display of Peptides and Proteins: A Laboratory Manual, San Diego: Academic Press.

Knappik et al. J. Mol. Biol. (2000) 296, 57-86

Koide et al. (1998) Journal of Molecular Biology, 284: 1141-1151.

10 Koltzenburg, M. et al. (1999) Eur J Neurosci, **11** (5): 1698-704.

Kontermann, R & Dubel, S, *Antibody Engineering*, Springer-Verlag New York, LLC; 2001, ISBN: 3540413545.

Krebs et al. Journal of Immunological Methods 254 2001 67-84

Krzanowski, Wojtek. Principles of Multivariate Analysis: A User' s Perspective
15 (Oxford Statistical Science Series, No 22 (Paper)). Oxford University Press; (Diciembre 2000), ISBN: 0198507089

Larrick JW and Thomas DW (2001) Current Opinion in Biotechnology 12: 411-418.

Ledermann J.A. et al. (1991) Int. J. Cancer 47: 659-664

Lommatzsch, M. et al. (2003) Ann NY Acad Sci, **992**: 241-9.

20 Lowe, E.M. et al. (1997) Br J Urol, **79** (4): 572-577.

Ma, Q. P. and Woolf, C J. (1997) Neuroreport, **8** (4): 807-10.

Mach et al., *Analytical Biochemistry*, 200: 74, (1992)

Mamet, J. et al. (2003) J Biol Chem, **278** (49): 48907-13.

Marks et al *Bio/Technology*, 1992, 10: 779-783

25 McArthur, J. C. et al. (2000) Neurology, **54** (5): 1080-8.

McCafferty et al (1990) Nature, 348, 552-554

Mendell, L.M. and Arvanian, V. L. (2002) Brain Res Rev, **40** (1-3): 230-9.

- Mendez, M. et al. (1997) *Nature Genet*, **15** (2): 146-156.
- Nakagawara, A. (2001) *Cancer Lett*, **169** (2): 107-14.
- Norman et al. *Applied Regression Analysis*. Wiley-Interscience; 3rd edition (Abril 1998) ISBN: 0471170828
- 5 Nygren et al. (1997) *Current Opinion en Structural Biology*, **7**: 463- 469.
- Owolabi, J. B. et al. (1999) *J Pharmacol Exp Ther*, **289** (3): 1271-6.
- Persic *et al.*, *Gene*, 187: 9, (1997)
- Petty, B. G. et al. (1994) *Ann Neurol*, **36** (2): 244-6.
- Pleuvry B. & Pleuvry A., (2000) *Analgesia: Markets and Therapies*, ISBN
- 10 1860674143
- Plückthun, A. *Bio/Technology* 9: 545-551 (1991)
- Pozza, M., et al. (2000) *J Rheumatol*, **27** (5): 1121-7.
- Priestley, J.V. et al. (2002) *Can J Physiol Pharmacol*, **80** (5): 495-505.
- Qiao, L. Y. and Vizzard, M.A. (2002) *J Comp Neurol*, **454** (2): 200-11.
- 15 Ramer, M. S. et al. (1998) *Neurosci Lett*, **251** (1): 53-6.
- Ramer, M. S. et al. (1999) *Pain*, Suppl 6: SIII-20.
- Reiter, Y. et al, *Nature Biotech*, 14, 1239-1245, 1996
- Ridgeway, J. B. B. et al, *Protein Eng.*, 9, 616-621, 1996
- Ro, L. S. et al. (1999) *Pain*, 79 (2-3): 264-74.
- 20 Robinson, J. R. ed., *Sustained and Controlled Release Drug Delivery- Systems*, Marcel Dekker, Inc., New York, 1978
- Sah, D.W. et al. (2003) *Nat Rev Drug Discov*, **2** (6): 460-72.
- Sambrook and Russell, *Molecular Cloning: a Laboratory Manual*: 3rd edition, 2001, Cold Spring Harbor Laboratory Press
- 25 Sammons, M. J. et al. (2000) *Brain Res*, **876** (1-2): 48-54.
- Schier et al., 1996, *J. Mol. Biol.* 263: 551-567
- Stemmer, *Nature*, 1994, 370: 389-391

318

Vaughan et al., *Nature Biotechnology* **14** 309-314, 1996.

Voet & Voet, *Biochemistry*, 2nd Edition, (Wiley) 1995.

Ward, E. S. et al., *Nature* **341**, 544-546 (1989)

Wess, L. In: *BioCentury, The Bernstein Report on BioBusiness*, **12** (42),A1-A7,
5 2004.

Whitelegg, N. R. u. and Rees, A. R (2000). *Prot. Eng.*, **12**, 815-824

Witten, Ian H. & Frank, Eibe. *Data Mining: Practical Machine Learning Tools and
Techniques with Java Implementations*. Morgan Kaufmann; (Octubre 11, 1999),
ISBN: 1558605525

10 Wold, et al. *Multivariate data analysis en chemistry. Chemometries - Mathematics
and Statistics in Chemistry* (Ed.: B. Kowalski), D. Reidel Publishing Company,
Dordrecht, Holland, 1984 (ISBN 90-277-1846- 6)

Woolf, C J. (1996) *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, **351** (1338): 441- 8.

Yasuda, H. et al. (2003) *Prog Neurobiol*, **69** (4): 229-85.

15 Zhang YH, Nicol GD. *Neurosci Lett*. 2004 Aug 12; **366** (2): 187-92.

Tabla 1

Neutralización de la potencia de anticuerpos NGF IgG4 humanos en el ensayo de
movilización de calcio

20

Anticuerpo	NGF Humano IC ₅₀ (nM)	NGF de Rata IC ₅₀ (nM)
Mab256	0.76 ± 0.15 ^a	0.79±0.08 ^b
1064F8	2.5 ± 0.6 ^c	5.5
1022E3	18 ± 6 ^c	14
1083H4	30	61 ^e
1021E5	76	75 ^e
1033G9	55 ± 20 ^c	26
1016A8	65 ± 12 ^b	14

319

1028F8	73	ND
1033B2	85	ND
1024C4	410 ± 120* ^c	565*
1057F11	3700*	ND

Los datos indican la media de dos determinaciones separadas, excepto ^an=14, ^bn=12, ^cn=3, ^dn=4 (media ± eem) y ^en=1. *Los valores se determinan por extrapolación. ND = no determinado.

Tabla 2a

Los CDR de clones optimizados derivados de 1021E5-que contienen el HCDR3 de la secuencia LNPSLTA (SEQ ID NO: 531)

Numeración Kabat	HCDR1		HCDR2		HCDR3		Ligador																				LCDR1		LCDR2		LCDR3		ScFv IC50 en ensayo de unión NGF en humano	ScFv IC50 en ensayo de unión NGF co rata	N																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
	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		36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
LOT1187E6	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A	L	N	P	S	L	T	A

Las columnas en el lado derecho de la tabla muestran un estimado de potencias de neutralización de NGF (IC50) para cada clon. Los scFv purificados se ensayan en un ensayo de unión NGF como se describe en el Ejemplo 3.

Tabla 2b ID de SEC No.: ID NOS correspondiente a secuencias CDR de clones mostrados en la Tabla 2a

	HCDR1	HCDR2	HCDR3	LCDR1	LCDR2	LCDR3
LOT1021E05	SEQ ID NO: 33	SEQ ID NO: 34	SEQ ID NO: 35	SEQ ID NO: 38	SEQ ID NO: 39	SEQ ID NO: 40
LOT1131H02	SEQ ID NO: 163	SEQ ID NO: 164	SEQ ID NO: 165	SEQ ID NO: 188	SEQ ID NO: 169	SEQ ID NO: 170
LOT1132H09	SEQ ID NO: 183	SEQ ID NO: 184	SEQ ID NO: 185	SEQ ID NO: 188	SEQ ID NO: 189	SEQ ID NO: 190
LOT1133C11	SEQ ID NO: 193	SEQ ID NO: 194	SEQ ID NO: 185	SEQ ID NO: 198	SEQ ID NO: 199	SEQ ID NO: 200
LOT1134D09	SEQ ID NO: 203	SEQ ID NO: 204	SEQ ID NO: 205	SEQ ID NO: 208	SEQ ID NO: 209	SEQ ID NO: 210
LOT1146D07	SEQ ID NO: 223	SEQ ID NO: 224	SEQ ID NO: 225	SEQ ID NO: 228	SEQ ID NO: 229	SEQ ID NO: 230
LOT1147A03	SEQ ID NO: 433	SEQ ID NO: 434	SEQ ID NO: 435	SEQ ID NO: 438	SEQ ID NO: 439	SEQ ID NO: 440
LOT1147D02	SEQ ID NO: 233	SEQ ID NO: 234	SEQ ID NO: 235	SEQ ID NO: 238	SEQ ID NO: 239	SEQ ID NO: 240
LOT1147F02	SEQ ID NO: 443	SEQ ID NO: 444	SEQ ID NO: 445	SEQ ID NO: 448	SEQ ID NO: 449	SEQ ID NO: 450
LOT1147G09	SEQ ID NO: 243	SEQ ID NO: 244	SEQ ID NO: 245	SEQ ID NO: 248	SEQ ID NO: 249	SEQ ID NO: 250
LOT1149D09	SEQ ID NO: 453	SEQ ID NO: 454	SEQ ID NO: 455	SEQ ID NO: 458	SEQ ID NO: 459	SEQ ID NO: 460
LOT1150D09	SEQ ID NO: 463	SEQ ID NO: 464	SEQ ID NO: 465	SEQ ID NO: 468	SEQ ID NO: 469	SEQ ID NO: 470
LOT1150F01	SEQ ID NO: 253	SEQ ID NO: 254	SEQ ID NO: 255	SEQ ID NO: 258	SEQ ID NO: 259	SEQ ID NO: 260
LOT1150G08	SEQ ID NO: 473	SEQ ID NO: 474	SEQ ID NO: 475	SEQ ID NO: 478	SEQ ID NO: 479	SEQ ID NO: 480
LOT1152D05	SEQ ID NO: 483	SEQ ID NO: 484	SEQ ID NO: 485	SEQ ID NO: 488	SEQ ID NO: 489	SEQ ID NO: 490
LOT1152G10	SEQ ID NO: 493	SEQ ID NO: 494	SEQ ID NO: 495	SEQ ID NO: 498	SEQ ID NO: 499	SEQ ID NO: 500
LOT1156G06	SEQ ID NO: 503	SEQ ID NO: 504	SEQ ID NO: 505	SEQ ID NO: 508	SEQ ID NO: 509	SEQ ID NO: 510
LOT1160E03	SEQ ID NO: 293	SEQ ID NO: 294	SEQ ID NO: 295	SEQ ID NO: 298	SEQ ID NO: 299	SEQ ID NO: 300
LOT1165D04	SEQ ID NO: 303	SEQ ID NO: 304	SEQ ID NO: 305	SEQ ID NO: 308	SEQ ID NO: 309	SEQ ID NO: 310
LOT1215A06	SEQ ID NO: 513	SEQ ID NO: 514	SEQ ID NO: 515	SEQ ID NO: 518	SEQ ID NO: 519	SEQ ID NO: 520
LOT1218H05	SEQ ID NO: 353	SEQ ID NO: 354	SEQ ID NO: 355	SEQ ID NO: 358	SEQ ID NO: 359	SEQ ID NO: 360
LOT1219D09	SEQ ID NO: 523	SEQ ID NO: 524	SEQ ID NO: 525	SEQ ID NO: 528	SEQ ID NO: 529	SEQ ID NO: 530

321

322

Tabla 3

Potencias de neutralizaci3n de anticuerpos IgG4 humano optimizado en tres ensayos de funci3n NGF en c3lulas completas

IgG	movilizaci3n de calcio FLIPR			supervivencia de c3lulas Pc12		proliferaci3n de c3lulas TF-1	
	IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)
Clon	Pariente	NGF Humano	NGF de Rata	NGF de Rat3n	NGF de Rata	NGF Humano	NGF de Rat3n
1021E5	-	76 ^a	75	47	1300 ^f		
1083H4	-	30 ^a	61	54	1100 ^f		
1126F1	1021E5	0.35	0.15	0.22	2.9		
1126G5	1021E5	0.23	0.16	0.16	1.50		
1126H5	1021E5	0.38	0.15	0.23	8.7		
1127D9	1021E5	0.40	0.22	0.21	0.57		
1127F9	1021E5	0.36	0.14	0.20	0.59		
1131D7	1021E5	117	37	71	670		
1131H2	1021E5	0.27	0.11	0.12	0.58		
1132A9	1021E5	0.39	0.25	0.33	0.90		
1132H9	1021E5	0.35	0.13	0.16	0.55		
1133C11	1021E5	0.45 ^a	0.30 ^a	0.28 ^a	0.53 ± 0.13 ^b	0.10 ± 0.01 ^d	0.10 ± 0.02 ^d
1134D9	1021E5	0.31 ^a	0.14 ^e	0.16 ^e	0.54		
1145D1	1021E5	0.36	0.17	0.24	0.66		
1146D7	1021E5	0.38	0.33	0.31	0.48		
1147D2	1021E5	0.36	0.21	0.24	0.51		
1147G9	1021E5	0.30 ± 0.04 ^b	0.21 ± 0.02 ^b	0.23 ± 0.02 ^b	0.76 ± 0.06 ^b	0.55 ± 0.02 ^b	
1150F1	1021E5	0.32	0.15	0.19	0.47		

Tabla 3 (continuación)

IgG		movilización de calcio FLIPR		supervivencia de células Pc12		proliferación de células TF-1	
		IC ₅₀ (nM)		IC ₅₀ (nM)		IC ₅₀ (nM)	
Clon	Pariente	NGF Humano	NGF de Rata	NGF de Ratón	NGF Humano	NGF de Rata	NGF de Ratón
1152H5	1021E5	0.22 ± 0.05 ^b	0.21 ± 0.05 ^b	0.14 ± 0.01 ^b	0.40 ± 0.04 ^e	0.38 ± 0.04 ^e	0.26 ± 0.25 ^d
1155H1	1021E5	0.35	0.18	0.18	0.59		0.08 ± 0.0 ^d
G1152H5	1152H5	0.22	0.27	0.18	1.1 ± 0.1 ^b	7.3 ± 0.9 ^b	0.44 ± 0.17 ^d
1158A1	1021E5	0.34	0.12	0.11	0.48		1.44 ± 0.27 ^d
1160E3	1021E5	0.33	0.13	0.12	0.40		0.99 ± 0.29 ^d
1165D4	1021E5	0.26 ± 0.02 ^b	0.15 ± 0.01 ^b	0.16 ± 0.04 ^b	0.41 ± 0.08 ^e	0.41 ± 0.06 ^e	
G1165D4	1165D4	0.32 ^a	0.33 ^a	0.27 ^a	0.88 ± 0.04 ^b	2.63 ± 0.03 ^b	
1175H8	1021E5	0.37	0.15	0.16	1.1		
1211G10	1021E5	0.37	0.16	0.15	0.58		
1214A1	1021E5	0.26 ^a	0.16 ^a	0.14 ^a	0.52 ± 0.07 ^b	0.43 ± 0.07 ^b	
1214D10	1021E5	0.29	0.14	0.13	0.35		
1218H5	1021E5	0.33	0.13	0.15	0.47		
1227H8	1083H4	0.44 ^a	0.43 ^a	0.48 ^a	0.70 ± 0.15 ^b	35 ± 10 ^b	
1230D8	1083H4	0.31 ^a	0.29 ^a	0.37 ^a	0.71 ± 0.14 ^b	37 ± 4 ^b	
1230H7	1021E5	0.27 ± 0.04 ^b	0.18 ± 0.03 ^b	0.15 ± 0.02 ^b	0.42 ± 0.10 ^c	0.32 ± 0.05 ^c	
G1230H7	1230H7	0.31 ^a	0.34 ^a	0.25 ^a	2.5 ± 0.2 ^b	7.5 ± 0.4 ^b	
1252A5	1133C11	0.33 ± 0.03 ^c	0.29 ± 0.06 ^b	0.26 ± 0.01 ^c	0.94 ± 0.13 ^f	2.7 ± 0.6 ^f	0.42 ± .15 ^e
Mab 256	-	0.76 ± 0.15 ^b	0.79 ± 0.08 ^e	1.4 ± 0.2 ^f	23 ± 1 ^f	44 ± 7 ^f	0.72 ± 0.40 ^d
						6 ± 4 ^g	5 ± 3 ^g
							7 ± 3 ^d

Los datos son n=1 excepto; ^an=2; ^bn=3; ^cn=4; ^dn=5; ^en=6; ^fn=7; ^gn=12; ^hn=14; ⁱn=15; ^j extrapolado

323

324

Tabla 4

Reacción cruzada de anticuerpos NGF IgG4 humanos optimizados con otras neurotropinas

IgG	BDNF,%	NT-3,%	NT-4,%
1133C11	0.7-3.1	0.9-1.8	0-1.7
1147G9	0-1.3	0.1-0.9	0-1.3
1152H5	0-1.5	0-0.5	0.2-1.2
1165D4	0-1.3	0-0.7	0-1.5
1214A1	0-1.4	0-1.0	0-1.0
1230H7	0-1.1	0-0.8	0-0.7
1252A5	0-1.4	0-1.1	0-0.9

Los datos en la columna muestran el rango de las reactividades cruzadas de anticuerpo calculadas. Los valores se calculan como porcentaje de la señal observada contra cada neutropina, relativo a la señal de unión de NGF en la misma concentración de anticuerpo de ensayo. Las neurotrofinas se cubren en placas a una concentración de 100ng/pozo, y la unión de anticuerpos de ensayo se mide durante el rango de concentración 0.03 – 10 nM. Los datos representan el resultado de un experimento único.

Tabla 5

Resumen de las determinaciones de constante de inhibición de unión para 1252A5 y G1152H5. Los datos se representan en media + s.e.m. de los tres experimentos independientes.

325

IgG	pKi vs NGF humano		pKi vs NGF de rata	
	TrkA	p75	TrkA	p75
1252A5	10.26 ± 0.08*	9.85 + 0.04	9.79 ± 0.04**	9.55 ± 0.03
G1152H5	9.59 ± 0.08§	9.56 ± 0.04	9.18 ± 0.08§	9.24 ± 0.05

* P<0.01 c. f. NGF humano /interacción p75

** P<0.05 c. f. NGF de rata/interacción p75

§ N/S c. f. p75

Ensayo T no pareado de Student

Tabla 6

IgG	IC ₅₀ (nM)	Ki (nM)
NGF	2.4	2.1
1252A5	0.068	0.061
G1152H5	0.204	0.184
MAB256	1.94	1.76
MAB5260Z	0.368	0.333

Tabla	7	
IgG	IC ₅₀ (nM)	Ki (nM)
NGF	1.3	1.2
1252A5	0.151	0.140
G1152H5	0.538	0.499
MAB256	1.48	1.38
MAB5260Z	0.310	0.288

Tabla	8	
IgG	IC ₅₀ (nM)	Ki (nM)
NGF	0.686	0.568
1252A5	0.188	0.155
G1152H5	0.348	0.288
MAB256	0.304	0.252
MAB5260Z	0.570	0.472

Tabla	9	
IgG	IC ₅₀ (nM)	Ki (nM)
NGF	0.783	0.710
1252A5	0.302	0.274
G1152H5	0.781	0.708
MAB256	2.94	2.67
MAB5260Z	0.587	0.532

REIVINDICACIONES

1. Un miembro de unión específico aislado para factor de crecimiento del tejido nervioso (NGF), comprende un sitio de unión de antígeno de anticuerpo que está compuesto de un dominio VH de anticuerpo humano y un dominio VL de anticuerpo humano y que comprende un conjunto de CDR HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 y LCDR3, en donde el dominio VH comprende HCDR 1, HCDR2, HCDR3 y una estructura y el dominio VL comprende LCDR1, LCDR2, LCDR3 y una estructura, en donde el conjunto de CDR consiste de un conjunto de CDR que se seleccionan del grupo que consiste de:

el conjunto de 1133C11 de CDR, definido en donde el HCDR1 tiene la secuencia de aminoácido de la SEQ ID NO: 193, el HCDR2 tiene la secuencia de aminoácido de la SEQ ID NO: 194, el HCDR3 tiene la secuencia de aminoácido de la SEQ ID NO: 195, el LCDR1 tiene la secuencia de aminoácido de la SEQ ID NO: 198, el LCDR2 tiene la secuencia de aminoácido de la SEQ ID NO: 199, y el LCDR3 tiene la secuencia de aminoácido de la SEQ ID NO: 200;

un conjunto de CDR que contiene una o dos sustituciones de amino ácido comparadas con el conjunto de 1133C11 de CDR;

cada conjunto de CDR como se muestra para clones individuales en la Tabla 2;

y



un conjunto de CDR que contienen el conjunto 113C11 de CDR con la secuencia de aminoácido MISSLQP (SEQ ID NO: 533) o la secuencia de aminoácido FNSALIS (SEQ ID NO: 532) sustituido por la secuencia de aminoácido LNPSLTA (SEQ ID NO: 531) dentro de HCDR3.

2. Un miembro de unión específico aislado de acuerdo con la reivindicación 1 en donde la una o dos sustituciones están en uno o dos de los siguientes residuos dentro del CDR, utilizando la numeración estándar de Kabat:

31, 34 en HCDR1

51, 55, 56, 57, 58, 65 en HCDR2

96 en HCDR3

26, 27, 27A, 27B, 28, 29, 30 en LCDR1

56 en LCDR2

90, 94 en LCDR3.

3. Un miembro de unión específico aislado de acuerdo con la reivindicación 2 en donde una o dos sustituciones se hacen en las siguientes posiciones de entre los grupos identificados de posibles residuos sustitutos para cada posición:

329

<u>Posición de sustitución</u>	<u>Residuo sustituto seleccionado del grupo que consiste de</u>
31 en HCDR1:	A
34 en HCDR1:	V
51 en HCDR2:	V
55 en HCDR2:	N
56 en HCDR2:	A
57 en HCDR2:	V
58 en HCDR2:	S
65 en HCDR2:	D
96 en HCDR3:	N
26 en LCDR1:	T
26 en LCDR1:	G
27 en LCDR1:	N
27 en LCDR1:	R
27A en LCDR3:	T
27A en LCDR1:	P
27B en LCDR1:	D
28 en LCDR1:	T
29 en LCDR1:	E
30 en LCDR1:	D
56 en LCDR2:	T
90 en LCDR3:	A
94 en LCDR3:	G.

4. Un miembro de unión específico aislado de acuerdo con la reivindicación 3 en donde el residuo 29 dentro LCDR1 es E.

330

5. Un miembro de unión específico aislado de acuerdo con la reivindicación 1 comprende un conjunto de CDR que contienen el conjunto 113C11 de CDR con la secuencia de aminoácido MISSLQP (SEQ ID NO: 533) sustituido por la secuencia de aminoácido LNPSLTA (SEQ ID NO: 531) dentro de HCDR3.
6. Un miembro de unión específico aislado de acuerdo con la reivindicación 1 comprende un conjunto de CDR que contienen el conjunto 113C11 de CDR con la secuencia de aminoácido FNSALIS (SEQ ID NO: 532) sustituido por la secuencia de aminoácido LNPSLTA (SEQ ID NO: 531) dentro de HCDR3.
7. Un miembro de unión específico aislado de acuerdo con la reivindicación 1 comprende el conjunto de 113C11 de CDR.
8. Un miembro de unión específico aislado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en donde la estructura de dominio VH es estructura de línea germinal de cadena pesada humana y/o la estructura del dominio VL es estructura de línea germinal de cadena liviana humana.
9. Un miembro de unión específico aislado de acuerdo con la reivindicación 8 en donde la estructura de línea germinal de cadena pesada comprende VHI DP10.
10. Un miembro de unión específico aislado de acuerdo con la reivindicación 8 o reivindicación 9 en donde la estructura de línea germinal de cadena liviana comprende VL V λ 1.

331

11. Un miembro de unión específico aislado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 que se une a NGF de ratón o rata.
12. Un miembro de unión específico aislado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 que bloquea preferencialmente la unión NGF al receptor TrkA sobre la unión en NGF al receptor p75.
13. Un miembro de unión específico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12 comprende el dominio VH 1252A5 (SEQ ID NO: 392).
14. Un miembro de unión específico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 13 comprende el dominio VL 1252A5 (SEQ ID NO: 397).
15. Un miembro de unión específico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 que un el NGF humano con afinidad igual a o mejor que la afinidad de un sitio de unión de antígeno para NGF humano formado por el dominio VH 1252A5 (SEQ ID NO: 392) y el dominio VL 1252A5 (SEQ ID NO: 397), la afinidad del miembro de unión específico y la afinidad del sitio de unión de antígeno se determinan bajo las mismas condiciones.
16. Un miembro de unión específico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 que une a y/o neutraliza el NGF humano.

332

17. Un miembro de unión específico de acuerdo con la reivindicación 16 que neutraliza el NGF humano, con una potencia igual a o mejor que la potencia de un sitio de unión de antígeno NGF formado por el dominio VH 1252A5 (SEQ ID NO: 392) y el dominio VL 1252A5 (SEQ ID NO: 397), la potencia del miembro de unión específico y la potencia del sitio de unión de antígeno se determinan bajo las mismas condiciones.
18. Un miembro de unión específico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11 comprende el dominio VH 1152H5 (SEQ ID NO: 262).
19. Un miembro de unión específico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11 o reivindicación 18 que comprende el dominio VL 1152H5 (SEQ ID NO: 267).
20. Un miembro de unión específico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11 comprende el dominio VH 1165D4 (SEQ ID NO: 302).
21. Un miembro de unión específico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11 o reivindicación 20 que comprende el dominio VL 1165D4 (SEQ ID NO: 307).
22. Un miembro de unión específico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11 que comprende el dominio VH 1230H7 (SEQ ID NO: 362).

333

23. Un miembro de unión específico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11 o reivindicación 22 que comprende el dominio VL 1230H7 (SEQ ID NO: 367).
24. Un miembro de unión específico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 que comprende una molécula de anticuerpo scFv.
25. Un miembro de unión específico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 que comprende una región constante de anticuerpo.
26. Un miembro de unión específico de acuerdo con la reivindicación 25 que comprende un anticuerpo completo.
27. Un miembro de unión específico de acuerdo con la reivindicación 26 en donde el anticuerpo completo es IgG4.
28. Un dominio VH de anticuerpo aislado de un miembro de unión específico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23.
29. Un dominio VL de anticuerpo aislado de un miembro de unión específico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23.
30. Una composición que comprende un miembro de unión específico, dominio VH de anticuerpo o VL anticuerpo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29 y al menos un componente adicional.

334

31. Una composición de acuerdo con la reivindicación 30 que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable, vehículo o portador.
32. Un ácido nucleico aislado que comprende una secuencia de nucleótido que codifica un miembro de unión específico o dominio VH o VL de anticuerpo de un miembro de unión específico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29.
33. Una célula huésped *in vitro* se transforma con ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 32.
34. Un método para producir un miembro de unión específico o dominio VL o VH de anticuerpo, el método comprende cultivar células huésped de acuerdo con la reivindicación 33 bajo condiciones para la producción de dicho miembro de unión específico o dominio VL o VH de anticuerpo.
35. Un método de acuerdo con la reivindicación 34 comprende adicionalmente aislar y/o purificar dicho miembro de unión específico o dominio variable VH o VL de anticuerpo.
36. Un método de acuerdo con la reivindicación 34 o reivindicación 35 comprende adicionalmente formular el miembro de unión específico o dominio variable VH o VL de anticuerpo dentro de una composición que incluye al menos un componente adicional.
37. Un método para producir un dominio de unión de antígeno de anticuerpo para NGF, el método comprende

335

suministrar, por ruta de adición, eliminación, sustitución o inserción de uno o más aminoácidos en la secuencia de aminoácido de un dominio VH pariente que comprende HCDR 1, HCDR2 y HCDR3, en donde el dominio VH pariente HCDR1, HCDR2 y HCDR3 son el conjunto 1252A5 de HCDR, definido en donde el HCDR1 tiene la secuencia de aminoácido de la SEQ ID NO: 393, el HCDR2 tiene la secuencia de aminoácido de la SEQ ID NO: 394, el HCDR3 tiene la secuencia de aminoácido de la SEQ ID NO: 395, o el conjunto 1021E5 de HCDR, definido en donde el HCDR1 tiene la secuencia de aminoácido de la SEQ ID NO: 33, el HCDR2 tiene la secuencia de aminoácido de la SEQ ID NO: 34, el HCDR3 tiene la secuencia de aminoácido de la SEQ ID NO: 35, un dominio VH que es una variante de la secuencia de aminoácido del dominio VH pariente, y opcionalmente combinar el dominio VH así suministrado con uno o más combinaciones VH/VL; y

ensayar dicho dominio VH que es una variante de la secuencia de aminoácido del dominio VH pariente o la combinación o combinaciones VH/VL para identificar un dominio de unión de antígeno de anticuerpo específico para NGF.

38. Un método de acuerdo con la reivindicación 37 en donde la secuencia de aminoácido del dominio VH pariente se selecciona del grupo que consiste de la SEQ ID NO: 392 y SEQ ID NO: 32.
39. Un método de acuerdo con la reivindicación 37 o reivindicación 38 en donde dicho uno o más dominios VL se suministran por ruta de adición,

eliminación, sustitución o inserción de uno o más aminoácidos en la secuencia de aminoácido de un dominio VL pariente que comprende LCDR 1, LCDR2 y LCDR3, en donde el dominio VL pariente LCDR1, LCDR2 y LCDR3 son el conjunto 1252A5 de LCDR, definido en donde el LCDR1 tiene la secuencia de aminoácido de la SEQ ID NO: 398, el LCDR2 tiene la secuencia de aminoácido de la SEQ ID NO: 399, el LCDR3 tiene la secuencia de aminoácido de la SEQ ID NO: 400, o el conjunto 1021E5 de LCDR, definido en donde el LCDR1 tiene la secuencia de aminoácido de la SEQ ID NO: 38, el LCDR2 tiene la secuencia de aminoácido de la SEQ ID NO: 39, el LCDR3 tiene la secuencia de aminoácido de la SEQ ID NO: 40, que produce uno o más dominios VL cada uno de los cuales es una variante de la secuencia de aminoácido del dominio VL pariente.

40. Un método de acuerdo con la reivindicación 39 en donde la secuencia del dominio VL pariente se selecciona del grupo que consiste de la SEQ ID NO: 397 y SEQ ID NO: 37.
41. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 37 a 40, en donde el NGF es NGF humano.
42. Un método para producir un dominio de unión de antígeno de anticuerpo para NGF, el método comprende suministrar, por ruta de adición, eliminación, sustitución o inserción de uno o más aminoácidos en la secuencia de aminoácido de un dominio VH pariente que comprende HCDR 1, HCDR2 y HCDR3, en donde el dominio VH pariente HCDR1, HCDR2 y HCDR3 son el conjunto 1152H5 de HCDR, definido en donde el HCDR1 tiene la secuencia de aminoácido de la SEQ ID NO: 263, el HCDR2 tiene la



secuencia de aminoácido de la SEQ ID NO: 264, el HCDR3 tiene la secuencia de aminoácido de la SEQ ID NO: 265, el conjunto 1165D4 de HCDR, definido en donde el HCDR1 tiene la secuencia de aminoácido de la SEQ ID NO: 303, el HCDR2 tiene la secuencia de aminoácido de la SEQ ID NO: 304, el HCDR3 tiene la secuencia de aminoácido de la SEQ ID NO: 305, o el conjunto 1230H7 de HCDR, definido en donde el HCDR1 tiene la secuencia de aminoácido de la SEQ ID NO: 363, el HCDR2 tiene la secuencia de aminoácido de la SEQ ID NO: 364, el HCDR3 tiene la secuencia de aminoácido de la SEQ ID NO: 365, un dominio VH que es una variante de la secuencia de aminoácido del dominio VH pariente, y opcionalmente combinar el dominio VH así suministrado con uno o más dominios VL para suministrar una o más combinaciones VH/VL; y

ensayar dicho dominio VH que es una variante de la secuencia de aminoácido del dominio VH pariente o la combinación o combinaciones VH/VL para identificar un dominio de unión de antígeno de anticuerpo específico para NGF.

43. Un método de acuerdo con la reivindicación 42 en donde la secuencia de aminoácido del dominio VH pariente se selecciona del grupo que consiste de la SEQ ID NO: 262, SEQ ID NO: 302 y SEQ ID NO: 362.
44. Un método de acuerdo con la reivindicación 42 o reivindicación 43 en donde dicho uno o más dominios VL se suministran por ruta de adición, eliminación, sustitución o inserción de uno o más aminoácidos en la secuencia de aminoácido de un dominio VL pariente que comprende LCDR1, LCDR2 y LCDR3, en donde el dominio VL pariente LCDR1, LCDR2 y



LCDR3 son el conjunto 1152H5 de LCDR, definido en donde el LCDR1 tiene la secuencia de aminoácido de la SEQ ID NO: 268, el LCDR2 tiene la secuencia de aminoácido de la SEQ ID NO: 269, el LCDR3 tiene la secuencia de aminoácido de la SEQ ID NO: 270, el conjunto 1165D4 de LCDR, definido en donde el LCDR1 tiene la secuencia de aminoácido de la SEQ ID NO: 308, el LCDR2 tiene la secuencia de aminoácido de la SEQ ID NO: 309, el LCDR3 tiene la secuencia de aminoácido de la SEQ ID NO: 310, o el conjunto 1230H7 de LCDR, definido en donde el LCDR1 tiene la secuencia de aminoácido de la SEQ ID NO: 368, el LCDR2 tiene la secuencia de aminoácido de la SEQ ID NO: 369, el LCDR3 tiene la secuencia de aminoácido de la SEQ ID NO: 370, producen uno o más dominios VL cada uno de los cuales es una variante de la secuencia de aminoácido del dominio VL pariente.

45. Un método de acuerdo con la reivindicación 44 en donde la secuencia del dominio VL pariente se selecciona del grupo que consiste de la SEQ ID NO: 267, SEQ ID NO: 307 y SEQ ID NO: 367.
46. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 42 a 45, en donde el NGF es NGF humano.
47. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 37 a 46 en donde dicho dominio VH que es una variante de la secuencia de aminoácido del dominio VH pariente se suministra por mutagénesis CDR.
48. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 37 a 47 comprende adicionalmente producir el sitio de unión de antígeno de



anticuerpo como un componente de una molécula de anticuerpo IgG, scFv o Fab.

49. Un método para producir un miembro de unión específico que une NGF, tal método comprende:

suministrar un ácido nucleico de partida que codifica un dominio VH o un repertorio de partida de ácidos nucleicos cada uno codifica un dominio VH, en donde el dominio VH o dominios VH comprenden un HCDR1, HCDR2 y/o HCDR3 que se rempazan o están ausentes en una región HCDR1, HCDR2 y/o HCDR3 codificada;

combinar dicho ácido nucleico de partida o repertorio de partida con ácido nucleico donante o ácidos nucleicos donantes codificados o producidos por mutación de la secuencia de aminoácido de HCDR1 SEQ ID NO: 193, HCDR2 SEQ ID NO: 194, y/o HCDR3 SEQ ID NO: 395, 265, 305, 365 o 35 tal que dicho ácido nucleico donante o ácidos nucleicos donantes se insertan dentro de la región CDR1, CDR2 y/o CDR3 en el ácido nucleico de partida o repertorio de partida, así como también suministrar un repertorio de productos de dominios VH codificados de ácidos nucleicos;

expresar los ácidos nucleicos de dicho repertorio de producto para producir dominios VH de productos;

opcionalmente combinar dichos dominios VH de producto con uno o más dominios VL;

seleccionar un miembro de unión específico para NGF, tal miembro de unión específico comprende un dominio VH de producto y opcionalmente un dominio VL; y

recuperar dicho miembro de unión específico o ácido nucleico que lo codifica.

50. Un método de acuerdo con la reivindicación 49 en donde los ácidos nucleicos donantes se producen por mutación de dicho HCDR1 y/o HCDR2.
51. Un método de acuerdo con la reivindicación 49 en donde el ácido nucleico donante se produce por mutación de HCDR3.
52. Un método de acuerdo con la reivindicación 51 comprende suministrar el ácido nucleico donante por mutación de ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácido de 1252A5 HCDR3 (SEQ ID NO: 395) o 1021E5 HCDR3 (SEQ ID NO: 35).
53. Un método de acuerdo con la reivindicación 49 que comprende suministrar el ácido nucleico donante por mutación aleatoria de ácido nucleico.
54. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 49 a 53 comprende adicionalmente unir un dominio VH de producto que está comprendido dentro del miembro de unión específico recubierto para una región constante de anticuerpo.

55. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 49 a 53 que comprende suministrar una molécula de anticuerpo IgG, scFv o Fab que comprende el dominio VH de producto y un dominio VL.
56. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 49 a 55, en donde el NGF es NGF humano.
57. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 37 a 56, comprende adicionalmente ensayar el dominio de unión de antígeno de anticuerpo o miembro de unión específico que une NGF para ser capaz de neutralizar NGF.
58. Un método de acuerdo con la reivindicación 57 en donde se obtiene un miembro de unión específico que comprende un fragmento de anticuerpo que une y neutraliza NGF.
59. Un método de acuerdo con la reivindicación 58 en donde el fragmento de anticuerpo es una molécula de anticuerpo scFv.
60. Un método de acuerdo con la reivindicación 58 en donde el fragmento de anticuerpo es una molécula de anticuerpo Fab.
61. Un método de acuerdo con la reivindicación 59 o reivindicación 60 comprende adicionalmente suministrar el dominio VH y/o el dominio VL del fragmento de anticuerpo en un anticuerpo completo.

JAL

62. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 37 a 61 comprende adicionalmente formular el miembro de unión específico que une NGF, el sitio de unión de antígeno de anticuerpo o un dominio variable VH o VL de anticuerpo del miembro de unión específico o sitio de unión de antígeno de anticuerpo que une NGF, dentro de una composición que incluye al menos un componente adicional.
63. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 37 a 62 comprende adicionalmente la unión de un miembro de unión específico que une NGF a NGF o un fragmento de NGF.
64. Un método que comprende la unión de un miembro de unión específico que une NGF de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 a NGF humano o un fragmento de NGF humano.
65. Un método de acuerdo con la reivindicación 63 o reivindicación 64 en donde dicha unión tiene lugar en vitro.
66. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 63 a 65, comprende la unión del miembro de unión específico a NGF humano o un fragmento de NGF humano.
67. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 63 a 66 comprende determinar la cantidad de unión del miembro de unión específico a NGF o un fragmento de NGF.



68. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 37 a 67 comprende adicionalmente el uso del miembro de unión específico en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno en el que el NGF juega un papel.
69. El uso de un miembro de unión específico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno en el que el NGF juega un papel.
70. Un método de tratamiento de una enfermedad o trastorno en el que el NGF juega un papel, el método comprende administrar un miembro de unión específico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 a un paciente con la enfermedad o trastorno o en riesgo de desarrollar la enfermedad o trastorno.
71. Un método o uso de acuerdo con la reivindicación 68, reivindicación 69 o reivindicación 70, en donde la enfermedad o trastorno se selecciona del grupo que consiste de dolor , asma, enfermedad pulmonaria obstructiva crónica, fibrosis pulmonaria, otras enfermedades de inflamación de vías respiratorias, neuropatía diabética, arritmias cardíacas, VIH, artritis, soriasis y cáncer.
72. Un método o uso de acuerdo con la reivindicación 71 en donde dicho tratamiento es de dolor.

MIEMBROS DE UNIÓN ESPECÍFICOS PARA NGF

Resumen: Los miembros de unión específica para el Factor de Crecimiento de Nervio (NGF), en particular moléculas de anticuerpo anti-NGF particulares, especialmente las moléculas de anticuerpo humano, especialmente aquellas que neutralizan la actividad NGF. Los métodos para utilizar moléculas de anticuerpo anti-NGF en el diagnóstico o tratamiento de afecciones relacionadas con NGF, que incluyen dolor, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis pulmonar, otras enfermedades de inflamación de las vías aéreas, neuropatía diabética, arritmias cardíacas, VIH, artritis, soriasis y cáncer.

Figura 1A

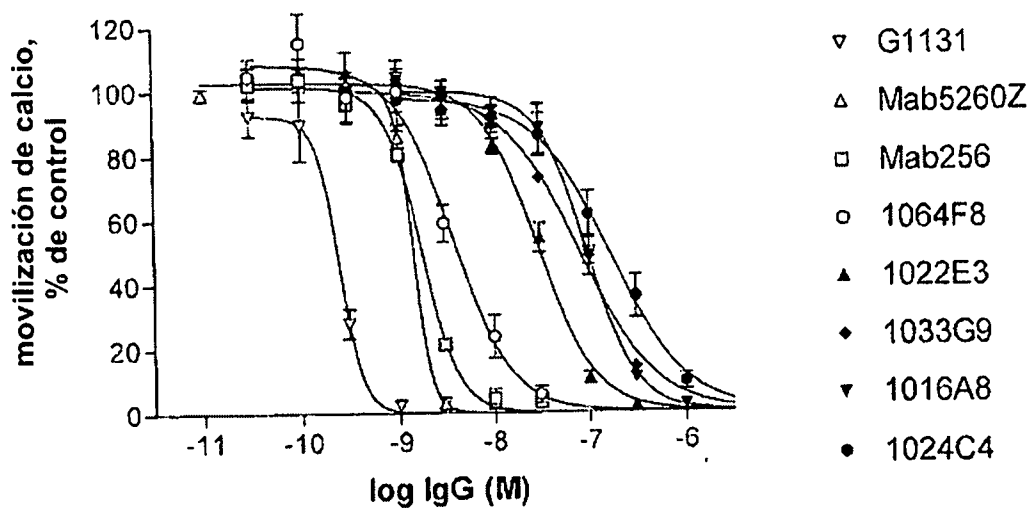


Figura 1B

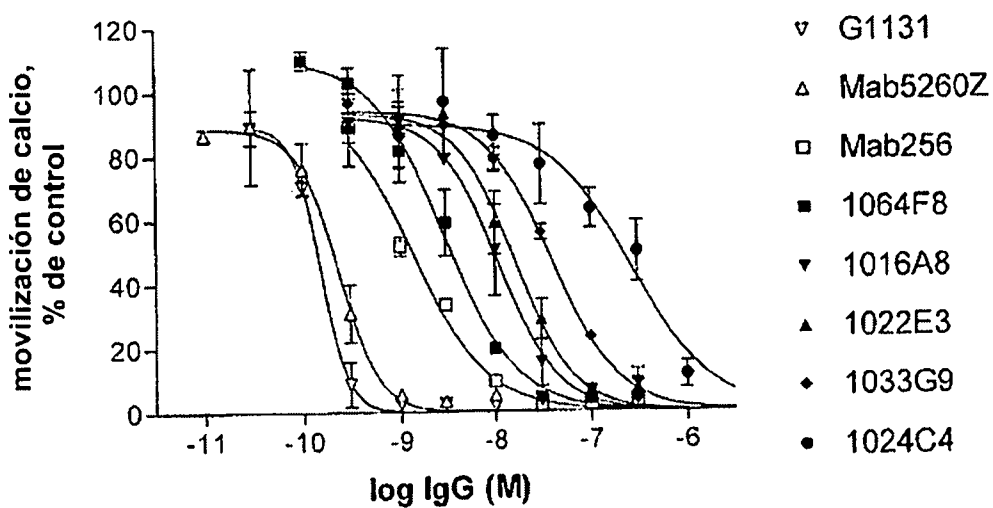


Figura 2A

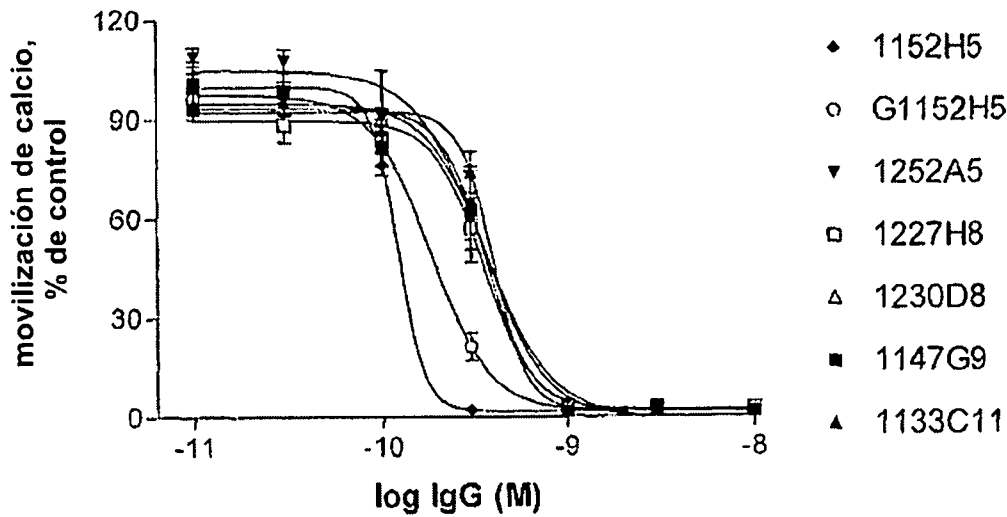
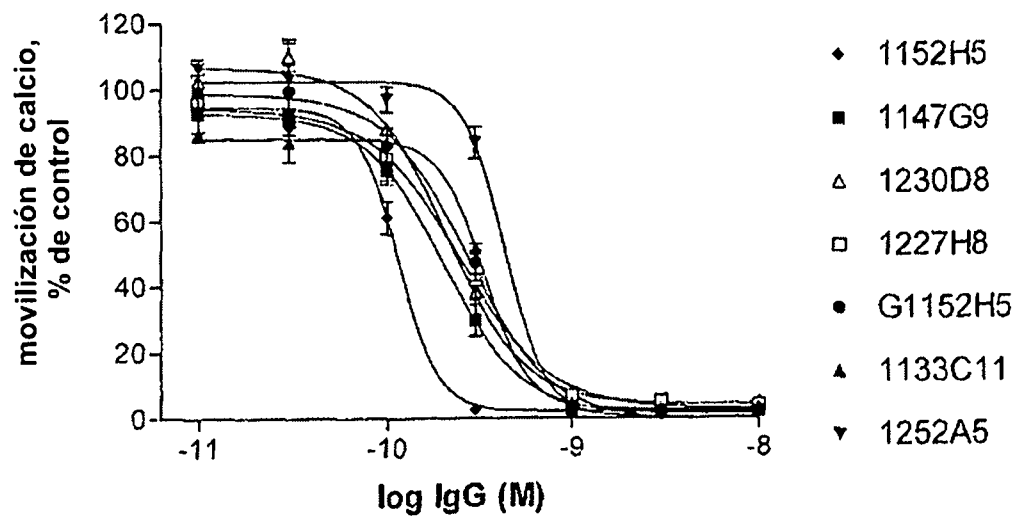


Figura 2B



347

Figura 2C

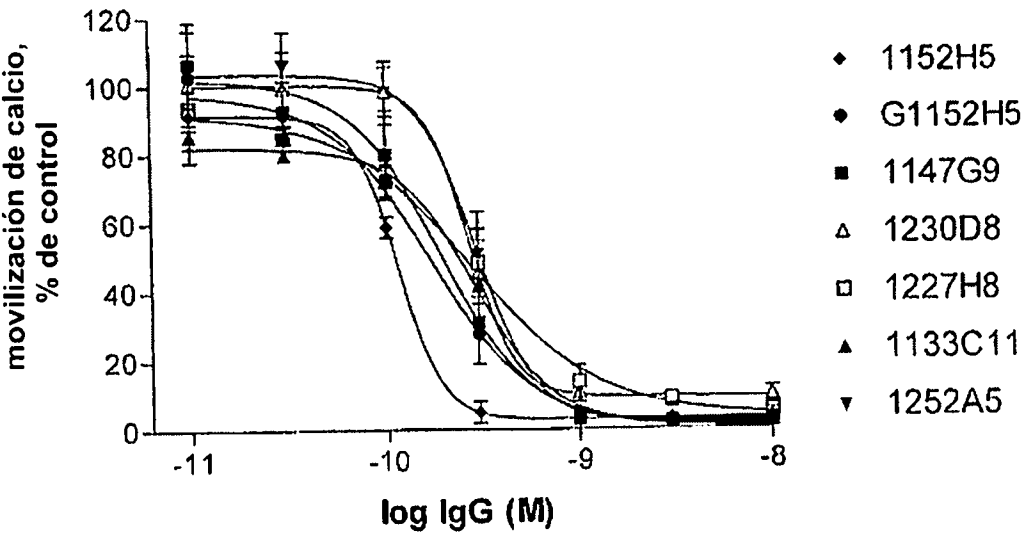


Figura 3A

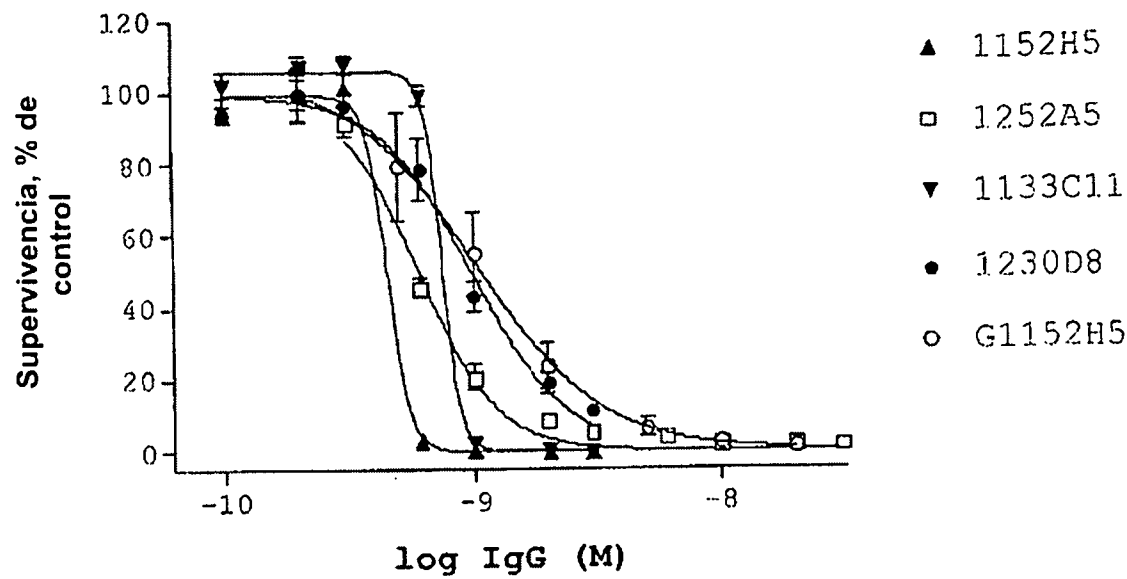
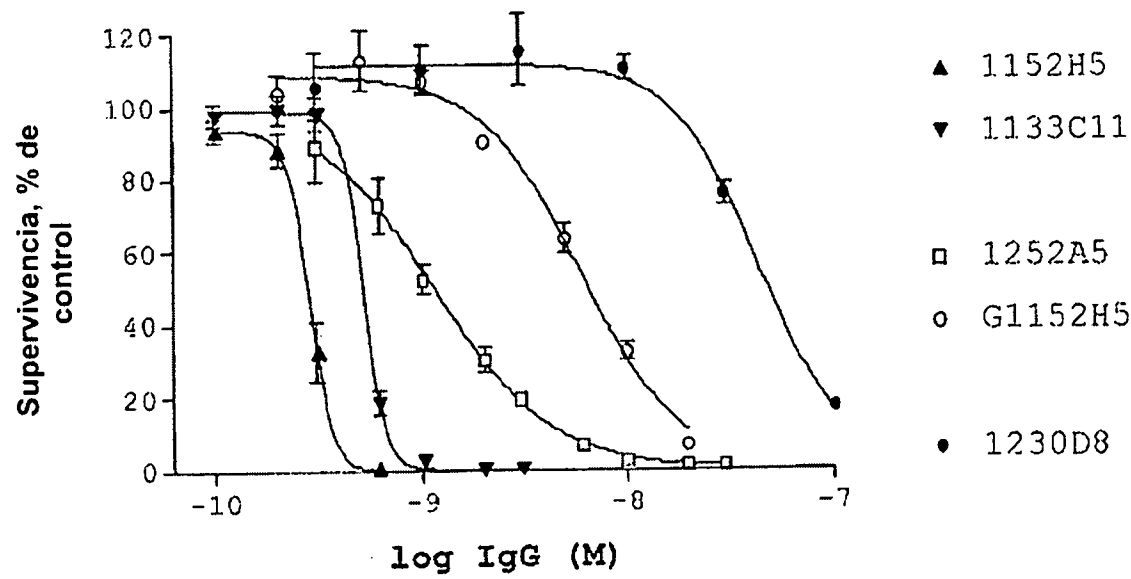


Figura 3B



349

Figura 4A

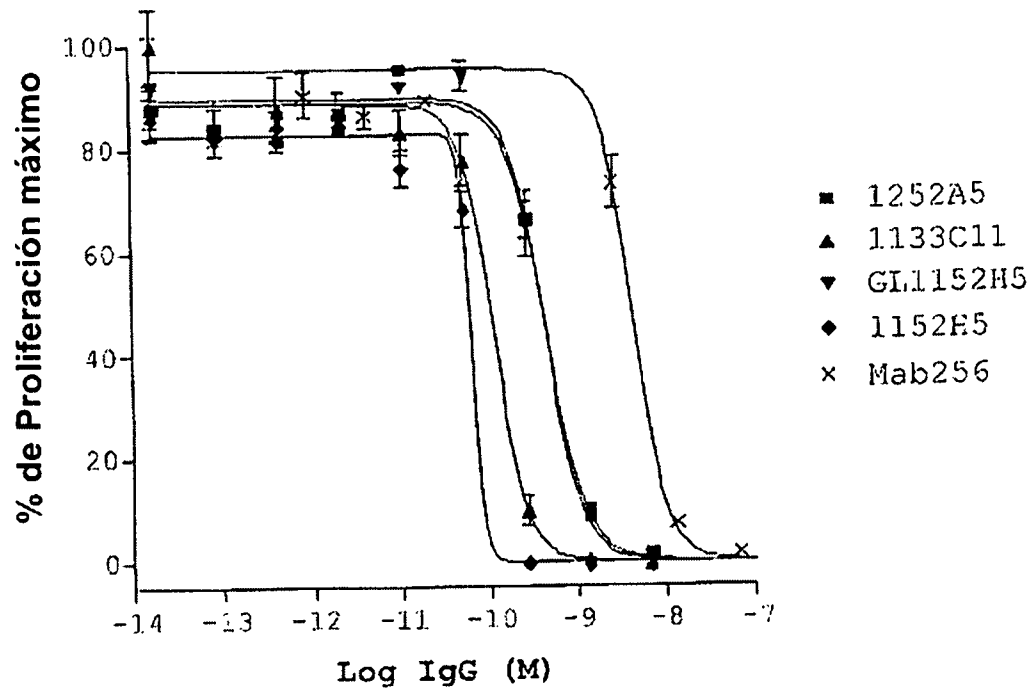
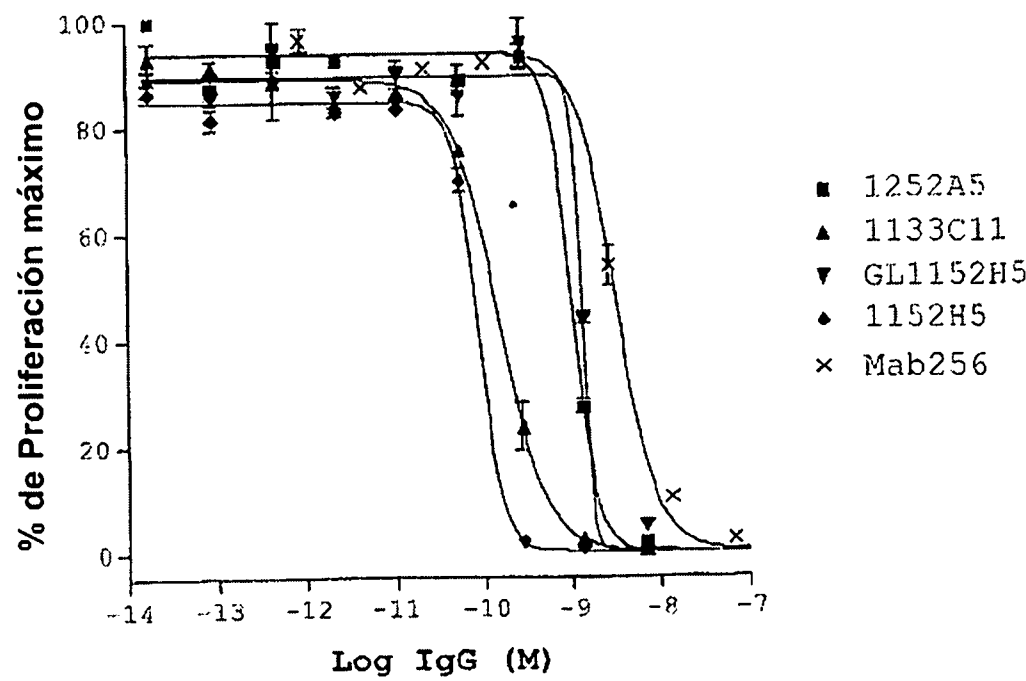


Figura 4B



350

Figura 4C

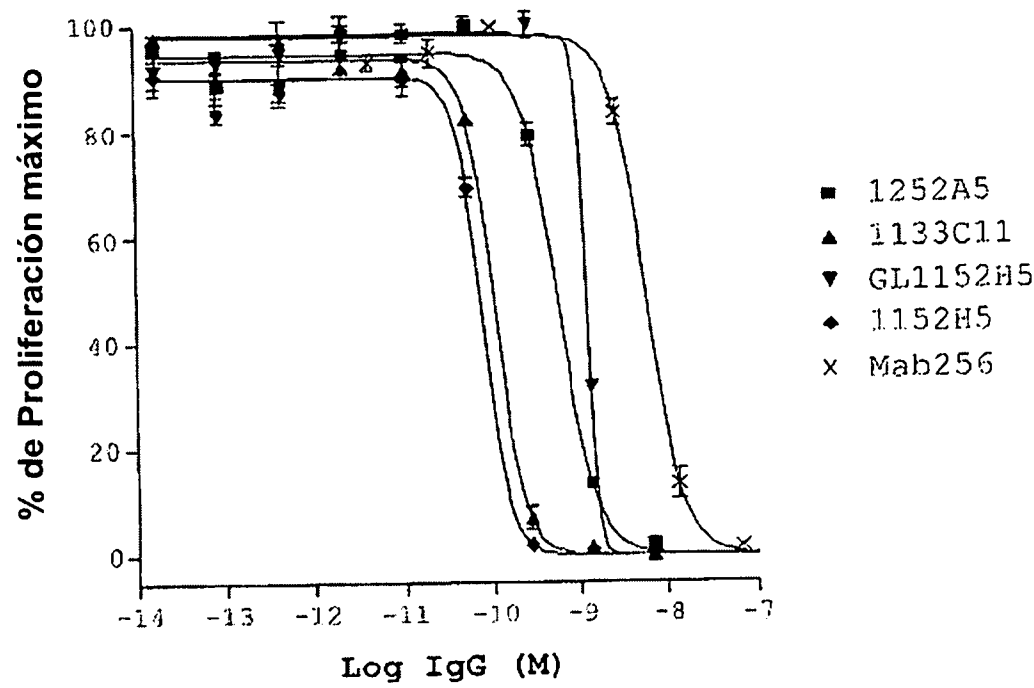
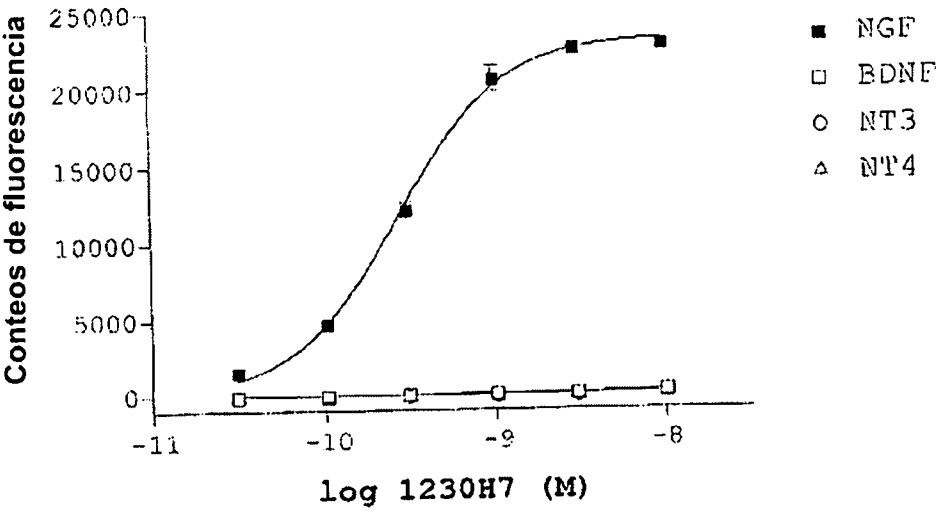


FIGURA 5



352

Figura 6A

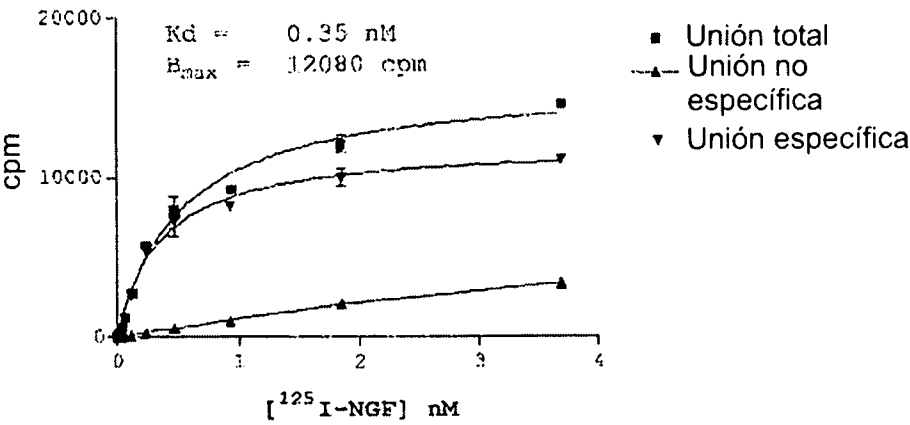


Figura 6B

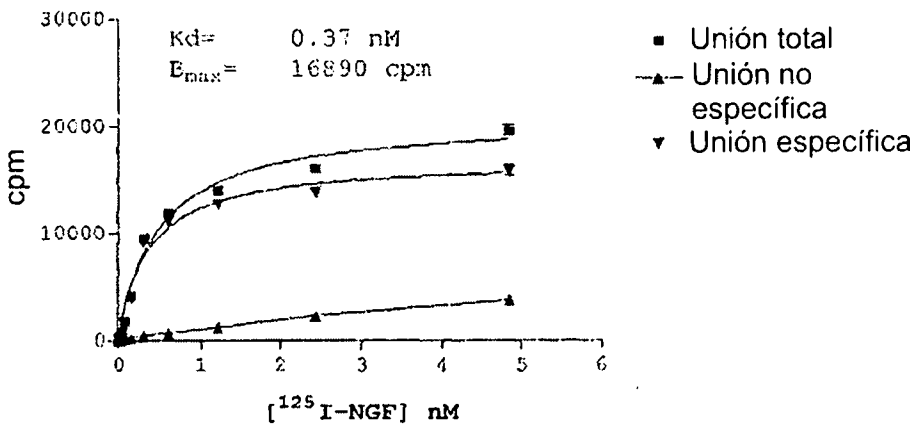


Figura 7A

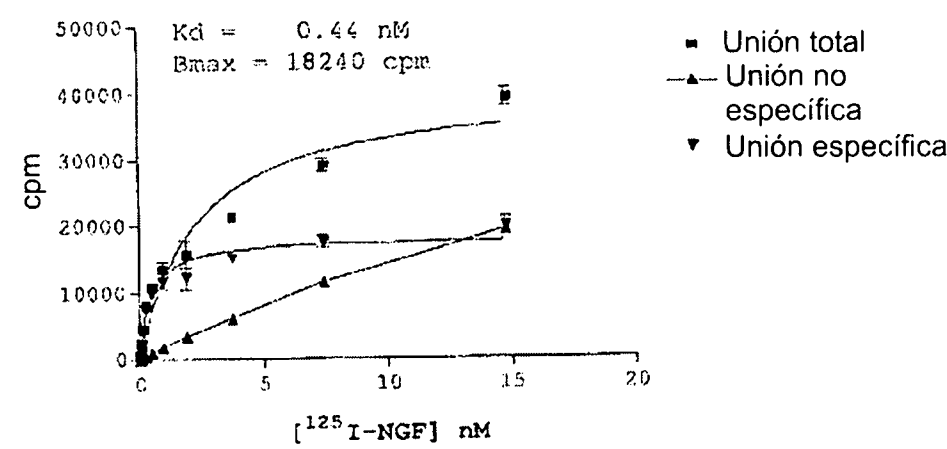
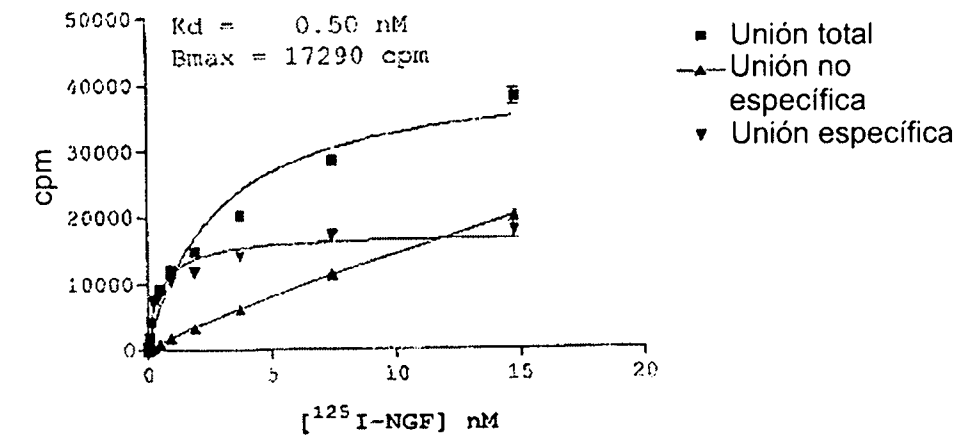
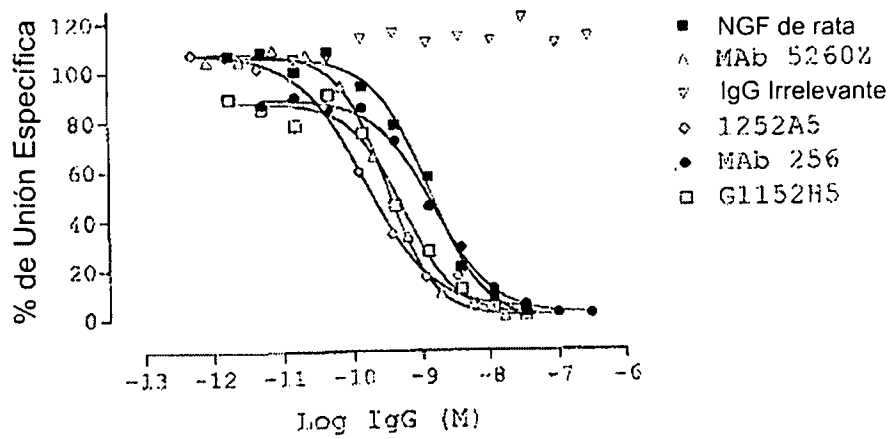
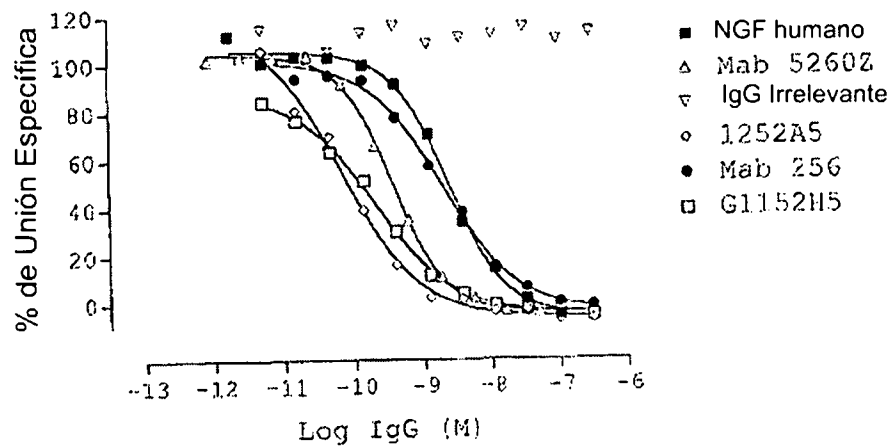


Figura 7B



35A

Figura 8A



355

Figura 9A

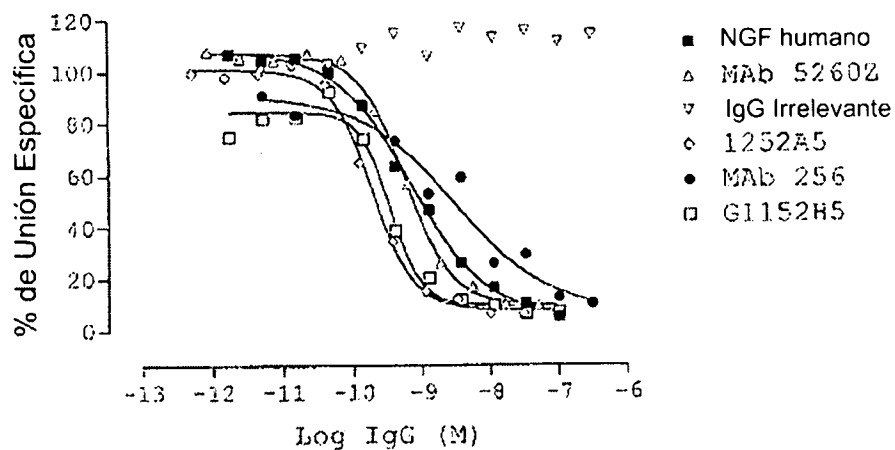
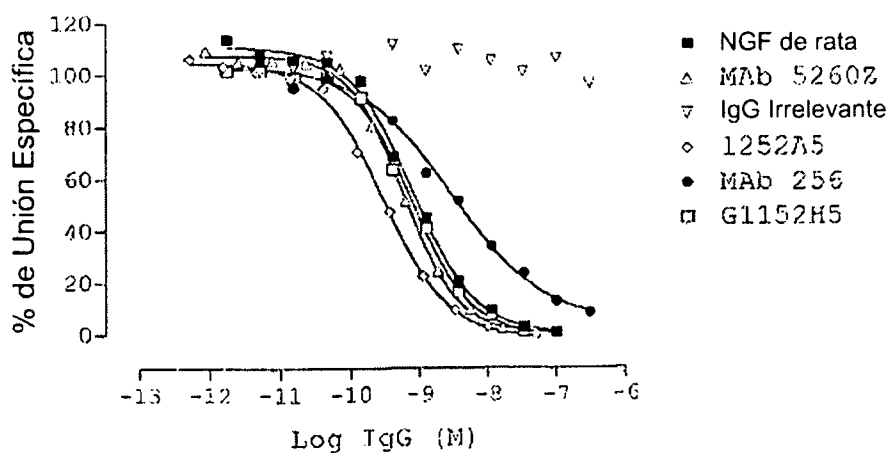
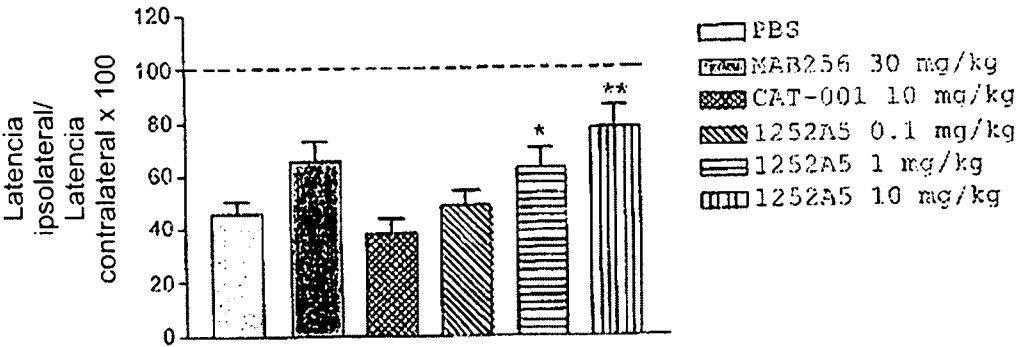


Figura 9B



394

FIGURA 10



Control de anticuerpo de isótopo nulo CAT-001*P<0.05 y **P<0.01 c.f.
(n=13-16 animales por grupo)

68
357

sequence listing
SEQUENCE LISTING

<110> Cambridge Antibody Technology Limited
<110> Elan Pharma International Limited

<120> Specific Binding Members for NGF

<130> SMW/CP6347033

<140>
<141>

<150> US 60/645,587
<151> 2005-01-24

<160> 537

<170> PatentIn version 3.1

<210> 1
<211> 396
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1064F8 VH nucleotide sequence

<400> 1
gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatgctt acacctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcgtcccca tctttggttc aacaaactac 180
gcacagaagt tccagggcag actcacgatt accgcggacg aattcacgag cacagcccat 240
atggagctga gcagcctgac atctgcggac acggccgtat attractgtgc gggaggcagt 300
gacttatatt gtagtggtgg taactgctac gggggcggtc actactacta ctacatggac 360
gtctgggggc aagggaccac ggtcaccgtc tcgagt 396

<210> 2
<211> 132
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1064F8 VH amino acid sequence

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

69
358

sequence listing

Ala Gly Gly Ser Asp Leu Tyr Cys Ser Gly Gly Asn Cys Tyr Gly Gly
100 105 110

Gly His Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
115 120 125

Thr Val Ser Ser
130

<210> 3
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1064F8 VH CDR1 amino acid sequence
<400> 3

Ser Tyr Ala Tyr Thr
1 5

<210> 4
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1064F8 VH CDR2 amino acid sequence
<400> 4

Gly Ile Val Pro Ile Phe Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 5
<211> 23
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1064F8 VH CDR3 amino acid sequence
<400> 5

Gly Ser Asp Leu Tyr Cys Ser Gly Gly Asn Cys Tyr Gly Gly Gly His
1 5 10 15

Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp Val
20

<210> 6
<211> 330
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1064F8 VL nucleotide sequence

<400> 6
tcgtctgagc tgactcagga ccctgctgtg tctgtggcct tgggacagac agtcaggatc 60
acttgactg gaaccagcag tgacgttggt ggttataact atgtctcctg gtaccaacaa 120
caccaggca aagccccaa actcatgatt tatgagggca gtaagcggcc ctcagggggtt 180

70
3J9

sequence listing

tctaatacgct tctctggctc caagtctggc aacacggcct ccctgacaat ctctgggctc 240
caggctgagg acgaggctga ttattactgc agctcatata caaccaggag cactcgagtt 300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta 330

<210> 7
<211> 110
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1064F8 VL amino acid sequence

<400> 7

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

<210> 8
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1064F8 VL CDR1 amino acid sequence

<400> 8

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

<210> 9
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1064F8 VL CDR2 amino acid sequence

<400> 9

Glu Gly Ser Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 10
<211> 10
<212> PRT

X
360

sequence listing

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1064F8 VL CDR3 amino acid sequence

<400> 10

Ser Ser Tyr Thr Thr Arg Ser Thr Arg Val
1 5 10

<210> 11

<211> 381

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1022E3 VH nucleotide sequence

<400> 11

cagggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaagtt 60
tcctgcaagg catctggata cagcttcata aactactcta tgcactgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag gacttgagtg gataggaata atcaatcctg gtggtgacag cacaaaatac 180
acacagaggt tccaggacag agtcaccatg acctggggaca cgtccacgag cacagtctac 240
atggacctca gcagcctgag atctgaggac acggccatct attactgtgc gagaggcctc 300
caccatcc ctatgatgtt agcgactatt aacccaattt ttgcctactg gggccaggga 360
accctggtca ccgtctcgag t 381

<210> 12

<211> 127

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1022E3 VH amino acid sequence

<400> 12

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 Ser Phe Ile Asn Tyr
20 25 30

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

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

Gln Asp Arg Val Thr Met Thr Trp Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Leu His Pro Ile Pro Met Met Leu Ala Thr Ile Asn Pro
100 105 110

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

32
361

sequence listing

<210> 13
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1022E3 VH CDR1 amino acid sequence

<400> 13

Asn Tyr Ser Met His
1 5

<210> 14
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1022E3 VH CDR2 amino acid sequence

<400> 14

Ile Ile Asn Pro Gly Gly Asp Ser Thr Lys Tyr Thr Gln Arg Phe Gln
1 5 10 15

Asp

<210> 15
<211> 18
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1022E3 VH CDR3 amino acid sequence

<400> 15

Gly Leu His Pro Ile Pro Met Met Leu Ala Thr Ile Asn Pro Ile Phe
1 5 10 15

Ala Tyr

<210> 16
<211> 330
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1022E3 VL nucleotide sequence

<400> 16

tcttctgagc tgactcagga ccctgctgta tctgtggcct tgggacagac agtcaggatc	60
acatgccgag gagacagcct ccgaaactat tatgcaaact ggtaccagca gaagccggga	120
caggccccctg tacttgtcat ctatgatgaa aataagcggc cctcagggat cccagaccga	180
ttctctggct ccggctcagg gaacacagct tccttgacca tcaccggggc tcaggcggaa	240
gatgaggctg actatttctg caactcccgg gacacctttg gttacgttcg cgatgtgtta	300
ttcggcggag ggaccaaggt caccgtccta	330

<210> 17
<211> 110
<212> PRT
<213> Homo sapiens

13
362

sequence listing

<220>

<223> 1022E3 VL amino acid sequence

<400> 17

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

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

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

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

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

Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Asn Ser Arg Asp Thr Phe Gly Tyr Val
85 90 95

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

<210> 18

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1022E3 VL CDR1 amino acid sequence

<400> 18

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

<210> 19

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1022E3 VL CDR2 amino acid sequence

<400> 19

Asp Glu Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 20

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1022E3 VL CDR3 amino acid sequence

<400> 20

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

<210> 21

<211> 375

74
363

sequence listing

<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1083H4 VH nucleotide sequence

<400> 21
cagatgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaaga ccgggtcctc agtgaagggt 60
tcctgcaagg cttccggata caccttcgcc taccactacc tacactgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatcccta tctttggtac aacaaactac 180
gcacagaggt tccaggacag agtcacgatt accgcggacg agtccaccag cacagcctac 240
atggagttga gcagtctgag atctgaggac acggccgtct attactgtgc gagtgtgat 300
tacgtttggg ggagttatcg tcccgactgg tacttcgatc tctggggcag agggacaatg 360
gtcaccgtct cgagt 375

<210> 22
<211> 125
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1083H4 VH amino acid sequence

<400> 22
Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Thr Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ala Tyr His
20 25 30
Tyr Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Gln Arg Phe
50 55 60
Gln Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ser Ala Asp Tyr Val Trp Gly Ser Tyr Arg Pro Asp Trp Tyr Phe
100 105 110
Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 23
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1083H4 VH CDR1 amino acid sequence

<400> 23
Tyr His Tyr Leu His
1 5

364

sequence listing

<210> 24
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1083H4 VH CDR2 amino acid sequence

<400> 24

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

Asp

<210> 25
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1083H4 VH CDR3 amino acid sequence

<400> 25

Ala Asp Tyr Val Trp Gly Ser Tyr Arg Pro Asp Trp Tyr Phe Asp Leu
1 5 10 15

<210> 26
<211> 330
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1083H4 VL nucleotide sequence

<400> 26
cagtctgtgt tgacgcagcc gccctcagcg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatc 60
tcttggttctg gaagcagctc caacatcggg agtaacactg taaactggta ccagcgactc 120
ccaggagcgg ccccccaact cctcatctac aataatgacc agcggccctc agggatccct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcaggctccc tggatcatcag tgggctccag 240
tctgaagatg aggctgatta ctactgtgcg tcatgggatg acagtctgaa tggtcgggtg 300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta 330

<210> 27
<211> 110
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1083H4 VL amino acid sequence

<400> 27

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
35 40 45

76
365

sequence listing

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

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

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

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

<210> 28
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1083H4 VL CDR1 amino acid sequence

<400> 28

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

<210> 29
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1083H4 VL CDR2 amino acid sequence

<400> 29

Asn Asn Asp Gln Arg Pro Ser
1 5

<210> 30
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1083H4 VL CDR3 amino acid sequence

<400> 30

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

<210> 31
<211> 384
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1021E5 VH nucleotide sequence

<400> 31

gaagtgcagc	tggtgcagtc	tggggctgag	gtgaagaagc	ctgggtcctc	ggtgaaggtc	60
tcctgcaagg	cttctggagg	caccttcagc	acctatggta	tctcatgggt	gcgacaggcc	120
cctggacaag	gacttgagtg	gataggaggg	attattccta	tctttgacac	aggcaactct	180
gcacagagct	tccagggcag	agtcacgatt	accgcggacg	aatccacgag	cacagcctac	240
atggagggtga	gcagcctgag	atctgacgac	acggccgtat	attattgtgc	aagttcaagt	300

7A
366

sequence listing
cgtatctacg actatgccgg ggggtgaccac tactactacg atatggatgt ctggggccag 360
gggacaatgg tcaccgtctc gagt 384

<210> 32
<211> 128
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1021E5 VH amino acid sequence

<400> 32

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

<210> 33
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1021E5 VH CDR1 amino acid sequence

<400> 33

Thr Tyr Gly Ile Ser
1 5

<210> 34
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1021E5 VH CDR2 amino acid sequence

<400> 34

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

78
367

sequence listing

<210> 35
<211> 19
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1021E5 VH CDR3 amino acid sequence

<400> 35

Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Tyr Ala Gly Gly Asp His Tyr Tyr Tyr Asp
1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 36
<211> 330
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1021E5 VL nucleotide sequence

<400> 36
caggctgtgc tgactcagcc gtcctcagtg tctacgcccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcctgctctg gaagcagctc caacattggg aataattatg tatcgtggta ccagcagctc 120
ccaggaacag cccccaaact cctcatttat gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatggggata gcagcctgag tgcttggggtg 300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta 330

<210> 37
<211> 110
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1021E5 VL amino acid sequence

<400> 37

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

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
20 25 30

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

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

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

Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu
85 90 95

Ser Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

79
368

100 sequence listing 105 110

<210> 38
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1021E5 VL CDR1 amino acid sequence

<400> 38

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

<210> 39
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1021E5 VL CDR2 amino acid sequence

<400> 39

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 40
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1021E5 VL CDR3 amino acid sequence

<400> 40

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

<210> 41
<211> 366
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1033G9 VH nucleotide sequence

<400> 41
gaagtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaggaagc ctgggtcctc cgtgaaggctc 60
tcctgcaagg cttctggaga cacctccacc ttgtattcta tcaactgggt gcgacaggctc 120
cctggacaag gacttgagtg gatgggagcg atcatcccta tctttggttt aacagactac 180
gcacaggagt tccagggcag actcacgatt accgcggacg aatccacgaa cacagcctac 240
atggagctga ccggcctgag gtctgaggac acggccatat attattgtgc gagaaatctc 300
tttacaactc tcagctactg gtacttcgat ctctggggcc aaggaaccct ggtcaccgctc 360
tcgagt 366

<210> 42
<211> 122
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1033G9 VH amino acid sequence

8C
369

sequence listing

<400> 42

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asn Leu Phe Thr Thr Leu Ser Tyr Trp Tyr Phe Asp Leu Trp
100 105 110

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

<210> 43

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1033G9 VH CDR1 amino acid sequence

<400> 43

Leu Tyr Ser Ile Asn
1 5

<210> 44

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1033G9 VH CDR2 amino acid sequence

<400> 44

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

Gly

<210> 45

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1033G9 VH CDR3 amino acid sequence

<400> 45

Asn Leu Phe Thr Thr Leu Ser Tyr Trp Tyr Phe Asp Leu

SP
370

1 5 sequence listing
10

<210> 46
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1033G9 VL nucleotide sequence

<400> 46
tcgtctgagc tgactcagga ccctgctgtg tctgtggcct tgggacagac agtcaggatc 60
acttgccaag gagacagact cagaagctat tatgcaagct ggtaccagca gaagccagga 120
caggcccttg tacttgtcat ctatggtaaa aacaaccggc cctcagggat cccagaccga 180
ttctctggct ccagctcagg aaacacagct tccttgacca tctctggggc tcaggcgga 240
gatgaggctg actattactg taactcccgg gacagcagtg gtaaccatgt ggtattcggc 300
ggagggaccc tgctgaccgt cctg 324

<210> 47
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1033G9 VL amino acid sequence

<400> 47
Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
1 5 10 15
Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Arg Leu Arg Ser 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 Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asn His
85 90 95
Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Leu Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 48
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1033G9 VL CDR1 amino acid sequence

<400> 48
Gln Gly Asp Arg Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

82
371

sequence listing

<210> 49
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1033G9 VL CDR2 amino acid sequence

<400> 49

Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 50
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1033G9 VL CDR3 amino acid sequence

<400> 50

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asn His Val Val
1 5 10

<210> 51
<211> 378
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1016A8 VH nucleotide sequence

<400> 51
gaggtccagc tgggtgcagtc tggggctgag ctgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60
tcctgcaagg catctggata ccccttcacc agctactata tgcactgggt gcggcaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggactt gttgatcctg aagatgggtga aacaatatac 180
gcagagaagt tccagggcag agtcaccata accgcggaca cgtctacaga cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attcctgtgc aacatccagt 300
cacaactatg ggaccgcgtc ctactaccac tacggcatgg acgtctgggg caggggggaca 360
atggtcaccg tctcttca 378

<210> 52
<211> 126
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1016A8 VH amino acid sequence

<400> 52

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

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

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

Gly Leu Val Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr Ile Tyr Ala Glu Lys Phe
50 55 60

83
372

sequence listing

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

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

Ala Thr Ser Ser His Asn Tyr Gly Thr Ala Ser Tyr Tyr His Tyr Gly
100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Arg Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 53
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1016A8 VH CDR1 amino acid sequence
<400> 53

Ser Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 54
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1016A8 VH CDR2 amino acid sequence
<400> 54

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

Gly

<210> 55
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1016A8 VH CDR3 amino acid sequence
<400> 55

Ser Ser His Asn Tyr Gly Thr Ala Ser Tyr Tyr His Tyr Gly Met Asp
1 5 10 15

Val

<210> 56
<211> 330
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1016A8 VL nucleotide sequence

<400> 56
cagtctgtgc tgactcagcc accctcagcg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatc 60
Página 16

84
373

sequence listing

tcttgttctg gaagcagctc caacatcggg agtaacactg taaactggta ccagcgactc 120
ccaggagcgg ccccccaact cctcatctac aataatgacc agcggccctc agggatccct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcaggctccc tggatcatcag tgggctccag 240
tctgaagatg aggctgatta ctactgtgcg tcatgggatg acagtctgaa tggtcgggtg 300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta 330

<210> 57
<211> 110
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1016A8 VL amino acid sequence

<400> 57

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
35 40 45

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

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

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

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

<210> 58
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1016A8 VL CDR1 amino acid sequence

<400> 58

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

<210> 59
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1016A8 VL CDR2 amino acid sequence

<400> 59

Asn Asn Asp Gln Arg Pro Ser
1 5

374

sequence listing

<210> 60
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1016A8 VL CDR3 amino acid sequence

<400> 60

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

<210> 61
<211> 366
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1028F8 VH nucleotide sequence

<400> 61
gaggtgcagc tggttgagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttagc agctatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120
ccaggggaagg ggctggagtg ggtctcagct attatttgta gtggtggtag cacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaataa acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagccggc 300
ggcagtggtt gggttcgagaa ctgggttcgac ccctgggggcc ggggcaccct ggtcaccgtc 360
tcgagt 366

<210> 62
<211> 122
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1028F8 VH amino acid sequence

<400> 62

Glu Val Gln Leu Leu 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 Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ala Ile Ile Gly Ser Gly Gly 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 Ala Gly Gly Ser Gly Trp Phe Glu Asn Trp Phe Asp Pro Trp
100 105 110

38

sequence listing
Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 63
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1028F8 VH CDR1 amino acid sequence

<400> 63
Ser Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 64
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1028F8 VH CDR2 amino acid sequence

<400> 64
Ala Ile Ile Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 65
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1028F8 VH CDR3 amino acid sequence

<400> 65
Ala Gly Gly Ser Gly Trp Phe Glu Asn Trp Phe Asp Pro
1 5 10

<210> 66
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1028F8 VL nucleotide sequence

<400> 66
cagtctgtgc tgacgcagcc gccctctgtg tccgtgtccc caggacagac agccaccatc 60
acctgctctg gagacaattt ggaagataag tatgtttctt ggtatcaaca aaaggcaggc 120
cagtccccctg tgttggtcat ctttcaggat tctaagcggc cctcagagat ccctgagcga 180
ttctctggct ccaactcagg gaacacagcc actctaacca tcagcgggac cctgagtggg 240
gatgaggctg actattactg tcagggtgtgg gacgccggaa ttgacccttg ggcttttcggc 300
ggagggacca agctgaccgt ccta 324

<210> 67
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

sequence listing

<220>

<223> 1028F8 VL amino acid sequence

<400> 67

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

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

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

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

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

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

Trp Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 68

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1028F8 VL CDR1 amino acid sequence

<400> 68

Ser Gly Asp Asn Leu Glu Asp Lys Tyr Val Ser
1 5 10

<210> 69

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1028F8 VL CDR2 amino acid sequence

<400> 69

Gln Asp Ser Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 70

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1028F8 VL CDR3 amino acid sequence

<400> 70

Gln Val Trp Asp Ala Gly Ile Asp Pro Trp Ala
1 5 10

<210> 71

<211> 387

388

377

sequence listing

<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1033B2 VH nucleotide sequence

<400> 71
caggtacagc tgcagcagtc aggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaagctc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc tcctttggta tcagctgggt gcggcaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gctgggaagg atcatccctt tccttggtcc agcggactac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccaggag cacagcgtac 240
atggaactga gcagcctgac atctgaggac acggccgtct atttctgtgc gagatccttc 300
tacgatattt tgacgggtta ttatgagggg gtcttctact actacatgga cgtctggggc 360
caagggacaa tggtcaccgt ctcgagt 387

<210> 72
<211> 129
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1033B2 VH amino acid sequence

<400> 72
Gln val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30
Gly Ile Ser Trp val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Gly Arg Ile Ile Pro Phe Leu Gly Pro Ala Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Arg Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Phe Tyr Asp Ile Leu Thr Gly Tyr Tyr Glu Gly Val Phe
100 105 110
Tyr Tyr Tyr Met Asp val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr val Ser
115 120 125

Ser

<210> 73
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1033B2 VH CDR1 amino acid sequence

<400> 73

378

sequence listing

Ser Phe Gly Ile Ser
1 5

<210> 74
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1033B2 VH CDR2 amino acid sequence

<400> 74

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

Gly

<210> 75
<211> 20
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1033B2 VH CDR3 amino acid sequence

<400> 75

Ser Phe Tyr Asp Ile Leu Thr Gly Tyr Tyr Glu Gly Val Phe Tyr Tyr
1 5 10 15

Tyr Met Asp Val
20

<210> 76
<211> 330
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1033B2 VL nucleotide sequence

<400> 76
cagtctgtgc tgattcagcc tgcctccgtg tctgggtccc ctggacagtc gatcaccatc 60
tcttgactcg gaaccagcag tgacgttggt gggtataact atgtctcctg gtaccaacaa 120
caccagggca aagcccccaa actcatgatt tatgagggca gtaagcggcc ctcagggggt 180
tctaatcgct tctctggctc caagtctggc aacacggcct ccctgacaat ctctgggctc 240
caggctgagg acgaggctga ttattactgc agctcatata caaccaggag cactcgagtt 300
tttggcggag ggaccaagct gaccgtccta 330

<210> 77
<211> 110
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1033B2 VL amino acid sequence

<400> 77

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

910
379

sequence listing

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

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

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

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

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

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

<210> 78
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1033B2 VL CDR1 amino acid sequence

<400> 78

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

<210> 79
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1033B2 VL CDR2 amino acid sequence

<400> 79

Glu Gly Ser Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 80
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1033B2 VL CDR3 amino acid sequence

<400> 80

Ser Ser Tyr Thr Thr Arg Ser Thr Arg Val
1 5 10

<210> 81
<211> 387
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1024C4 VH nucleotide sequence

<400> 81
cagggtgcagc tgcaggagtc ggggggaggc gtgggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

911
380

sequence listing
tcctgtgcag cctctggatt cgccttcaaa aagtatggcc tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtgggcggt acttcttatg atggaagtaa aaattactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaagtga acagcctgag acctgaggac acggctgtct attactgtgc gaaagatggg 300
gaggtggggg atcttcacct agtacctttc cgtcaggact ccggtttgga cgtctggggc 360
agaggcaccc tggtcaccgt ctcgagt 387

<210> 82
<211> 129
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1024C4 VH amino acid sequence

<400> 82

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

<210> 83
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1024C4 VH CDR1 amino acid sequence

<400> 83

Lys Tyr Gly Leu His
1 5

<210> 84
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

92/381

sequence listing

<220>

<223> 1024C4 VH CDR2 amino acid sequence

<400> 84

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

Gly

<210> 85

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1024C4 VH CDR3 amino acid sequence

<400> 85

Asp Gly Glu Val Gly Asp Leu His Leu Val Pro Phe Arg Gln Asp Ser
1 5 10 15

Gly Leu Asp Val
20

<210> 86

<211> 318

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1024C4 VL nucleotide sequence

<400> 86

cagtcctgtgc	tgactcagcc	accctcagtg	tccgtgtccc	caggacagac	agccagcatc	60
acctgctctg	gagataattt	gggtgataaa	tatgttcact	ggtatcagca	gaagccaggc	120
cagtccccctg	tgctggtcac	ttatcaagat	accaagcgac	cctcagggat	ccctgaacga	180
ttctctggct	ccaactctgg	gaacacagcc	actctgacca	tcagcgggac	ccaggctatg	240
gatgaggctg	gctattactg	tcaggcatgg	gacagcagca	ctgtggtatt	cggcggaggg	300
accaagctga	ccgtccta					318

<210> 87

<211> 106

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1024C4 VL amino acid sequence

<400> 87

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

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

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

Gln Asp Thr Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

93
372

sequence listing
60

50

55

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

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

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

<210> 88
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1024C4 VL CDR1 amino acid sequence

<400> 88

Ser Gly Asp Asn Leu Gly Asp Lys Tyr Val His
1 5 10

<210> 89
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1024C4 VL CDR2 amino acid sequence

<400> 89

Gln Asp Thr Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 90
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1024C4 VL CDR3 amino acid sequence

<400> 90

Gln Ala Trp Asp Ser Ser Thr Val Val
1 5

<210> 91
<211> 363
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1057F11 VH nucleotide sequence

<400> 91
gaggtgcagc tgggtggagac tgggggagggc gtgggtccagc ctgggacgtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agccatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggccagg ggctggagtg ggtggcacat gcatgggtctg atggaagtaa taaatattat 180
gcagactccc tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaggaa cacgctgtat 240
ctgcagatga acagcctgag agccgaggac acggctgtat attactgtgc gagagatgga 300
cagcagctgg ccaactacgc tatggacgtc tgggggaggc ggaccacggg caccgtctcg 360

94
383

sequence listing

agt

363

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

<220>
<223> 1057F11 VH amino acid sequence

<400> 92

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

<210> 93
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1057F11 VH CDR1 amino acid sequence

<400> 93

Ser His Gly Met His
1 5

<210> 94
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1057F11 VH CDR2 amino acid sequence

<400> 94

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

Gly

98
384

sequence listing

<210> 95
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1057F11 VH CDR3 amino acid sequence

<400> 95

Asp Gly Gln Gln Leu Ala Asn Tyr Ala Met Asp Val
1 5 10

<210> 96
<211> 321
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1057F11 VL nucleotide sequence

<400> 96
gacatccaga tgacccagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtc gggcattaac agttatttag cctggtatca gcaaatacca 120
gggaaagccc ctaacctcct gatctatgct gcatccactt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg cgacttatta ctgtcaacag cttaatactt accccttcac tttcggccct 300
gggactaagg tggaaatcaa a 321

<210> 97
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1057F11 VL amino acid sequence

<400> 97

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

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 98
<211> 11

sequence listing

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1057F11 VL CDR1 amino acid sequence

<400> 98

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

<210> 99
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1057F11 VL CDR2 amino acid sequence

<400> 99

Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser
1 5

<210> 100
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1057F11 VL CDR3 amino acid sequence

<400> 100

Gln Gln Leu Asn Thr Tyr Pro Phe Thr
1 5

<210> 101
<211> 385
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1126F1 VH nucleotide sequence

<400> 101
gaggtgcagc tggtgcagac tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc acctatggta tctcatgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag gacttgagtg gataggaggg attattccta tctttgacac aggcaactct 180
gcacagagct tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
atggagggtga gcagcctgag atctgacgac acggccgtat attattgtgc aagttcaagt 300
cgtatctacg acgccaaccg ccaggccgctc ccctactacg atatggatgt ctggggccag 360
gggacaatgg tcaccgtctc ctcag 385

<210> 102
<211> 128
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1126F1 VH amino acid sequence

<400> 102

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

97X
386

sequence listing

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

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

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe
50 55 60

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

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

Ala Ser Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Ala Asn Arg Gln Ala Val Pro Tyr
100 105 110

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

<210> 103
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1126F1 VH CDR1 amino acid sequence
<400> 103

Thr Tyr Gly Ile Ser
1 5

<210> 104
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1126F1 VH CDR2 amino acid sequence
<400> 104

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 105
<211> 19
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1126F1 VH CDR3 amino acid sequence
<400> 105

Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Ala Asn Arg Gln Ala Val Pro Tyr Tyr Asp
1 5 10 15

Met Asp Val

48
387

sequence listing

<210> 106
<211> 330
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1126F1 VL nucleotide sequence

<400> 106
caggctgtgc tgactcagcc gtcctcgggtg tctacgcccc caggacagat ggtcaccatc 60
tcctgctctg gaagcagctc cgacattggg aataattatg tatcgtggta ccagcagctc 120
ccaggaacag ccccaaaact cctcatTTat gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag tgcttgggtg 300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta 330

<210> 107
<211> 110
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1126F1 VL amino acid sequence

<400> 107

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

<210> 108
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1126F1 VL CDR1 amino acid sequence

<400> 108

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

<210> 109

sequence listing

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

<220>
 <223> 1126F1 VL CDR2 amino acid sequence

<400> 109

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
 1 5

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

<220>
 <223> 1126F1 VL CDR3 amino acid sequence

<400> 110

Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu Ser Ala Trp val
 1 5 10

<210> 111
 <211> 385
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <223> 1126G5 VH nucleotide sequence

<400> 111
 gaggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggctc 60
 tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc acctatggta tctcatgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag gccttgagtg gataggaggg attattccta tctttgacac aggcaactct 180
 gcacagagct tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
 atggaggtga gcagcctgag atctgacgac acggccgtat attattgtgc aagttcaagt 300
 cgtatctacg acttcacgct cggcctcgct ccctactacg atatggatgt ctggggccag 360
 gggacaatgg tcaccgtctc ctcag 385

<210> 112
 <211> 128
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <223> 1126G5 VH amino acid sequence

<400> 112

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

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

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

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe
 50 55 60

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

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

Ala Ser Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Phe Thr Ser Gly Leu Ala Pro Tyr
100 105 110

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

<210> 113
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1126G5 VH CDR1 amino acid sequence

<400> 113

Thr Tyr Gly Ile Ser
1 5

<210> 114
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1126G5 VH CDR2 amino acid sequence

<400> 114

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 115
<211> 19
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1126G5 VH CDR3 amino acid sequence

<400> 115

Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Phe Thr Ser Gly Leu Ala Pro Tyr Tyr Asp
1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 116
<211> 330
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1126G5 VL nucleotide sequence

<400> 116
caggctgtgc tgactcagcc gtcctcagtg tctacgcccc caggacagaa ggtcaccatc 60

10X
390

sequence listing
tcctgctctg gaagcagctc caacattggg aataattatg ttcgtggta ccagcagctc 120
ccaggaacag cccccaact cctcatttat gacaataata agcgaccccc agggattcct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag tacttgggtg 300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta 330

<210> 117
<211> 110
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1126G5 VL amino acid sequence

<400> 117

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

<210> 118
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1126G5 VL CDR1 amino acid sequence

<400> 118

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

<210> 119
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1126G5 VL CDR2 amino acid sequence

<400> 119

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Pro
1 5

10/391

sequence listing

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

<220>
<223> 1126G5 VL CDR3 amino acid sequence

<400> 120

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

<210> 121
<211> 386
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1126H5 VH nucleotide sequence

<400> 121
gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggctc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc acctatggta tctcatgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag gacttgagtg gataggaggg attattccta tctttgacgc aggcaactct 180
gcacagagct tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcccac 240
atggaggtga gcagcctgag atctgaagac acggccgtat attattgtgc aagttcaagt 300
cgtatctacg accaccacat ccagaagggg ggttactacg atatggatgt ctggggccag 360
gggacaatgg tcaccgtctc ctcagg 386

<210> 122
<211> 128
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1126H5 VH amino acid sequence

<400> 122

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

102/392

sequence listing

115120125

<210> 123<211> 5<212> PRT<213> Homo sapiens<220><223> 1126H5 VH CDR1 amino acid sequence<400> 123Thr Tyr Gly Ile Ser15<210> 124<211> 17<212> PRT<213> Homo sapiens<220><223> 1126H5 VH CDR2 amino acid sequence<400> 124Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Ala Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe Gln151015Gly<210> 125<211> 19<212> PRT<213> Homo sapiens<220><223> 1126H5 VH CDR3 amino acid sequence<400> 125Ser Ser Arg Ile Tyr Asp His His Ile Gln Lys Gly Gly Tyr Tyr Asp15515Met Asp Val<210> 126<211> 331<212> DNA<213> Homo sapiens<220><223> 1126H5 VL nucleotide sequence<400> 126caggctgtgc tgactcagcc gtcctcagtg tctacgcccc caggacagaa ggtcaccatc 60tcctgctctg gaagcagctc caacattggg aataattatg tatcgtggta ccagcagctc 120ccaggaacag cccccaaact cctcatttat gacaataata agcgaccctc agggattcct 180gaccgattct ctggctccaa gtccggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag tgcttggggtg 300ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccct a 331<210> 127<211> 110

Página 36

104
393

sequence listing

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1126H5 VL amino acid sequence

<400> 127

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

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
20 25 30

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

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

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

Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu
85 90 95

Ser Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

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

<220>
<223> 1126H5 VL CDR1 amino acid sequence

<400> 128

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

<210> 129
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1126H5 VL CDR2 amino acid sequence

<400> 129

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

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

<220>
<223> 1126H5 VL CDR3 amino acid sequence

<400> 130

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

sequence listing

<210> 131
<211> 378
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1127D9 VH nucleotide sequence

<400> 131
gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc acctatggta tctcatgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag gacttgagtg gataggagga attattccta tctttgacac aggcaactct 180
gcacagagct tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatcaacgag cacagcctac 240
atggaggtga gcagcctgag atctgacgac acggccgtat attactgtgc tagttcaagt 300
cgtatctacg actaccacac catagcctac tacgatatgg atgtctgggg ccaggggaca 360
atggtcaccg tctcctca 378

<210> 132
<211> 126
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1127D9 VH amino acid sequence

<400> 132
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30
Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Val Ser Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ser Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Tyr His Thr Ile Ala Tyr Tyr Asp
100 105 110
Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 133
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1127D9 VH CDR1 amino acid sequence

<400> 133

sequence listing

Thr Tyr Gly Ile Ser
1 5

<210> 134
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1127D9 VH CDR2 amino acid sequence
<400> 134

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 135
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1127D9 VH CDR3 amino acid sequence
<400> 135

Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Tyr His Thr Ile Ala Tyr Tyr Asp Met Asp
1 5 10 15

Val

<210> 136
<211> 330
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1127D9 VL nucleotide sequence

<400> 136
caggctgtgc tgactcagcc gtcctcagtg tctacgcccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcctgctctg gaagcagctc caacattggg aataattatg tatcgtggta ccagcagctc 120
ccaggaacag cccccaaact cctcatttat gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ccgggtccaa gtctggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag tgcttggggtg 300
ttcggcgagg ggaccaagct gaccgtccta 330

<210> 137
<211> 110
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1127D9 VL amino acid sequence
<400> 137

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

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn

10X
396

20 sequence listing 30

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

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

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

Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu
85 90 95

Ser Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 138
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1127D9 VL CDR1 amino acid sequence
<400> 138

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

<210> 139
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1127D9 VL CDR2 amino acid sequence
<400> 139

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 140
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1127D9 VL CDR3 amino acid sequence
<400> 140

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

<210> 141
<211> 384
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1127F9 VH nucleotide sequence

<400> 141
gaggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggctc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc acctatggta tctcatgggt gcgacaggcc 120

108
397

sequence listing

cctggacaag gacttgagtg gataggaggg attattccta tctttgacac aggcaattct 180
gcacagagct tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
atgaaggtga gcagcctgag atctgacgac acggccgtat attattgcgc aagttcaagt 300
cgtatctacg actacatccc cggcatgcga ccctactacg atatggatgt ctggggccag 360
gggacaatgg tcaccgtctc ctca 384

<210> 142
<211> 128
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1127F9 VH amino acid sequence

<400> 142

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

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

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

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe
50 55 60

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

Met Lys val Ser Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ser Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Tyr Ile Pro Gly Met Arg Pro Tyr
100 105 110

Tyr Asp Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met val Thr val Ser Ser
115 120 125

<210> 143
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1127F9 VH CDR1 amino acid sequence

<400> 143

Thr Tyr Gly Ile Ser
1 5

<210> 144
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1127F9 VH CDR2 amino acid sequence

<400> 144

107
398

sequence listing

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 145
<211> 19
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1127F9 VH CDR3 amino acid sequence

<400> 145

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

Met Asp Val

<210> 146
<211> 330
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1127F9 VL nucleotide sequence

<400> 146
caggctgtgc tgactcagcc gtcctcagtg tctacgcccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcctgctctg gaaacagctc caacattggg aataattacg ttcgtggta ccagcagctc 120
ccaggaacag cccccaaact ccttatttat gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ctggctccag gtctggcacg ttagccaccc tgggcatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta ttactgcggt acatgggata gcagcctgag tgcttggggtg 300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta 330

<210> 147
<211> 110
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1127F9 VL amino acid sequence

<400> 147

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

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Asn Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
20 25 30

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

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

Gly Ser Arg Ser Gly Thr Leu Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80

sequence listing

Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu
85 90 95

Ser Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 148
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1127F9 VL CDR1 amino acid sequence

<400> 148

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

<210> 149
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1127F9 VL CDR2 amino acid sequence

<400> 149

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 150
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1127F9 VL CDR3 amino acid sequence

<400> 150

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

<210> 151
<211> 384
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1131D7 VH nucleotide sequence

<400> 151
gagggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggctc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc acctatggta tctcatgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag gacttgagtg gataggaggg attattccta tctttgacac aggcaactct 180
gcacagagct tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
atggagggtga gcagcctgag atctgacgac acggccgtat attattgtgc aagttcaagt 300
cgtatctacg acttcaactc gagcctgac gcctactacg atatggatgt ctggggccag 360
gggacaatgg tcaccgtctc ctca 384

<210> 152

400

sequence listing

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

<220>
<223> 1131D7 VH amino acid sequence

<400> 152

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

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

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

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe
50 55 60

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

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

Ala Ser Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Phe Asn Ser Ser Leu Ile Ala Tyr
100 105 110

Tyr Asp Met Asp val Trp Gly Gln Gly Thr Met val Thr val Ser Ser
115 120 125

<210> 153
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1131D7 VH CDR1 amino acid sequence

<400> 153

Thr Tyr Gly Ile Ser
1 5

<210> 154
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1131D7 VH CDR2 amino acid sequence

<400> 154

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 155
<211> 19
<212> PRT
<213> Homo sapiens

1/2
40)

sequence listing

<220>

<223> 1131D7 VH CDR3 amino acid sequence

<400> 155

Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Phe Asn Ser Ser Leu Ile Ala Tyr Tyr Asp
1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 156

<211> 330

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1131D7 VL nucleotide sequence

<400> 156

caggctgtgc tgactcagcc gtcctcagtg tctacgcccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcctgctcag gaagcagctc caacattggg aataattatg tatcgtggta ccagcagctc 120
ccaggaactg cccccaaact cctcatttat gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccactc tgggcatcac cggactccag 240
actggggacg agaccgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag tgcttggggtg 300
ttcagcggag ggaccaagct gaccgtccta 330

<210> 157

<211> 110

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1131D7 VL amino acid sequence

<400> 157

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

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
20 25 30

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

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

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

Thr Gly Asp Glu Thr Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu
85 90 95

Ser Ala Trp Val Phe Ser Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 158

<211> 13

<212> PRT

113
402

<213> Homo sapiens sequence listing

<220>
<223> 1131D7 VL CDR1 amino acid sequence

<400> 158

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

<210> 159
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1131D7 VL CDR2 amino acid sequence

<400> 159

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 160
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1131D7 VL CDR3 amino acid sequence

<400> 160

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

<210> 161
<211> 384
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1131H2 VH nucleotide sequence

<400> 161
gaagtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtccac ggtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc acctatggta tctcatgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag gacttgagtg gatagggggg attattccta tctttgacac aggcaactct 180
gcacagagct tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
atggagggtga gcagcctgag atctgacgac acggccgtat attattgtgc aagctcaagt 300
cgtatctacg acttgaaccc ctccctcact gcctactacg atatggatgt ctggggccag 360
gggacaatgg tcaccgtctc ctca 384

<210> 162
<211> 128
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1131H2 VH amino acid sequence

<400> 162

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

sequence listing
Thr val Lys val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30

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

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe
50 55 60

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

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

Ala Ser Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Leu Asn Pro Ser Leu Thr Ala Tyr
100 105 110

Tyr Asp Met Asp val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr val Ser Ser
115 120 125

<210> 163
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1131H2 VH CDR1 amino acid sequence

<400> 163

Thr Tyr Gly Ile Ser
1 5

<210> 164
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1131H2 VH CDR2 amino acid sequence

<400> 164

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 165
<211> 19
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1131H2 VH CDR3 amino acid sequence

<400> 165

Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Leu Asn Pro Ser Leu Thr Ala Tyr Tyr Asp
1 5 10 15

Met Asp val

1/18
404

sequence listing

<210> 166
<211> 330
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1131H2 VL nucleotide sequence

<400> 166
caggctgtgc tgactcagcc gtcctcagtg tctacgcccc cgggacagaa ggtcaccatc 60
tcctgctctg gaaccagctc caacattggg aataattatg tatcgtggta ccagcagctc 120
ccaggaacgg cccccaact cctcatitat gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240
actgggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag tgcttgggtg 300
ttcggcgagg ggaccaagct gaccgtccta 330

<210> 167
<211> 110
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1131H2 VL amino acid sequence

<400> 167
Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Ser Ser Val Ser Thr Pro Pro Gly Gln
1 5 10 15
Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Thr Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
20 25 30
Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80
Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu
85 90 95
Ser Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 168
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1131H2 VL CDR1 amino acid sequence

<400> 168
Ser Gly Thr Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn Tyr Val Ser
1 5 10

<210> 169
<211> 7

1/6
405

sequence listing

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1131H2 VL CDR2 amino acid sequence

<400> 169

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 170
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1131H2 VL CDR3 amino acid sequence

<400> 170

Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu Ser Ala Trp val
1 5 10

<210> 171
<211> 384
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1132A9 VH nucleotide sequence

<400> 171
gaggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggct 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc acctatggta tctcatgggt gcgacaggcc 120
cctggccaag gacttgagtg gataggaggg attattccta tctttggcac aggcaactct 180
gcacagagct tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
atggagggtga gcagcctgag atctgacgac acggccgtat attattgtgc aagttcaagt 300
cgtatctacg acttcgagcc gtcgctgatt tattactacg atatggatgt ctggggccag 360
gggacaatgg tcaccgtctc ctca 384

<210> 172
<211> 128
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1132A9 VH amino acid sequence

<400> 172

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

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

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

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe
50 55 60

Gln Gly Arg val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

sequence listing

65					70											80
Met	Glu	Val	Ser	Ser ₈₅	Leu	Arg	Ser	Asp	Asp ₉₀	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr ₉₅	Cys	
Ala	Ser	Ser	Ser ₁₀₀	Arg	Ile	Tyr	Asp	Phe ₁₀₅	Glu	Pro	Ser	Leu	Ile ₁₁₀	Tyr	Tyr	
Tyr	Asp	Met ₁₁₅	Asp	Val	Trp	Gly	Gln ₁₂₀	Gly	Thr	Met	Val	Thr ₁₂₅	Val	Ser	Ser	

```
<210> 173
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1132A9 VH CDR1 amino acid sequence

<400> 173
```

Thr Tyr Gly Ile Ser
1 5

```
<210> 174
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1132A9 VH CDR2 amino acid sequence

<400> 174
```

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

Gly

```
<210> 175
<211> 19
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1132A9 VH CDR3 amino acid sequence

<400> 175
```

Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Phe Glu Pro Ser Leu Ile Tyr Tyr Tyr Asp
1 5 10 15

Met Asp Val

```
<210> 176
<211> 330
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1132A9 VL nucleotide sequence
```

<400> 176
caggctgtgc tgactcagcc gtcctcagtg tctacgcccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcctgctctg gaagcagctc caacattggg aataattatg tatcgtggta ccagcagctc 120

118
407

sequence listing

ccaggaacag cccccaaact cctcatttat gacaataata agcgaccctc agggatccct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag tgcttgggtg 300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta 330

<210> 177
<211> 110
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1132A9 VL amino acid sequence

<400> 177

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

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
20 25 30

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

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

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

Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu
85 90 95

Ser Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 178
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1132A9 VL CDR1 amino acid sequence

<400> 178

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

<210> 179
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1132A9 VL CDR2 amino acid sequence

<400> 179

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 180

178
408

sequence listing

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

<220>
<223> 1132A9 VL CDR3 amino acid sequence

<400> 180

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

<210> 181
<211> 384
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1132H9 VH nucleotide sequence

<400> 181
gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggctc 60
tcctgcaagg cttctggggg caccttcagc acctatggta tctcatgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag gacttgagtg gatagggggg attattccta tctttgacac aggcaactct 180
gcacagagct tccagggtag agtcacgatt accgcggacg agtccacgag cacagcctac 240
atggaggtga gcagcctgag atctgacgac acggccgtat attattgtgc aagttcaagt 300
cgtatctacg acttgaaccc ctccctcact gcctactacg atatggatgt ctggggccag 360
gggacaatgg tcaccgtctc ctca 384

<210> 182
<211> 128
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1132H9 VH amino acid sequence

<400> 182

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

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

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

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe
50 55 60

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

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

Ala Ser Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Leu Asn Pro Ser Leu Thr Ala Tyr
100 105 110

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

170
409

sequence listing

<210> 183
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1132H9 VH CDR1 amino acid sequence

<400> 183

Thr Tyr Gly Ile Ser
1 5

<210> 184
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1132H9 VH CDR2 amino acid sequence

<400> 184

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 185
<211> 19
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1132H9 VH CDR3 amino acid sequence

<400> 185

Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Leu Asn Pro Ser Leu Thr Ala Tyr Tyr Asp
1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 186
<211> 330
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1132H9 VL nucleotide sequence

<400> 186

caggctgtgc tgactcagcc gtcctcagtg tctacgcccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcctgctctg gaagcagctc cgacattggg aataattatg tgctgtggta ccagcagctc 120
ccaggaacag cccccaaact cctcatttat gacaataata agcgaccac agggattcct 180
gaccgattct ccgggtccaa gtctggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag tgcttggggtg 300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta 330

<210> 187
<211> 110
<212> PRT

12X
470

sequence listing

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1132H9 VL amino acid sequence

<400> 187

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

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

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

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

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

Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu
85 90 95

Ser Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 188

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1132H9 VL CDR1 amino acid sequence

<400> -188

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

<210> 189

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1132H9 VL CDR2 amino acid sequence

<400> 189

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Thr
1 5

<210> 190

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1132H9 VL CDR3 amino acid sequence

<400> 190

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

122
411

sequence listing

<210> 191
<211> 384
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1133C11 VH nucleotide sequence

<400> 191
gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc acctatggta tctcatgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag gacttgagtg gatagggggg attattccta tctttgacac aggcaactct 180
gcacagagct tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
atggaggtga gcagcctgag atctgacgac acggccgtat attattgtgc aagttcaagt 300
cgtatctacg acttgaaccc ctccctcact gcctactacg atatggatgt ctggggccag 360
gggacaatgg tcaccgtctc ctca 384

<210> 192
<211> 128
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1133C11 VH amino acid sequence

<400> 192

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

<210> 193
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1133C11 VH CDR1 amino acid sequence

<400> 193

Thr Tyr Gly Ile Ser

128
412

sequence listing

1

5

<210> 194
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1133C11 VH CDR2 amino acid sequence

<400> 194

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 195
<211> 19
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1133C11 VH CDR3 amino acid sequence

<400> 195

Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Leu Asn Pro Ser Leu Thr Ala Tyr Tyr Asp
1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 196
<211> 330
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1133C11 VL nucleotide sequence

<400> 196
caggctgtgc tgactcagcc gtcctcagtg tctacgcccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcctgctctg gaagcagctc caacattggg aataattatg tatcgtggta ccagcagctc 120
ccaggaacag cccccaaact cctcatTTat gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240
actgggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag tgcttgggtg 300
tttggcggag ggaccaagct gaccgtccta 330

<210> 197
<211> 110
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1133C11 VL amino acid sequence

<400> 197

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

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
20 25 30

124
4/3

sequence listing

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

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

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

Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu
85 90 95

Ser Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 198
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1133C11 VL CDR1 amino acid sequence

<400> 198

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

<210> 199
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1133C11 VL CDR2 amino acid sequence

<400> 199

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 200
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1133C11 VL CDR3 amino acid sequence

<400> 200

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

<210> 201
<211> 384
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1134D9 VH nucleotide sequence

<400> 201
gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc acctatggaa tctcatgggt gcgacaggcc 120

128
414

sequence listing

cctggacaag gacttgagtg gatagggggg attattccta tcttcgacac aggcaactct	180
gcacagagct tccagggcag agtcgcgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac	240
atggaggtga gcagcctgag atctgacgat acggccgtat attattgtgc aagttcaagt	300
cgtatctacg acttgaaccc ctccctcact gcctactacg atatggatgt ctggggccag	360
gggacaatgg tcaccgtctc ctca	384

<210> 202
<211> 128
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1134D9 VH amino acid sequence

<400> 202

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

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

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

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe
50 55 60

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

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

Ala Ser Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Leu Asn Pro Ser Leu Thr Ala Tyr
100 105 110

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

<210> 203
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1134D9 VH CDR1 amino acid sequence

<400> 203

Thr Tyr Gly Ile Ser
1 5

<210> 204
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1134D9 VH CDR2 amino acid sequence

<400> 204

126
4/15

sequence listing

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 205
<211> 18
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1134D9 VH CDR3 amino acid sequence

<400> 205

Ser Arg Ile Tyr Asp Leu Asn Pro Ser Leu Thr Ala Tyr Tyr Asp Met
1 5 10 15

Asp Val

<210> 206
<211> 330
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1134D9 VL nucleotide sequence

<400> 206
caggctgtgc tgactcagcc gtcctcagtg tctacgcccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcctgctctg gaagcagctc caacattggg aataattatg tatcgtggta ccagcagctc 120
ccaggaacag cccccaaact cctcatttat gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcggcctgag tgcttgggtg 300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta 330

<210> 207
<211> 110
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1134D9 VL amino acid sequence

<400> 207

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

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
20 25 30

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

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

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

12A
416

sequence listing

Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Gly Leu
85 90 95

Ser Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 208
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1134D9 VL CDR1 amino acid sequence

<400> 208

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

<210> 209
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1134D9 VL CDR2 amino acid sequence

<400> 209

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

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

<220>
<223> 1134D9 VL CDR3 amino acid sequence

<400> 210

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

<210> 211
<211> 384
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1145D1 VH nucleotide sequence

<400> 211
gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc acctatggta tctcatgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag gacttgagtg gataggaggg attattccta tctttgacac aagcaactct 180
gcacagagct tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
atggagggtga gcagcctgag atctgacgac acggccgtat attattgtgc aagttcaagt 300
cgtatctacg acttccggac cctctacagc acctactacg atatggatgt ctggggccag 360
gggacaatgg tcaccgtctc ctca 384

<210> 212
<211> 128

128
419

sequence listing

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1145D1 VH amino acid sequence

<400> 212

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

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

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

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Ser Asn Ser Ala Gln Ser Phe
50 55 60

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

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

Ala Ser Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Phe Arg Thr Leu Tyr Ser Thr Tyr
100 105 110

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

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

<220>
<223> 1145D1 VH CDR1 amino acid sequence

<400> 213

Thr Tyr Gly Ile Ser
1 5

<210> 214
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1145D1 VH CDR2 amino acid sequence

<400> 214

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Ser Asn Ser Ala Gln Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 215
<211> 19
<212> PRT
<213> Homo sapiens

129
4/8

sequence listing

<220>

<223> 1145D1 VH CDR3 amino acid sequence

<400> 215

Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Phe Arg Thr Leu Tyr Ser Thr Tyr Tyr Asp
1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 216

<211> 330

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1145D1 VL nucleotide sequence

<400> 216

caggctgtgc tgactcagcc gtcctcagtg tctacgcccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcctgctctg gaagcagctc caacattggg aataattatg tatcgtggta ccagcagctc 120
ccaggaacag cccccaaact cctcatttat gacaataata agcgaccctc agggatttct 180
gaccgattct ctgggtccaa gtctggcacg tcagccaccc tgggcatcgc cggactccag 240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag tgcttgggtg 300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta 330

<210> 217

<211> 110

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1145D1 VL amino acid sequence

<400> 217

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

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
20 25 30

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

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

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

Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu
85 90 95

Ser Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 218

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

sequence listing

<220>
<223> 1145D1 VL CDR1 amino acid sequence
<400> 218
Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn Tyr Val Ser
1 5 10

<210> 219
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1145D1 VL CDR2 amino acid sequence
<400> 219

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 220
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1145D1 VL CDR3 amino acid sequence
<400> 220

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

<210> 221
<211> 384
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1146D7 VH nucleotide sequence

<400> 221
gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc acctatggta tctcatgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag gacttgagtg gatagggggg attattccta tctttgacac aggcaactct 180
gcacagagct tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
atggagggtga gcagcctgag atctgacgac acggccgtat attattgtgc aagttcaagt 300
cgtatctacg acttgaaccc ctccctcact gcctactacg atatggatgt ctggggccag 360
gggacaatgg tcaccgtctc ctca 384

<210> 222
<211> 128
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1146D7 VH amino acid sequence

<400> 222
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Thr Tyr

131
420

20 sequence listing 30
25

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

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe
50 55 60

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

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

Ala Ser Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Leu Asn Pro Ser Leu Thr Ala Tyr
100 105 110

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

<210> 223
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1146D7 VH CDR1 amino acid sequence

<400> 223

Thr Tyr Gly Ile Ser
1 5

<210> 224
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1146D7 VH CDR2 amino acid sequence

<400> 224

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 225
<211> 19
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1146D7 VH CDR3 amino acid sequence

<400> 225

Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Leu Asn Pro Ser Leu Thr Ala Tyr Tyr Asp
1 5 10 15

Met Asp Val

138
421

sequence listing

<210> 226
<211> 330
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1146D7 VL nucleotide sequence

<400> 226
caggctgtgc tgactcagcc gtcctcagtg tctacgcccc caggacagga ggtcaccatc 60
tcctgctctg gaagcagcac caacattggg aataattatg tatcgtggta ccagcagctc 120
ccaggaacag cccccaaact cctcatttat gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag tgcttgggtg 300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta 330

<210> 227
<211> 110
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1146D7 VL amino acid sequence

<400> 227

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

Glu Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Thr Asn Ile Gly Asn Asn
20 25 30

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

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

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

Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu
85 90 95

Ser Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 228
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1146D7 VL CDR1 amino acid sequence

<400> 228

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

<210> 229
<211> 7
<212> PRT

137
422

sequence listing

```

<213> Homo sapiens
<220>
<223> 1146D7 VL CDR2 amino acid sequence
<400> 229
Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 230
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1146D7 VL CDR3 amino acid sequence
<400> 230
Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu Ser Ala Trp Val
1 5 10

<210> 231
<211> 384
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1147D2 VH nucleotide sequence
<400> 231
gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaggatc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc acctatgggtg tctcatgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag gacttgagtg gataggaggg attattccta tctttgacac aggcaactct 180
gcacagagct tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
atggagggtga gcagcctgag atctgacgac acggccgtat attattgtgc aagttcgagt 300
cgtatctacg acttgaaccc ctccctcact gcctactacg atatggatgt ctggggccag 360
gggacaatgg tcaccgtctc ctca 384

<210> 232
<211> 128
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1147D2 VH amino acid sequence
<400> 232
Glu val Gln Leu val Gln Ser Gly Ala Glu val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser val Arg Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30
Gly val Ser Trp val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe
50 55 60
Gln Gly Arg val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

```

134
423

sequence listing

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

Ala Ser Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Leu Asn Pro Ser Leu Thr Ala Tyr
100 105 110

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

<210> 233
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1147D2 VH CDR1 amino acid sequence

<400> 233

Thr Tyr Gly Val Ser
1 5

<210> 234
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1147D2 VH CDR2 amino acid sequence

<400> 234

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 235
<211> 19
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1147D2 VH CDR3 amino acid sequence

<400> 235

Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Leu Asn Pro Ser Leu Thr Ala Tyr Tyr Asp
1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 236
<211> 330
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1147D2 VL nucleotide sequence

<400> 236
caggctgtgc tgactcagcc gtcctcagtg tctacgcccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcctgctctg gaagcagctc caacattggg aacaattatg tatcgtggta ccagcagctc 120

138
424

sequence listing
ccaggaacag cccccaaact cctcatttat gacaataata agcgaccctc aggggttcct 180
gaccgattct ctgggtccaa gtctggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag tgcttgggtg 300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta 330

<210> 237
<211> 110
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1147D2 VL amino acid sequence

<400> 237

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

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
20 25 30

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

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

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

Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu
85 90 95

Ser Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 238
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1147D2 VL CDR1 amino acid sequence

<400> 238

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

<210> 239
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1147D2 VL CDR2 amino acid sequence

<400> 239

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 240
<211> 11

136
425

sequence listing

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1147D2 VL CDR3 amino acid sequence

<400> 240

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

<210> 241
<211> 384
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1147G9 VH nucleotide sequence

<400> 241
gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggctc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc gcctatggta tctcatgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag gacttgagtg gataggaggg attattccta tctttaacac aggcaactct 180
gcacagagct tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
atggagggtga gcagcctgag atctgacgac acggccgtat attattgtgc aagttcaagt 300
cgtatctacg acttgaaccc ctccctcact gcctactacg atatggatgt ctggggccag 360
gggacaatgg tcaccgtctc ctca 384

<210> 242
<211> 126
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1147G9 VH amino acid sequence

<400> 242

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

sequence listing

<210> 243
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1147G9 VH CDR1 amino acid sequence

<400> 243

Ala Tyr Gly Ile Ser
1 5

<210> 244
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1147G9 VH CDR2 amino acid sequence

<400> 244

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

Gly

<210> 245
<211> 19
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1147G9 VH CDR3 amino acid sequence

<400> 245

Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Leu Asn Pro Ser Leu Thr Ala Tyr Tyr Asp
1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 246
<211> 330
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1147G9 VL nucleotide sequence

<400> 246
caggctgtgc tgactcagcc gtcctcagtg tctacgcccc cagggcagaa ggtcaccgtc 60
tcttgctcag gaagcagctc caacattggg aataattatg tatcgtggta ccagcagctc 120
ccaggtacag cccccaaact cctcatttat gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag tgcttgggtg 300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta 330

<210> 247
<211> 110
<212> PRT
<213> Homo sapiens

138
427

sequence listing

<220>

<223> 1147G9 VL amino acid sequence

<400> 247

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

Lys Val Thr Val Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
20 25 30

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

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

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

Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu
85 90 95

Ser Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 248

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1147G9 VL CDR1 amino acid sequence

<400> 248

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

<210> 249

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1147G9 VL CDR2 amino acid sequence

<400> 249

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 250

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1147G9 VL CDR3 amino acid sequence

<400> 250

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

<210> 251

139
428

<211> 384
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1150F1 VH nucleotide sequence

<400> 251
gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttccggagg taccttcagc acctatggta tctcatgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag gacttgagtg gatagggggg attattccta tctttgacac aggcaactct 180
gcacagagct tccaggacag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
atggaggtgg gcagcctgag atctgacgac acagccgtat attattgtgc aagttcaagt 300
cgtatctacg acttgaaccc ctccctcact gcctactacg atatggatgt ctggggccac 360
gggacaatgg tcaccgtctc ctca 384

<210> 252
<211> 128
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1150F1 VH amino acid sequence

<400> 252
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30
Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe
50 55 60
Gln Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Val Gly Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ser Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Leu Asn Pro Ser Leu Thr Ala Tyr
100 105 110
Tyr Asp Met Asp Val Trp Gly His Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 253
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1150F1 VH CDR1 amino acid sequence

<400> 253
Thr Tyr Gly Ile Ser
1 5

140
429

<210> 254
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1150F1 VH CDR2 amino acid sequence

<400> 254

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe Gln
1 5 10 15

Asp

<210> 255
<211> 19
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1150F1 VH CDR3 amino acid sequence

<400> 255

Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Leu Asn Pro Ser Leu Thr Ala Tyr Tyr Asp
1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 256
<211> 330
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1150F1 VL nucleotide sequence

<400> 256

caggctgtgc tgactcagcc gtcctcagtg tctacgcccc caggacagaa ggtcaccatc	60
tcctgctctg gaagcagctc caacattggg aataattatg tatcgtggta ccagcagctc	120
ccaggaacag cccccaaact cctcatttat gacaataata agcgaccctc agggattcct	180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag	240
actgggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag tgcttgggtg	300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta	330

<210> 257
<211> 110
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1150F1 VL amino acid sequence

<400> 257

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

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
20 25 30

151
430

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

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

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

Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu
85 90 95

Ser Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 258
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1150F1 VL CDR1 amino acid sequence

<400> 258

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

<210> 259
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1150F1 VL CDR2 amino acid sequence

<400> 259

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 260
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1150F1 VL CDR3 amino acid sequence

<400> 260

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

<210> 261
<211> 384
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1152H5 VH nucleotide sequence

<400> 261
gaggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggctc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc acctatggta tctcatgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag gactcgtgtg gataggaggg attattccta tctttgacac aggcaactct 180

142
431

gcacagagct tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
atggaggtga gcagcctgag atctgacgac acggccgtat attattgtgc aagttcaagt 300
cgtatctacg acatgatctc gtccttgcaa ccctactacg atatggatgt ctggggccag 360
gggacaatgg tcaccgtctc ctca 384

<210> 262
<211> 128
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1152H5 VH amino acid sequence

<400> 262

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

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

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

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe
50 55 60

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

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

Ala Ser Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Met Ile Ser Ser Leu Gln Pro Tyr
100 105 110

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

<210> 263
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1152H5 VH CDR1 amino acid sequence

<400> 263

Thr Tyr Gly Ile Ser
1 5

<210> 264
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1152H5 VH CDR2 amino acid sequence

<400> 264

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe Gln

432
43

1 5 10 15

Gly

<210> 265
<211> 19
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1152H5 VH CDR3 amino acid sequence
<400> 265

Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Met Ile Ser Ser Leu Gln Pro Tyr Tyr Asp
1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 266
<211> 330
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1152H5 VL nucleotide sequence

<400> 266
caggctgtgc tgactcagcc gtcctcagtg tctacgcccc caggacagaa ggccaccatc 60
tcctgctctg gaagcagctc caacattggg aataattatg tatcgtggta ccagcagctc 120
ccaggaacag cccccaact cctcatttat gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag tgcttgggtg 300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta 330

<210> 267
<211> 110
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1152H5 VL amino acid sequence

<400> 267

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

Lys Ala Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
20 25 30

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

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

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

44
433

Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu
85 90 95

Ser Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 268
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1152H5 VL CDR1 amino acid sequence

<400> 268

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

<210> 269
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1152H5 VL CDR2 amino acid sequence

<400> 269

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 270
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1152H5 VL CDR3 amino acid sequence

<400> 270

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

<210> 271
<211> 384
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1155H1 VH nucleotide sequence

<400> 271
gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggctc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc acctacggta tctcatgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag gacttgagtg gataggaggg attattccta tctttgacac aggcaactct 180
gcacagagct tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
atggagggtga gcagcctgag atctgacgac acggccgtat attattgtgc aagttcaagt 300
cgtatctacg acttccacct ggcgaacaag ggctactacg atatggatgt ctggggccag 360
gggacaatgg tcaccgtctc ctca 384

<210> 272
<211> 128
<212> PRT

145
434

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1155H1 VH amino acid sequence

<400> 272

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

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

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

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe
50 55 60

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

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

Ala Ser Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Phe His Leu Ala Asn Lys Gly Tyr
100 105 110

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

<210> 273

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1155H1 VH CDR1 amino acid sequence

<400> 273

Thr Tyr Gly Ile Ser
1 5

<210> 274

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1155H1 VH CDR2 amino acid sequence

<400> 274

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 275

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

146
435

<223> 1155H1 VH CDR3 amino acid sequence

<400> 275

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

Met Asp Val

<210> 276

<211> 330

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1155H1 VL nucleotide sequence

<400> 276

caggctgtgc tgactcagcc gtcctcagtg tctacgcccc caggacagaa ggccaccatc 60
tcctgctctg gaagcagctc caacattggg aataattatg tatcgtggta ccagcagctc 120
ccaggaacag cccccaaact cctcatttat gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tggacatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag tgcttgggtg 300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta 330

<210> 277

<211> 110

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1155H1 VL amino acid sequence

<400> 277

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

Lys Ala Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
20 25 30

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

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

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

Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu
85 90 95

Ser Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 278

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

143
436

<220>
<223> 1155H1 VL CDR1 amino acid sequence

<400> 278

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

<210> 279
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1155H1 VL CDR2 amino acid sequence

<400> 279

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 280
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1155H1 VL CDR3 amino acid sequence

<400> 280

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

<210> 281
<211> 384
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1158A1 VH nucleotide sequence

<400> 281
gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggctc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc acctatggta tctcatgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag gacttgagtg gataggaggg attattccta tctttggcac aggcaactct 180
gcacagagct tccagggcag agtcacgatt accgcggatg aatccacgag cacagcctac 240
atggaggtga gcagcctgag atctgacgac acggccgtat attattgtgc aagttcaagt 300
cgtatctacg accaccacaa ccacgtgggg ggatactacg atatggatgt ctggggccag 360
gggacaatgg tcaccgtctc ctca 384

<210> 282
<211> 128
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1158A1 VH amino acid sequence

<400> 282

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

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

437

sequence listing

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

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe
50 55 60

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

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

Ala Ser Ser Ser Arg Ile Tyr Asp His His Asn His Val Gly Gly Tyr
100 105 110

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

<210> 283
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1158A1 VH CDR1 amino acid sequence
<400> 283

Thr Tyr Gly Ile Ser
1 5

<210> 284
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1158A1 VH CDR2 amino acid sequence
<400> 284

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

Gly

<210> 285
<211> 19
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1158A1 VH CDR3 amino acid sequence
<400> 285

Ser Ser Arg Ile Tyr Asp His His Asn His Val Gly Gly Tyr Tyr Asp
1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 286

149
438

sequence listing

<211> 330
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1158A1 VL nucleotide sequence

<400> 286
caggctgtgc tgactcagcc gtcctcagtg tctacgccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcctgctctg gaagcagctc caacattggg aataattatg catcgtggtg ccagcagctc 120
ccaggaacag cccccaaact cctcatttat gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcagc tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240
actggggagc aggccgatta ttactgcgga acatgggatg gcagcctgag tgcttgggtg 300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta 330

<210> 287
<211> 110
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1158A1 VL amino acid sequence

<400> 287
Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Ser Ser Val Ser Thr Pro Pro Gly Gln
1 5 10 15
Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
20 25 30
Tyr Ala Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80
Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Gly Ser Leu
85 90 95
Ser Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 288
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1158A1 VL CDR1 amino acid sequence

<400> 288
Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 289
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

170
438

sequence listing

<220>
<223> 1158A1 VL CDR2 amino acid sequence
<400> 289

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 290
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1158A1 VL CDR3 amino acid sequence
<400> 290

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

<210> 291
<211> 384
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1160E3 VH nucleotide sequence

<400> 291
gaggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggcgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc acctatggta tctcatgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag gacttgagtg gatagggggg attattccta tctttgacac aggcaactct 180
gcacagagct tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
atggaggtga gcagcctgag atctgacgac acggccgtat attattgtgc aagttcaagt 300
cgtatctacg acttgaaccc ctccctcact gcctactacg atatggatgt ctggggccag 360
gggacaatgg tcaccgtctc gagt 384

<210> 292
<211> 128
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1160E3 VH amino acid sequence

<400> 292

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

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

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

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe
50 55 60

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

171
440

sequence listing

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

Ala Ser Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Leu Asn Pro Ser Leu Thr Ala Tyr
100 105 110

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

<210> 293
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1160E3 VH CDR1 amino acid sequence

<400> 293

Thr Tyr Gly Ile Ser
1 5

<210> 294
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1160E3 VH CDR2 amino acid sequence

<400> 294

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 295
<211> 19
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1160E3 VH CDR3 amino acid sequence

<400> 295

Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Leu Asn Pro Ser Leu Thr Ala Tyr Tyr Asp
1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 296
<211> 327
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1160E3 VL nucleotide sequence

<400> 296

caggctgtgc tgactcagcc gtcctcagtg tctacgcccc caggacagaa ggtcaccatc 60

tcctgctctg gaagcaactc caacattggg aataattatg tatcgtggta ccagcagctc 120

ccaggaacag cccccaact cctcatttat gacaataata agcgaccctc agggattcct 180

152
441

sequence listing

gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acgtgggata gcagcctgag tgcttgggtg 300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtc 327

<210> 297
<211> 109
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1160E3 VL amino acid sequence

<400> 297

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

<210> 298
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1160E3 VL CDR1 amino acid sequence

<400> 298

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

<210> 299
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1160E3 VL CDR2 amino acid sequence

<400> 299

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 300
<211> 11
<212> PRT

153
442

sequence listing

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1160E3 VL CDR3 amino acid sequence

<400> 300

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

<210> 301

<211> 384

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1165D4 VH nucleotide sequence

<400> 301

gaggtgcagc	tggtgcagtc	tggggctgag	gtgaagaagc	ctgggtcctc	ggtgaaggtc	60
tcctgcaagg	cttctggagg	caccttcagc	acctatggta	tctcatgggt	gcgacaggcc	120
cctggacaag	gacttgagtg	gataggaggg	attattccta	tctttgacac	aggcaactct	180
gcacagagct	tccagggcag	agtcacgatt	accgcggacg	aatccacgag	cacagcctac	240
atggaggtga	gcagcctgag	atctgacgac	acggccgtat	attattgtgc	aagttcaagt	300
cgtatctacg	acttgaaccc	ctccctcact	gcctactacg	atatggatgt	ctggggccag	360
gggacaatgg	tcaccgtctc	ctca				384

<210> 302

<211> 128

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1165D4 VH amino acid sequence

<400> 302

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

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

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

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe
50 55 60

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

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

Ala Ser Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Leu Asn Pro Ser Leu Thr Ala Tyr
100 105 110

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

54
443

sequence listing

<210> 303
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1165D4 VH CDR1 amino acid sequence

<400> 303

Thr Tyr Gly Ile Ser
1 5

<210> 304
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1165D4 VH CDR2 amino acid sequence

<400> 304

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 305
<211> 19
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1165D4 VH CDR3 amino acid sequence

<400> 305

Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Leu Asn Pro Ser Leu Thr Ala Tyr Tyr Asp
1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 306
<211> 330
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1165D4 VL nucleotide sequence

<400> 306
caggctgtgc tgactcagcc gtcctcagtg tctacgcccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcctgtctctg gaagcagctc caacattgag aataattatg tatcgtggta ccagcagctc 120
ccaggaacag cccccaaact cctcatTTat gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta ttactgCGga acatgggata gcagcctgag tgcttggggtg 300
ttcggcgag ggaccaagct gaccgtccta 330

<210> 307
<211> 110
<212> PRT
<213> Homo sapiens

155
444

sequence listing

<220>

<223> 1165D4 VL amino acid sequence

<400> 307

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

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Glu Asn Asn
20 25 30

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

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

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

Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu
85 90 95

Ser Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 308

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1165D4 VL CDR1 amino acid sequence

<400> 308

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

<210> 309

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1165D4 VL CDR2 amino acid sequence

<400> 309

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 310

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1165D4 VL CDR3 amino acid sequence

<400> 310

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

<210> 311

<211> 384

156
445

sequence listing

<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1175H8 VH nucleotide sequence

<400> 311
gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc acctatggta tctcatgggt gcgacaggcc 120
cctggacaaa gacttgagtg gataggaggg attattccta tctttgacac aggcaactct 180
gcacagagct tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
atggaggtga gcagcctgag atctgacgac acggccgtat attattgtgc aagttcaagt 300
cgtatctacg acgcgaccac cggcctgact ccgtactacg atatggatgt ctggggccag 360
gggacaatgg tcaccgtctc ctca 384

<210> 312
<211> 128
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1175H8 VH amino acid sequence

<400> 312
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30
Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Val Ser Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ser Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Ala Thr Thr Gly Leu Thr Pro Tyr
100 105 110
Tyr Asp Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 313
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1175H8 VH CDR1 amino acid sequence

<400> 313
Thr Tyr Gly Ile Ser
1 5

157
446

sequence listing

<210> 314
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1175H8 VH CDR2 amino acid sequence

<400> 314

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 315
<211> 19
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1175H8 VH CDR3 amino acid sequence

<400> 315

Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Ala Thr Thr Gly Leu Thr Pro Tyr Tyr Asp
1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 316
<211> 330
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1175H8 VL nucleotide sequence

<400> 316
caggctgtgc tgactcagcc gtcctcagtg tctacgcccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcttgctctg gaagcagctc caacattggg aataattatg tatcgtggta ccagcagctc 120
ccaggaacag cccccaaact ctcatttat gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccgg 240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag tgcttggggtg 300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta 330

<210> 317
<211> 110
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1175H8 VL amino acid sequence

<400> 317

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

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
20 25 30

158
447

sequence listing

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

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

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

Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu
85 90 95

Ser Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 318
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1175H8 VL CDR1 amino acid sequence

<400> 318

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

<210> 319
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1175H8 VL CDR2 amino acid sequence

<400> 319

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 320
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1175H8 VL CDR3 amino acid sequence

<400> 320

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

<210> 321
<211> 384
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1211G10 VH nucleotide sequence

<400> 321

gaggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaggaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttatggagg caccttcagc acctatggta tctcatgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag gacttgagtg ggtaggaggg attattccta tctttgacac acgcaactct 180

139
448

sequence listing

gcacagagct tccagggcag agtcacgatt accgcgacg aatccacgag cacagcctac	240
atggaggtga gcagcctgag atctgacgac acggccgtat attattgtgc gagttcaagt	300
cgtatctacg acatgggtctc cacgctcatc ccctactacg atatggatgt ctggggccag	360
gggacaatgg tcaccgtctc ctca	384

<210> 322
 <211> 128
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <223> 1211G10 VH amino acid sequence

<400> 322

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

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

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

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

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

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

Ala Ser Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Met Val Ser Thr Leu Ile Pro Tyr
 100 105 110

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

<210> 323
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <223> 1211G10 VH CDR1 amino acid sequence

<400> 323

Thr Tyr Gly Ile Ser
 1 5

<210> 324
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <223> 1211G10 VH CDR2 amino acid sequence

<400> 324

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Arg Asn Ser Ala Gln Ser Phe Gln
 1 5 10 15

160
449

sequence listing

Gly

<210> 325
<211> 19
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1211G10 VH CDR3 amino acid sequence

<400> 325

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

Met Asp Val

<210> 326
<211> 330
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1211G10 VL nucleotide sequence

<400> 326
caggctgtgc tgactcagcc gtcctcagtg tctacgcccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcctgctctg gaagcagctc caacattggg aataattatg tatcgtggta ccagcagctc 120
ccaggaacag cccccaact cctcatttat gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ctgggtccaa gtctggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240
actgggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag tgcttgggtg 300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta 330

<210> 327
<211> 110
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1211G10 VL amino acid sequence

<400> 327

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

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
20 25 30

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

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

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

Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu

10
450

85

sequence listing
90

95

Ser Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 328
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1211G10 VL CDR1 amino acid sequence

<400> 328

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

<210> 329
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1211G10 VL CDR2 amino acid sequence

<400> 329

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 330
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1211G10 VL CDR3 amino acid sequence

<400> 330

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

<210> 331
<211> 378
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1214A1 VH nucleotide sequence

<400> 331
gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgagggtc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc acctatggta tctcatgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag gacttgagtg gataggaggg attattccta tctttgacac aggcaactct 180
gcgcagagct tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
atggaggtga gcagcctgag atctgacgac acggccgtat attattgtgc aagttcaagt 300
cgtatctacg acgcccacct gcaagcctac tacgatatgg atgtctgggg ccaggggaca 360
atggtcaccg tctcctca 378

<210> 332
<211> 126
<212> PRT
<213> Homo sapiens

451

sequence listing

<220>

<223> 1214A1 VH amino acid sequence

<400> 332

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

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

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

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe
50 55 60

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

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

Ala Ser Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Ala His Leu Gln Ala Tyr Tyr Asp
100 105 110

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

<210> 333

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1214A1 VH CDR1 amino acid sequence

<400> 333

Thr Tyr Gly Ile Ser
1 5

<210> 334

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1214A1 VH CDR2 amino acid sequence

<400> 334

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 335

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1214A1 VH CDR3 amino acid sequence

163
452

sequence listing

<400> 335

Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Ala His Leu Gln Ala Tyr Tyr Asp Met Asp
1 5 10 15

Val

<210> 336
<211> 330
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1214A1 VL nucleotide sequence

<400> 336
caggctgtgc tgactcagcc gtcctcagtg tctacgcccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcctgctctg gaagcagctc caacattggg aataattatg tatcgtggta ccagcagctc 120
ccaggaacag cccccaaact cctcatttat gacaacaata agcgaccccc agggattcct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240
actgggggacg aggccgatta ttactgcgga acacgggata gcagcctgag tgcttgggtg 300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta 330

<210> 337
<211> 110
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1214A1 VL amino acid sequence

<400> 337

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

<210> 338
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>

164
453

sequence listing
<223> 1214A1 VL CDR1 amino acid sequence

<400> 338

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

<210> 339

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1214A1 VL CDR2 amino acid sequence

<400> 339

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Pro
1 5

<210> 340

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1214A1 VL CDR3 amino acid sequence

<400> 340

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

<210> 341

<211> 384

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1214D10 VH nucleotide sequence

<400> 341

gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gcgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc	60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc acctatggta tctcatgggt gcgacaggcc	120
cctggacgag gacttgagtg gataggaggg attattccta tctttgacac aggcaactct	180
gcacagagct tccagggcag agtcgcgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac	240
atggagggtga gcagcctgag atctgacgac acggccgtat attattgtgc aagttcaagt	300
cgtatctacg acgcgcactt gaaccaccac ggctactacg atatggatgt ctggggccag	360
gggacaatgg tcaccgtctc ctca	384

<210> 342

<211> 128

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1214D10 VH amino acid sequence

<400> 342

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

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

167
454

sequence listing

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

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe
50 55 60

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

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

Ala Ser Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Ala His Leu Asn His His Gly Tyr
100 105 110

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

<210> 343
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1214D10 VH CDR1 amino acid sequence

<400> 343

Thr Tyr Gly Ile Ser
1 5

<210> 344
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1214D10 VH CDR2 amino acid sequence

<400> 344

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 345
<211> 19
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1214D10 VH CDR3 amino acid sequence

<400> 345

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

Met Asp Val

<210> 346
<211> 330

166
455

sequence listing

<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1214D10 VL nucleotide sequence

<400> 346
caggctgtgc tgactcagcc gtcctcagtg tccacgcccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcctgtctctg gaagcagctc caacattggg aataattatg tatcgtggta ccagcagctc 120
ccaggaacag cccccaaact cctcatttat gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240
gctgggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag cgcttggggtg 300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta 330

<210> 347
<211> 110
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1214D10 VL amino acid sequence

<400> 347
Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Ser Ser Val Ser Thr Pro Pro Gly Gln
1 5 10 15
Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
20 25 30
Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80
Ala Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu
85 90 95
Ser Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 348
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1214D10 VL CDR1 amino acid sequence

<400> 348
Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn Tyr Val Ser
1 5 10

<210> 349
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

167
456

sequence listing

<220>

<223> 1214D10 VL CDR2 amino acid sequence

<400> 349

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser

1 5

<210> 350

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1214D10 VL CDR3 amino acid sequence

<400> 350

Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu Ser Ala Trp Val

1 5 10

<210> 351

<211> 384

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1218H5 VH nucleotide sequence

<400> 351

gagggtgcagc	tggtgcagtc	tggggctgtg	gtgaagaagc	ctgggtcctc	ggtgaaggtc	60
tcctgcaagg	cttctggagg	caccttcagc	acctatggta	tctcatgggt	gcgacaggcc	120
cctggacaag	gacttgagtg	gatagggggg	attattccta	tctttgacac	aggcagctct	180
gcacagagct	tccagggcag	agtcacgatt	accgcggacg	aatccacgag	cacagcctac	240
atggagggtga	gcagcttgag	atctgacgac	acggccgtat	attattgtgc	aagttcaagt	300
cgcattctacg	acttgaaccc	ctccctcact	gcctactacg	atatggatgt	ctggggccag	360
gggacaatgg	tcaccgtctc	ctca				384

<210> 352

<211> 128

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1218H5 VH amino acid sequence

<400> 352

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Val Val Lys Lys Pro Gly Ser

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Thr Tyr

20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Ser Ser Ala Gln Ser Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

168
457

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

Ala Ser Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Leu Asn Pro Ser Leu Thr Ala Tyr
100 105 110

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

<210> 353
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1218H5 VH CDR1 amino acid sequence

<400> 353

Thr Tyr Gly Ile Ser
1 5

<210> 354
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1218H5 VH CDR2 amino acid sequence

<400> 354

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

Gly

<210> 355
<211> 19
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1218H5 VH CDR3 amino acid sequence

<400> 355

Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Leu Asn Pro Ser Leu Thr Ala Tyr Tyr Asp
1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 356
<211> 330
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1218H5 VL nucleotide sequence

<400> 356

caggctgtgc tgactcagcc gtcctcagtg tctacgcccc caggacagaa ggtcaccatc 60

tcctgctctg gaagcagctc caacactggg aataattatg tatcgtggta ccagcagctc 120

tcaggaacag cccccaaact cctcatttat gacaataata agcgaccctc agggattcct 180

169
4J8

sequence listing

gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240
actgggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag tgcttgggtg 300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta 330

<210> 357
<211> 110
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1218H5 VL amino acid sequence

<400> 357

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

<210> 358
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1218H5 VL CDR1 amino acid sequence

<400> 358

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

<210> 359
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1218H5 VL CDR2 amino acid sequence

<400> 359

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 360
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

120
459

sequence listing

<220>

<223> 1218H5 VL CDR3 amino acid sequence

<400> 360

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

<210> 361

<211> 384

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1230H7 VH nucleotide sequence

<400> 361

gagatgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagt acctatggta tctcatgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag gacttgagtg gataggaggg attattccta tctttgacac aggcaactct 180
gcacagagct tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
atggagggtga gcagcctgag atctgacgac acggccgtat attattgtgc aagttcaagt 300
cgtatctatg acttcaactc cgccctcata tcctactacg atatggatgt ctggggccag 360
gggacaatgg tcaccgtctc gagt 384

<210> 362

<211> 128

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1230H7 VH amino acid sequence

<400> 362

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

17
460

sequence listing

<210> 363
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1230H7 VH CDR1 amino acid sequence

<400> 363
Thr Tyr Gly Ile Ser
1 5

<210> 364
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1230H7 VH CDR2 amino acid sequence

<400> 364
Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

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

<220>
<223> 1230H7 VH CDR3 amino acid sequence

<400> 365
Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Phe Asn Ser Ala Leu Ile Ser Tyr Tyr Asp
1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 366
<211> 327
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1230H7 VL nucleotide sequence

<400> 366
caagctgtgc tgactcagcc gtcctcagtg tctacgcccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcctgctctg gaagcagctc caacattggg aataattatg tatcgtggta ccagcagctc 120
ccaggaacag cccccaaact cctcatttat gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag tgcttggggtg 300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtc 327

<210> 367
<211> 109
<212> PRT
<213> Homo sapiens

172
461

sequence listing

<220>

<223> 1230H7 VL amino acid sequence

<400> 367

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

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
20 25 30

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

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

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

Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu
85 90 95

Ser Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val
100 105

<210> 368

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1230H7 VL CDR1 amino acid sequence

<400> 368

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

<210> 369

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1230H7 VL CDR2 amino acid sequence

<400> 369

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 370

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1230H7 VL CDR3 amino acid sequence

<400> 370

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

<210> 371

<211> 375

<212> DNA

173
462

sequence listing

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1227H8 VH nucleotide sequence

<400> 371

cagatgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaaga ccgggtcctc agtgaagggt 60
tcctgcaagg cttccggaca caccttcgcc taccactacc tacactgggt gcgacaggcc 120
cctggacagg ggcttgagtg gatgggaggg atcatcccta tctttggtac aacaaactac 180
gcacagaggt tccaggacag agtcacgatt acagcggacg agtccactag cacagcctac 240
atggagttga gcagtctgag atctgaggac acggccgtct attactgtgc gagtgtgat 300
tacgcttggg agagttacca gccgccccag atcaacgggtg tgtggggcag agggacaatg 360
gtcaccgtct cctca 375

<210> 372

<211> 125

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1227H8 VH amino acid sequence

<400> 372

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

<210> 373

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1227H8 VH CDR1 amino acid sequence

<400> 373

Tyr His Tyr Leu His
1 5

174
463

sequence listing

<210> 374
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1227H8 VH CDR2 amino acid sequence

<400> 374

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

Asp

<210> 375
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1227H8 VH CDR3 amino acid sequence

<400> 375

Ala Asp Tyr Ala Trp Glu Ser Tyr Gln Pro Pro Gln Ile Asn Gly Val
1 5 10 15

<210> 376
<211> 330
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1227H8 VL nucleotide sequence

<400> 376
cagtctgtgc tgacgcagcc gccctcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatt 60
acctgctctg gaagcacctc caacattggg aataactatg tctcctggta ccaacagcac 120
ccaggcaaag cccccaact catgatttat gatgtcagta agcggccctc aggggtccct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcaac tcagcctccc tggacatcag tgggctccag 240
tctgaggatg aggctgatta ttactgtgca gcatgggatg acagcctgag tgaatttttc 300
ttcggaactg ggaccaagct gaccgtccta 330

<210> 377
<211> 110
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1227H8 VL amino acid sequence

<400> 377

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

Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Gly Ser Thr Ser Asn Ile Gly Asn Asn
20 25 30

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

Ile Tyr Asp Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser

171
464

sequence listing
60

50

55

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

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

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

<210> 378
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1227H8 VL CDR1 amino acid sequence

<400> 378

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

<210> 379
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1227H8 VL CDR2 amino acid sequence

<400> 379

Asp Val Ser Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 380
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1227H8 VL CDR3 amino acid sequence

<400> 380

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Ser Glu Phe Phe
1 5 10

<210> 381
<211> 375
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1230D8 VH nucleotide sequence

<400> 381

cagatgcagc	tggtgcagtc	tggggctgag	gtgaagaaga	ccgggtcctc	agtgaaggtt	60
tcctgcaagg	cttccggata	caccttcccc	taccactacc	tacactgggt	gcgacaggcc	120
cctggacaag	ggcttgagtg	gatgggaggg	atcatcccta	tctttggtac	aacaaactac	180
gcacagaggt	tccaggacag	agtcacgatt	accgcgagcg	agtccaccag	cacagcctac	240
atggagttta	gcagtctgag	atctgaggac	acggccgtct	attactgtgc	gagtgctgat	300
tacgtttggg	agagttatca	cccggccacg	tccttgagtc	tctggggcag	agggacaatg	360

176
465

sequence listing

gtcaccgtct cctca

375

<210> 382
<211> 125
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1230D8 VH amino acid sequence

<400> 382

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

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

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

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

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

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

Ala Ser Ala Asp Tyr Val Trp Glu Ser Tyr His Pro Ala Thr Ser Leu
100 105 110

Ser Leu Trp Gly Arg Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 383
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1230D8 VH CDR1 amino acid sequence

<400> 383

Tyr His Tyr Leu His
1 5

<210> 384
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1230D8 VH CDR2 amino acid sequence

<400> 384

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

Asp

466

sequence listing

<210> 385
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <223> 1230D8 VH CDR3 amino acid sequence

<400> 385

Ala Asp Tyr Val Trp Glu Ser Tyr His Pro Ala Thr Ser Leu Ser Leu
 1 5 10 15

<210> 386
 <211> 330
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <223> 1230D8 VL nucleotide sequence

<400> 386
 cagtctgtgc tgacgcagcc gccctcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatt 60
 tcctgacctg gaagcacctc caacattggg aataactatg tctcctggta ccaacagcgc 120
 ccaggcaaag ccccaaact catgatttat gatgtcagta agcggccctc aggggtccct 180
 gaccgattct ctggctccaa gtctggcaac tcagcctccc tggacatcag tgagctccag 240
 tctgaggatg aggtgatta ttactgtgca gcatgggatg acagcctgag tgaatttctc 300
 ttcggaactg ggaccaagct gaccgtccta 330

<210> 387
 <211> 110
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <223> 1230D8 VL amino acid sequence

<400> 387

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

Lys Val Thr Ile Ser Cys Pro Gly Ser Thr Ser Asn Ile Gly Asn Asn
 20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 388
 <211> 13

178
467

sequence listing

```

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1230D8 VL CDR1 amino acid sequence

<400> 388
Pro Gly Ser Thr Ser Asn Ile Gly Asn Asn Tyr Val Ser
1          5          10

<210> 389
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1230D8 VL CDR2 amino acid sequence

<400> 389
Asp Val Ser Lys Arg Pro Ser
1          5

<210> 390
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1230D8 VL CDR3 amino acid sequence

<400> 390
Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Ser Glu Phe Leu
1          5          10

<210> 391
<211> 384
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1252A5 VH nucleotide sequence

<400> 391
cagggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc      60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc acctatggta tctcatgggt gcgacaggcc      120
cctggacaag gacttgagtg gatgggaggg attattccta tctttgacac aggcaactct      180
gcacagagct tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac      240
atggagctga gcagcctgag atctgaagac acggccgtat attattgtgc acgttcaagt      300
cgtatctacg acctgaaccc gtcctgacc gcctactacg atatggatgt ctggggccag      360
gggacaatgg tcaccgtctc gagt                                     384

<210> 392
<211> 128
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1252A5 VH amino acid sequence

<400> 392
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1          5          10          15

```

179
468

sequence listing

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

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

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Leu Asn Pro Ser Leu Thr Ala Tyr
100 105 110

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

<210> 393
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1252A5 VH CDR1 amino acid sequence

<400> 393

Thr Tyr Gly Ile Ser
1 5

<210> 394
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1252A5 VH CDR2 amino acid sequence

<400> 394

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 395
<211> 19
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1252A5 VH CDR3 amino acid sequence

<400> 395

Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Leu Asn Pro Ser Leu Thr Ala Tyr Tyr Asp
1 5 10 15

Met Asp Val

480
469

sequence listing

<210> 396
<211> 330
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1252A5 VL nucleotide sequence

<400> 396
cagtctgtgc tgactcagcc gccgtcagtg tctgcgggccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcctgctctg gaagcagctc caacattggg aataattatg tatcgtggta ccagcagctc 120
ccaggaacag cccccaaact cctcatttat gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240
actgggggacg aggccgatta ttactgcgga acatggggata gcagcctgag tgcttgggtg 300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta 330

<210> 397
<211> 110
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1252A5 VL amino acid sequence

<400> 397

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

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
20 25 30

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

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

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

Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu
85 90 95

Ser Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 398
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1252A5 VL CDR1 amino acid sequence

<400> 398

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

<210> 399

181
430

sequence listing

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

<220>
<223> 1252A5 VL CDR2 amino acid sequence
<400> 399

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 400
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1252A5 VL CDR3 amino acid sequence
<400> 400

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

<210> 401
<211> 384
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> G1152H5 VH nucleotide sequence

<400> 401
caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc acctatggta tctcatgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag gacttgagtg gatgggaggg attattccta tctttgacac aggcaactct 180
gcacagagct tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaagac acggccgatat attattgtgc acgttcaagt 300
cgtatctacg acatgatctc gtccttgcaa ccctactacg atatggatgt ctggggccag 360
gggacaatgg tcaccgtctc ctca 384

<210> 402
<211> 128
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> G1152H5 VH amino acid sequence

<400> 402

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

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

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

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe
50 55 60

182
47

sequence listing

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

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

Ala Arg Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Met Ile Ser Ser Leu Gln Pro Tyr
100 105 110

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

<210> 403
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> G1152H5 VH CDR1 amino acid sequence

<400> 403

Thr Tyr Gly Ile Ser
1 5

<210> 404
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> G1152H5 VH CDR2 amino acid sequence

<400> 404

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 405
<211> 19
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> G1152H5 VH CDR3 amino acid sequence

<400> 405

Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Met Ile Ser Ser Leu Gln Pro Tyr Tyr Asp
1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 406
<211> 330
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> G1152H5 VL nucleotide sequence

<400> 406

cagtctgtgc tgactcagcc gccgtcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc 60

183
472

sequence listing

tcctgctctg gaagcagctc caacattggg aataattatg tatcgtggta ccagcagctc	120
ccaggaacag cccccaaact cctcatttat gacaataata agcgaccctc agggattcct	180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag	240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag tgcttggtg	300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta	330

<210> 407
<211> 110
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> G1152H5 VL amino acid sequence

<400> 407

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

Lys	Val	Thr	Ile	Ser	Cys	Ser	Gly	Ser	Ser	Ser	Asn	Ile	Gly	Asn	Asn
			20					25					30		

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

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

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

Thr	Gly	Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Gly	Thr	Trp	Asp	Ser	Ser	Leu
				85					90					95	

Ser	Ala	Trp	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu
			100					105					110

<210> 408
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> G1152H5 VL CDR1 amino acid sequence

<400> 408

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

<210> 409
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> G1152H5 VL CDR2 amino acid sequence

<400> 409

Asp	Asn	Asn	Lys	Arg	Pro	Ser
1			5			

184
473

sequence listing

<210> 410
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> G1152H5 VL CDR3 amino acid sequence

<400> 410

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

<210> 411
<211> 385
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> G1165D4 VH nucleotide sequence

<400> 411
cagggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc acctatggta tctcatgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag gacttgagtg gatgggaggg attattccta tctttgacac aggcaactct 180
gcacagagct tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaagac acggccgtat attattgtgc acgttcaagt 300
cgtatctacg acctgaaccc gtccctgacc gcctactacg atatggatgt ctggggccag 360
gggacaatgg tcaccgtctc gagtg 385

<210> 412
<211> 128
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> G1165D4 VH amino acid sequence

<400> 412

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

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

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

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Leu Asn Pro Ser Leu Thr Ala Tyr
100 105 110

Tyr Asp Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

185
474

115 sequence listing 120 125

<210> 413
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> G1165D4 VH CDR1 amino acid sequence

<400> 413

Thr Tyr Gly Ile Ser
1 5

<210> 414
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> G1165D4 VH CDR2 amino acid sequence

<400> 414

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 415
<211> 18
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> G1165D4 VH CDR3 amino acid sequence

<400> 415

Ser Arg Ile Tyr Asp Leu Asn Pro Ser Leu Thr Ala Tyr Tyr Asp Met
1 5 10 15

Asp val

<210> 416
<211> 330
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> G1165D4 VL nucleotide sequence

<400> 416
cagtctgtgc tgactcagcc gccgtcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcctgctctg gaagcagctc caacattgag aataattatg tatcgtggta ccagcagctc 120
ccaggaacag cccccaaact cctcatttat gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag tgcttgggtg 300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta 330

<210> 417
<211> 109

186
435

sequence listing

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> G1165D4 VL amino acid sequence

<400> 417

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Glu Asn Asn
20 25 30

Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80

Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu
85 90 95

Ser Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val
100 105

<210> 418
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> G1165D4 VL CDR1 amino acid sequence

<400> 418

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Glu Asn Asn Tyr Val Ser
1 5 10

<210> 419
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> G1165D4 VL CDR2 amino acid sequence

<400> 419

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 420
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> G1165D4 VL CDR3 amino acid sequence

<400> 420

Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu Ser Ala Trp Val
1 5 10

187
476

sequence listing

<210> 421
<211> 384
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> G1230H7 VH nucleotide sequence

<400> 421
cagggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc acctatggta tctcatgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag gacttgagtg gatgggaggg attattccta tctttgacac aggcaactct 180
gcacagagct tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaagac acggccgtat attattgtgc acgttcaagt 300
cgtatctatg acttcaactc cgccctcata tcctactacg atatggatgt ctggggccag 360
ggaacaatgg tcaccgtctc ctca 384

<210> 422
<211> 128
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> G1230H7 VH amino acid sequence

<400> 422
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30
Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Phe Asn Ser Ala Leu Ile Ser Tyr
100 105 110
Tyr Asp Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 423
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> G1230H7 VH CDR1 amino acid sequence

<400> 423
Thr Tyr Gly Ile Ser

188
477

sequence listing

1

5

<210> 424
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> G1230H7 VH CDR2 amino acid sequence

<400> 424

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 425
<211> 19
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> G1230H7 VH CDR3 amino acid sequence

<400> 425

Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Phe Asn Ser Ala Leu Ile Ser Tyr Tyr Asp
1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 426
<211> 330
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> G1230H7 VL nucleotide sequence

<400> 426

cagtctgtgc tgactcagcc gccgtcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcctgctctg gaagcagctc caacattggg aataattatg tatcgtggta ccagcagctc 120
ccaggaacag cccccaaact cctcatTTat gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag tgcttgggtg 300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta 330

<210> 427
<211> 110
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> G1230H7 VL amino acid sequence

<400> 427

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
20 25 30

189
478

sequence listing

Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80

Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu
85 90 95

Ser Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 428
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> G1230H7 VL CDR1 amino acid sequence

<400> 428

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn Tyr Val Ser
1 5 10

<210> 429
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> G1230H7 VL CDR2 amino acid sequence

<400> 429

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 430
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> G1230H7 VL CDR3 amino acid sequence

<400> 430

Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu Ser Ala Trp Val
1 5 10

<210> 431
<211> 384
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1147A3 VH nucleotide sequence

<400> 431
gaagtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc

100
479

sequence listing

tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc acctatggta tctcatgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag gacttgagtg gatagggggg attattccta tctttgacgc aggcaactct 180
gcacagagct tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
atggaggtga gcagcctgag atctgacgac acggccgtat attattgtgc aagttcaagt 300
cgtatctacg acttgaaccc ctccctcact gcctactacg atatggatgt ctggggccag 360
gggacaatga tcaccgtctc gagt 384

<210> 432
<211> 128
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1147A3 VH amino acid sequence

<400> 432

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Ala Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Val Ser Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ser Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Leu Asn Pro Ser Leu Thr Ala Tyr
100 105 110

Tyr Asp Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Ile Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 433
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1147A3 VH CDR1 amino acid sequence

<400> 433

Thr Tyr Gly Ile Ser
1 5

<210> 434
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1147A3 VH CDR2 amino acid sequence

191
480

sequence listing

<400> 434

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Ala Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 435
<211> 19
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1147A3 VH CDR3 amino acid sequence

<400> 435

Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Leu Asn Pro Ser Leu Thr Ala Tyr Tyr Asp
1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 436
<211> 327
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1147A3 VL nucleotide sequence

<400> 436
caggctgtgc tgaccagcc gtcctcagtg tctacgcccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcctgctctg gaggcagctc caacattggg aataattatg tatcgtggta ccggcagctc 120
ccaggaacag cccccaaact cctcatTTat gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcgcg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag tgcttgggtg 300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtc 327

<210> 437
<211> 109
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1147A3 VL amino acid sequence

<400> 437

Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Ser Ser Val Ser Thr Pro Pro Gly Gln
1 5 10 15

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
20 25 30

Tyr Val Ser Trp Tyr Arg Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Ala Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln

193
482

sequence listing

<210> 442
<211> 128
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1147F2 VH amino acid sequence

<400> 442

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Gly Val Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Val Ser Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ser Ser Asn Arg Ile Tyr Asp Leu Asn Pro Ser Leu Thr Ala Tyr
100 105 110

Tyr Asp Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 443
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1147F2 VH CDR1 amino acid sequence

<400> 443

Thr Tyr Gly Ile Ser
1 5

<210> 444
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1147F2 VH CDR2 amino acid sequence

<400> 444

Gly Val Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 445
<211> 19
<212> PRT

194
483

sequence listing

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1147F2 VH CDR3 amino acid sequence

<400> 445

Ser Asn Arg Ile Tyr Asp Leu Asn Pro Ser Leu Thr Ala Tyr Tyr Asp
1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 446

<211> 327

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1147F2 VL nucleotide sequence

<400> 446

caggctgtgc tgactcagcc gtcctcagtg tctacgcccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcctgctctg gaagcagctc caacattggg aataattatg tatcgtggta ccagcagctc 120
ccaggaacag cccccaact cctcatttat gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tggacatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag cgcttgggta 300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtc 327

<210> 447

<211> 109

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1147F2 VL amino acid sequence

<400> 447

Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Ser Ser Val Ser Thr Pro Pro Gly Gln
1 5 10 15

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
20 25 30

Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Asp Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80

Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu
85 90 95

Ser Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val
100 105

<210> 448

<211> 13

158
484

sequence listing

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1147F2 VL CDR1 amino acid sequence

<400> 448

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn Tyr Val Ser
1 5 10

<210> 449
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1147F2 VL CDR2 amino acid sequence

<400> 449

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 450
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1147F2 VL CDR3 amino acid sequence

<400> 450

Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu Ser Ala Trp
1 5 10

<210> 451
<211> 384
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1149D9 VH nucleotide sequence

<400> 451
gaagtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaaaaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc acctatggta tctcatgggt gcgacagacc 120
cctggacaag gacttgagtg gatagggggg attattccta tctttgacac aggcaactcc 180
gcacagagct tccagggcag agtcacgatt accgcgagc aatccacgag cacagcctac 240
atggaggtga gcagcctgag atctgacgac acggccgtat attattgtgc aagttcaagt 300
cgtatctacg acttgaaccc ctccctcact gcctactacg atatggatgt ctggggccag 360
gggacaatgg tcaccgtctc gagt 384

<210> 452
<211> 128
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1149D9 VH amino acid sequence

<400> 452

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

485

sequence listing

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Val Ser Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ser Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Leu Asn Pro Ser Leu Thr Ala Tyr
100 105 110

Tyr Asp Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 453
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1149D9 VH CDR1 amino acid sequence
<400> 453

Thr Tyr Gly Ile Ser
1 5

<210> 454
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1149D9 VH CDR2 amino acid sequence
<400> 454

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 455
<211> 19
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1149D9 VH CDR3 amino acid sequence
<400> 455

Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Leu Asn Pro Ser Leu Thr Ala Tyr Tyr Asp
1 5 10 15

Met Asp Val

107
486

sequence listing

<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1149D9 VL CDR2 amino acid sequence

<400> 459

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 460
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1149D9 VL CDR3 amino acid sequence

<400> 460

Gly Ala Trp Asp Ser Ser Leu Ser Ala Trp Val
1 5 10

<210> 461
<211> 384
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1150D9 VH nucleotide sequence

<400> 461
gaagtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc acctatggta tctcatgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag gacttgagtg gatagggggg attattccta tctttgacac aggcaactct 180
gcacagagct tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
atggagggtga gcagcctgag atctgacgac acggccgtat attattgtgc aagttcaagt 300
cgtatctacg acttgaaccc ctccctcact gcctactacg atatggatgt ctggggccag 360
gggacaacgg tcaccgtctc gagt 384

<210> 462
<211> 128
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1150D9 VH amino acid sequence

<400> 462

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe
50 55 60

198
487

sequence listing

<210> 456
<211> 327
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1149D9 VL nucleotide sequence

<400> 456
caggctgtgc tgactcagcc gtcctcagtg tctacgcccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcctgctctg gaagcagctc caacattggg aataattatg tatcgtggta ccagcagctc 120
ccaggaacag cccccaaact cctcatttac gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ccgggtccaa gtctggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga gcatgggata gcagcctgag tgcttgggtg 300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtc 327

<210> 457
<211> 109
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1149D9 VL amino acid sequence

<400> 457
Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Ser Ser Val Ser Thr Pro Pro Gly Gln
1 5 10 15
Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
20 25 30
Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80
Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Ala Trp Asp Ser Ser Leu
85 90 95
Ser Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val
100 105

<210> 458
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1149D9 VL CDR1 amino acid sequence

<400> 458
Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn Tyr Val Ser
1 5 10

<210> 459

194
488

sequence listing

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Val Ser Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ser Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Leu Asn Pro Ser Leu Thr Ala Tyr
100 105 110

Tyr Asp Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 463
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1150D9 VH CDR1 amino acid sequence

<400> 463

Thr Tyr Gly Ile Ser
1 5

<210> 464
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1150D9 VH CDR2 amino acid sequence

<400> 464

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 465
<211> 18
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1150D9 VH CDR3 amino acid sequence

<400> 465

Ser Arg Ile Tyr Asp Leu Asn Pro Ser Leu Thr Ala Tyr Tyr Asp Met
1 5 10 15

Asp Val

<210> 466
<211> 327
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1150D9 VL nucleotide sequence

<400> 466
caggctgtgc tgactcagcc gtcctcagt ccaacgcccc caggacagaa ggccaccatc 60

200
489

sequence listing

tcctgctctg gaagcagctc caacattggg gataattatg tatcgtggta ccagcagctc	120
ccaggaacag cccccaaact cctcatttat gacaataata agcgaccctc agggattcct	180
gaccgattct ctgggtccaa gtctggcagc tcagccaccc tgggcatcac cggactccag	240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag tgcttggggtg	300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtc	327

<210> 467
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <223> 1150D9 VL amino acid sequence

<400> 467

Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Ser Ser Val Pro Thr Pro Pro Gly Gln
 1 5 10 15

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asp Asn
 20 25 30

Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45

Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln
 65 70 75 80

Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu
 85 90 95

Ser Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val
 100 105

<210> 468
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <223> 1150D9 VL CDR1 amino acid sequence

<400> 468

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asp Asn Tyr Val Ser
 1 5 10

<210> 469
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <223> 1150D9 VL CDR2 amino acid sequence

<400> 469

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
 1 5

sequence listing

<210> 470
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1150D9 VL CDR3 amino acid sequence

<400> 470

Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu Ser Ala Trp Val
1 5 10

<210> 471
<211> 384
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1150G8 VH nucleotide sequence

<400> 471
gaagtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggcgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc acctatggta tctcatgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag gacttgagtg gatagggggg attattccta tctttgacac aggcaactct 180
gcacagagct tccagggcag agtcacgatt accgcggacg agtccacgag cacagcctac 240
atggagggtga gcagcctgag atctgacgac acggccgtat attattgtgc aagttcaagt 300
cgtatctacg acttgaaccc ctccctcact gcctactacg atatggatgt ctggggccag 360
gggacaatgg tcaccgtctc gagt 384

<210> 472
<211> 128
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1150G8 VH amino acid sequence

<400> 472

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Ala Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Val Ser Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ser Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Leu Asn Pro Ser Leu Thr Ala Tyr
100 105 110

Tyr Asp Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

202
491

115 sequence listing 120 125

<210> 473
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1150G8 VH CDR1 amino acid sequence

<400> 473

Thr Tyr Gly Ile Ser
1 5

<210> 474
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1150G8 VH CDR2 amino acid sequence

<400> 474

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 475
<211> 19
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1150G8 VH CDR3 amino acid sequence

<400> 475

Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Leu Asn Pro Ser Leu Thr Ala Tyr Tyr Asp
1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 476
<211> 327
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1150G8 VL nucleotide sequence

<400> 476

caggctgtgc tgactcagcc gtcctcagtg tctacgcccc caggacagaa ggtcaccatc	60
tcctgctctg gaggcagctc caacattggg aataattatg tatcgtggta ccagcagctc	120
ccaggaacag cccccaaact cctcatttat gacaataata agcgaccctc agggattcct	180
gaccgattct ctgggtccaa gtccggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag	240
actggggacg aggccgatta ttattgcgga acatgggata gcagcctgag tgcttgggtg	300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtc	327

<210> 477
<211> 109

203
492

sequence listing

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1150G8 VL amino acid sequence

<400> 477

Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Ser Ser Val Ser Thr Pro Pro Gly Gln
1 5 10 15

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
20 25 30

Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80

Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu
85 90 95

Ser Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val
100 105

<210> 478
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1150G8 VL CDR1 amino acid sequence

<400> 478

Ser Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn Tyr Val Ser
1 5 10

<210> 479
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1150G8 VL CDR2 amino acid sequence

<400> 479

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 480
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1150G8 VL CDR3 amino acid sequence

<400> 480

Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu Ser Ala Trp Val
1 5 10

204
493

sequence listing

<210> 481
<211> 384
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1152D5 VH nucleotide sequence

<400> 481
gaagtgcagc tgggtgcagtc cggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcctgcaagg cctctggagg caccttcagc acctatggta tctcatgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag aacttgagtg gataggaggg attattccta tctttgacac aggcaactct 180
gcacagagct tccagggcag agtcacgatt accgcgagc aatccacgag cacagcctac 240
atggaggtga gcagcctgag atctgacgac acggccgtat attattgtgc aagttcaagt 300
cgtatctacg acttgaaccc ctccctcact gcctactacg atatggatgt ctggggccag 360
gggacaatgg tcaccgtctc gagt 384

<210> 482
<211> 128
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1152D5 VH amino acid sequence

<400> 482
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30
Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Glu Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Val Ser Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ser Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Leu Asn Pro Ser Leu Thr Ala Tyr
100 105 110
Tyr Asp Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 483
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1152D5 VH CDR1 amino acid sequence

<400> 483

208
494

sequence listing

Thr Tyr Gly Ile Ser
1 5

<210> 484
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1152D5 VH CDR2 amino acid sequence

<400> 484

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 485
<211> 19
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1152D5 VH CDR3 amino acid sequence

<400> 485

Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Leu Asn Pro Ser Leu Thr Ala Tyr Tyr Asp
1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 486
<211> 327
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1152D5 VL nucleotide sequence

<400> 486

caggctgtgc tgactcagcc gtcctcagtg tctacgcccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcctgctctg gaagcagctc caacactggg aataattatg tatcgtggta ccagcagctc 120
ccaggagcag cccccaaact cctcatttat gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag tgcttggggtg 300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtc 327

<210> 487
<211> 109
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1152D5 VL amino acid sequence

<400> 487

Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Ser Ser Val Ser Thr Pro Pro Gly Gln
1 5 10 15

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Thr Gly Asn Asn

206
495

20 sequence listing 30
25

Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Ala Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80

Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu
85 90 95

Ser Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val
100 105

<210> 488
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1152D5 VL CDR1 amino acid sequence

<400> 488

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Thr Gly Asn Asn Tyr Val Ser
1 5 10

<210> 489
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1152D5 VL CDR2 amino acid sequence

<400> 489

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 490
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1152D5 VL CDR3 amino acid sequence

<400> 490

Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu Ser Ala Trp Val
1 5 10

<210> 491
<211> 384
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1152G10 VH nucleotide sequence

<400> 491
caagagcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc acctatggta tctcatgggt gcgacaggcc 120

200
496

sequence listing

cctggacaag gacttgagtg gataggaggg attattccta tctttgacac agtcaactct 180
gcacagagct tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
atggaggtga gcagcctgag atctgacgac acggccgtat attattgtgc aagttcaagt 300
cgtatctacg acttgaaccc ctccctcact gcctactacg atatggatgt ctggggccag 360
gggacaatgg tcaccgtctc gagt 384

<210> 492
<211> 128
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1152G10 VH amino acid sequence

<400> 492

Gln Glu Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Val Asn Ser Ala Gln Ser Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Val Ser Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ser Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Leu Asn Pro Ser Leu Thr Ala Tyr
100 105 110

Tyr Asp Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 493
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1152G10 VH CDR1 amino acid sequence

<400> 493

Thr Tyr Gly Ile Ser
1 5

<210> 494
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1152G10 VH CDR2 amino acid sequence

<400> 494

28
497

sequence listing

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Val Asn Ser Ala Gln Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 495
<211> 19
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1152G10 VH CDR3 amino acid sequence

<400> 495

Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Leu Asn Pro Ser Leu Thr Ala Tyr Tyr Asp
1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 496
<211> 327
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1152G10 VL nucleotide sequence

<400> 496
caggctgtgc tgactcagcc gtcctcagtg tctacgcccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcctgctctg gaagcagccc caacattggg aataattatg tatcgtggta ccagcagctc 120
ccaggaacag cccccagact cctcatttat gacaataata agcgaccctc aggggtccct 180
gaccgatctt ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag tgcctgggtg 300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtc 327

<210> 497
<211> 109
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1152G10 VL amino acid sequence

<400> 497

Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Ser Ser Val Ser Thr Pro Pro Gly Gln
1 5 10 15

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Pro Asn Ile Gly Asn Asn
20 25 30

Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80

258
498

sequence listing

Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu
85 90 95

Ser Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val
100 105

<210> 498
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1152G10 VL CDR1 amino acid sequence

<400> 498

Ser Gly Ser Ser Pro Asn Ile Gly Asn Asn Tyr Val Ser
1 5 10

<210> 499
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1152G10 VL CDR2 amino acid sequence

<400> 499

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 500
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1152G10 VL CDR3 amino acid sequence

<400> 500

Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu Ser Ala Trp Val
1 5 10

<210> 501
<211> 384
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1156G6 VH nucleotide sequence

<400> 501
gaagtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc acctatggta tctcatgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag gacttgagtg gatagggggg attattccta tctttgacac aggcagctct 180
gcacagagct tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
atggaggtga gcagcctgag atctgacgac acggccgtat attattgtgc aagttcaagt 300
cgtatctacg acttgaaccc ctccctcact gcctactacg atatggatgt ctggggccag 360
gggacaatgg tcaccgtctc gagt 384

sequence listing

<210> 502
<211> 128
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1156G6 VH amino acid sequence

<400> 502

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Ser Ser Ala Gln Ser Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Val Ser Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ser Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Leu Asn Pro Ser Leu Thr Ala Tyr
100 105 110

Tyr Asp Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 503
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1156G6 VH CDR1 amino acid sequence

<400> 503

Thr Tyr Gly Ile Ser
1 5

<210> 504
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1156G6 VH CDR2 amino acid sequence

<400> 504

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Ser Ser Ala Gln Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 505
<211> 19
<212> PRT

21
500

sequence listing

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1156G6 VH CDR3 amino acid sequence

<400> 505

Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Leu Asn Pro Ser Leu Thr Ala Tyr Tyr Asp
1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 506

<211> 327

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1156G6 VL nucleotide sequence

<400> 506

caggctgtgc tgactcagcc gtcctcagtg tctacgcccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcctgctctg gaagcaactc caacattggg aataattatg tatcgtggta ccagcagctc 120
ccaggaacag cccccaact cctcatttat gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ctgggtccaa gtctggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acgtgggata gcagcctgag tgcttgggtg 300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtc 327

<210> 507

<211> 109

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1156G6 VL amino acid sequence

<400> 507

Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Ser Ser Val Ser Thr Pro Pro Gly Gln
1 5 10 15

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Asn Ser Asn Ile Gly Asn Asn
20 25 30

Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80

Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu
85 90 95

Ser Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val
100 105

<210> 508

<211> 13

212
501

sequence listing

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1156G6 VL CDR1 amino acid sequence

<400> 508

Ser Gly Ser Asn Ser Asn Ile Gly Asn Asn Tyr Val Ser
1 5 10

<210> 509
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1156G6 VL CDR2 amino acid sequence

<400> 509

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 510
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1156G6 VL CDR3 amino acid sequence

<400> 510

Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu Ser Ala Trp Val
1 5 10

<210> 511
<211> 384
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1215A06 VH nucleotide sequence

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(28)
<223> n = a, c, g or t

<220>
<221> misc_feature
<222> (333)..(333)
<223> n = a, c, g or t

<400> 511
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc acctatggta tctcatgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag gacttgagtg gataggaggg attattccta tctttaacac aggcaactct 180
gcacagagct tccaaggcag agtcacgatt accgcggatg aatccacgag cacagcctac 240
atggaggtga gcagcctgag atctgacgac acggccgtat attattgtgc aagttcaagt 300
cgtatctacg acttgaacct ctccctcact gcntactacg atatggatgt ctggggccag 360
gggacaatgg tcaccgtctc gagt 384

<210> 512

213
502

sequence listing

<211> 128
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1215A06 VH amino acid sequence

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(10)
<223> Xaa is unknown

<400> 512

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30
Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asn Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Val Ser Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ser Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Leu Asn Pro Ser Leu Thr Ala Tyr
100 105 110
Tyr Asp Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 513
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1215A06 VH CDR1 amino acid sequence

<400> 513

Thr Tyr Gly Ile Ser
1 5

<210> 514
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1215A06 VH CDR2 amino acid sequence

<400> 514

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asn Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

214
503

sequence listing

<210> 515
<211> 19
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1215A06 VH CDR3 amino acid sequence

<400> 515

Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Leu Asn Pro Ser Leu Thr Ala Tyr Tyr Asp
1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 516
<211> 327
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1215A06 VL nucleotide sequence

<400> 516
caggctgtgc tgacccagcc gtcctcagtg tctacgcccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcctgctctg gaagcagctc caacattggg aataattatg tatcgtggta ccagcggctc 120
ccaggaacag cccccaaact cctcatttat gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag tgcttggggtg 300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtc 327

<210> 517
<211> 109
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1215A06 VL amino acid sequence

<400> 517

Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Ser Ser Val Ser Thr Pro Pro Gly Gln
1 5 10 15

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
20 25 30

Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80

Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu
85 90 95

Ser Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val

215
504

100

sequence listing
105

<210> 518
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1215A06 VL CDR1 amino acid sequence

<400> 518

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn Tyr Val Ser
1 5 10

<210> 519
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1215A06 VL CDR2 amino acid sequence

<400> 519

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 520
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1215A06 VL CDR3 amino acid sequence

<400> 520

Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu Ser Ala Trp Val
1 5 10

<210> 521
<211> 384
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1219D9 VH nucleotide sequence

<400> 521
gaagtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc acctatggta tctcatgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag gacttgagtg gataggaggg attattccta tctttgacac aggcaactct 180
gcacagagct tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
atggaggtga gcagcctgag atctgacgac acggccgtat actattgtgc aagttcaagt 300
cgtatctacg acttgaaccc ctccctcact gcctactacg atatggatgt ctggggccag 360
gggacaatgg tcaccgtctc ggggt 384

<210> 522
<211> 128
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1219D9 VH amino acid sequence

216
505

sequence listing

<400> 522

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Val Ser Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ser Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Leu Asn Pro Ser Leu Thr Ala Tyr
100 105 110

Tyr Asp Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Gly
115 120 125

<210> 523

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1219D9 VH CDR1 amino acid sequence

<400> 523

Thr Tyr Gly Ile Ser
1 5

<210> 524

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1219D9 VH CDR2 amino acid sequence

<400> 524

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Gly Asn Ser Ala Gln Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 525

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 1219D9 VH CDR3 amino acid sequence

<400> 525

Ser Ser Arg Ile Tyr Asp Leu Asn Pro Ser Leu Thr Ala Tyr Tyr Asp

2/8
507

sequence listing
Ser Gly Ser Arg Ser Asn Ile Gly Asn Asn Tyr Val Ser
1 5 10

<210> 529
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1219D9 VL CDR2 amino acid sequence

<400> 529

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 530
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 1219D9 VL CDR3 amino acid sequence

<400> 530

Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu Ser Ala Trp Val
1 5 10

<210> 531
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 531

Leu Asn Pro Ser Leu Thr Ala
1 5

<210> 532
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 532

Phe Asn Ser Ala Leu Ile Ser
1 5

<210> 533
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 533

Met Ile Ser Ser Leu Gln Pro
1 5

<210> 534
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial sequence

<220>
<223> Primer FDTETSEQ24

<400> 534
tttgtcgtct ttccagacgt tagt

<210> 535

219
508

sequence listing

<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial sequence

<220>
<223> Primer PUCreverse

<400> 535
agcggataac aatttcacac agg

23

<210> 536
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial sequence

<220>
<223> Primer Lseq

<400> 536
gattacgcca agctttggag c

21

<210> 537
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial sequence

<220>
<223> Primer MYC Seq 10

<400> 537
ctcttctgag atgagttttt g

21

257
509

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2006/000238

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07K16/22 C07K14/48		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, Sequence Search		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WARREN S L ET AL: "Inhibition of biological activity of mouse beta-nerve growth factor by monoclonal antibody." SCIENCE. 21 NOV 1980, vol. 210, no. 4472, 21 November 1980 (1980-11-21), pages 910-912, XP009064834 ISSN: 0036-8075 abstract	1-72
X	WO 02/096458 A (GENENTECH, INC; SHELTON, DAVID, L) 5 December 2002 (2002-12-05) abstract; claims 1-47	1-72
X	WO 00/73344 A (SIRS SOCIETA' ITALIANA PER LA RICERCA SCIENTIFICA; NOVAK, MICHAL, M; L) 7 December 2000 (2000-12-07) abstract; claims 1-24	1-72
-/-		
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *G* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 11 April 2006		Date of mailing of the international search report 11/05/2006
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer Favre, N

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/GB2006/000238

258
510

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 92/09631 A (ABBOTT LABORATORIES) 11 June 1992 (1992-06-11) abstract; claims 1-16 -----	1-72
X	OKISHIO MIKI ET AL: "Establishment of monoclonal antibodies against human nerve growth factor" BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS, vol. 196, no. 3, 1993, pages 1474-1480, XP002376627 ISSN: 0006-291X abstract -----	1-72
X	RO LONG-SUN ET AL: "Effect of NGF and anti-NGF on neuropathic pain in rats following chronic constriction injury of the sciatic nerve" PAIN, vol. 79, no. 2-3, February 1999 (1999-02), pages 265-274, XP002376628 ISSN: 0304-3959 abstract -----	1-72
X	WO 01/44300 A (CAMBRIDGE ANTIBODY TECHNOLOGY LIMITED; WEBSTER, CARL; OSBOURN, JANE; W) 21 June 2001 (2001-06-21) sequence 48 -----	28-36
X	WO 2004/050683 A (ABGENIX, INC; BABCOOK, JOHN, S; KANG, JASPAL, S; FOORD, ORIT; GREEN, L) 17 June 2004 (2004-06-17) sequence 309 -----	28-36
X	WO 01/27279 A (CAMBRIDGE ANTIBODY TECHNOLOGY; EDWARDS, BRYAN, MICHAEL; MAIN, SARAH, H) 19 April 2001 (2001-04-19) sequence 84 -----	28-36
X	WO 03/030833 A (AMGEN INC; OLINER, JOHNATHAN, DANIEL) 17 April 2003 (2003-04-17) sequence 35 -----	28-36
X	WO 03/102136 A (HUMAN GENOME SCIENCES, INC; ROSEN, CRAIG, A; RUBEN, STEVEN, M) 11 December 2003 (2003-12-11) sequence 37 -----	28-36

259
511

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/GB2006/000238

Box 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:

Although claims 70-72 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box 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:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
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.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2006/000238

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02096458	A	05-12-2002	BR 0210231 A	14-09-2004
			CA 2448956 A1	05-12-2002
			CN 1684708 A	19-10-2005
			EP 1401498 A1	31-03-2004
			JP 2004536072 T	02-12-2004
			MX PA03010911 A	17-02-2004
			NZ 529612 A	19-12-2003
			ZA 200308999 A	19-11-2004
WO 0073344	A	07-12-2000	AT 263188 T	15-04-2004
			AU 776457 B2	09-09-2004
			AU 5101900 A	18-12-2000
			CA 2373274 A1	07-12-2000
			DE 60009484 D1	06-05-2004
			DE 60009484 T2	24-03-2005
			DK 1181318 T3	12-07-2004
			EP 1181318 A2	27-02-2002
			ES 2218163 T3	16-11-2004
			IT RM990333 A1	27-11-2000
			JP 2003502029 T	21-01-2003
			PT 1181318 T	31-08-2004
WO 9209631	A	11-06-1992	AU 9164991 A	25-06-1992
			CA 2097309 A1	31-05-1992
			EP 0559834 A1	15-09-1993
			JP 6503722 T	28-04-1994
WO 0144300	A	21-06-2001	AU 770115 B2	12-02-2004
			AU 1713901 A	25-06-2001
			CA 2393292 A1	21-06-2001
			EP 1242458 A2	25-09-2002
			JP 2003516745 T	20-05-2003
WO 2004050683	A	17-06-2004	AU 2003298816 A1	23-06-2004
			CA 2508375 A1	17-06-2004
			EP 1578799 A2	28-09-2005
			JP 2006508167 T	09-03-2006
WO 0127279	A	19-04-2001	AU 7676300 A	23-04-2001
WO 03030833	A	17-04-2003	CA 2461435 A1	17-04-2003
			CN 1602317 A	30-03-2005
			EP 1495053 A2	12-01-2005
			JP 2005506067 T	03-03-2005
			MX PA04003345 A	08-07-2004
			NO 20041907 A	10-05-2004
			US 2003124129 A1	03-07-2003
WO 03102136	A	11-12-2003	AU 2003240822 A1	19-12-2003

260
572

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 300176089-2

262
514

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 64,945
FECHA : AGOSTO 13 DE 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-086596- -00000-0000

Fecha: 2007-08-23 16:45:09 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios. 514

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	63769917	13/08/2007	39,640,000.00

***** CONCEPTO *****

NT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
	TOTAL :	\$ 482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Cdo 15987.841-002-2



No. 07-086596- -00000-0000

Fecha 2007-08-23 16:45:09 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra 11 PATENTEIVII Eje 376 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios 514

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de 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 ☒

COMPLETA ☒

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de 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 ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Edson Narváez
Firma Responsable

Fecha Ago 23/03

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia