Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 07-066998- -00000-0000
Fecha: 2007-07-03 15:11:30 Dep: 2020 NUECRE
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 565

PETITORIO

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

X Patente de Invención — Patente de Modelo de Utilidad

Capítulo I — X Capitulo II

SOLICITANTE (71) Nombre y Dirección

1) **DOMANTIS LIMITED**
315 Cambridge Science Park
Cambridge CB4 OWG, Gran Bretaña

2) **ARGENTA DISCOVERY LIMITED**
8-9 Spire Green,
Harlow, Essex CM19 5TR, Gran Bretaña

Lugar de Constitución: 1) **Cambridge, Gran Bretaña**
2) **Harlow, Essex, Gran Bretaña**

REPRESENTANTE O APODERADO (74) Nombre: **HUMBERTO RUBIO CAMACHO** IDENTIFICACIÓN
Dirección: **Carrera 7 No. 74 – 64, Of. 506** C.C. **17'192.062**
Teléfono: **3132408** Fax: **3131647** T.P. **50.007 CSJ**

INVENTOR(ES) (72) Nombre y Dirección: *(VER ANEXO)*

PCT (86)
Solicitud Internacional No. **PCT/GB2005/004601** Fecha **1 DE DICIEMBRE DE 2005**
Publicación Internacional No. **WO 2006/059108** Fecha **8 DE JUNIO DE 2006**

TITULO (54) **"ANTICUERPOS DE DOMINIO SENCILLO ANTI-IL-1R1 Y USOS TERAPEUTICOS"**

Clasificación Internacional (51) C07K16/28; A61K47/48; A61P11/00; C07K16/4

Prioridad	(33) País de origen	(32) Fecha	(31) Número de solicitud
SI X NO	**ESTADOS UNIDOS DE AMERICA**	**2 DE DICIEMBRE DE 2004**	**US 60/632,361**
	GRAN BRETAÑA	**31 DE MAYO DE 2005**	**PCT/GB2005/002163**
	GRAN BRETAÑA	**24 DE OCTUBRE DE 2005**	**GB 0521621.3**

Comprobante de pago No. **07-43,615** Fecha: **31 DE MAYO DE 2007**

BAP

EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN
DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

(21) **No. SOLICITUD:**

(22) **FECHA DE PRESENTACIÓN:**

(30) **PRIORIDAD:**
1) ESTADOUNIDENSE
2) BRITANICA
3) BRITANICA

(31) **No. DE SOLICITUD:**
1) US 60/632,361
2) PCT/GB2005/002163
3) GB 0521621.3

(32) **FECHA DE PRESENTACIÓN:**
1) 2 DE DICIEMBRE DE 2004
2) 31 DE MAYO DE 2005
3) 24 DE OCTUBRE DE 2005

(33) **PAÍS:**
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
GRAN BRETAÑA
GRAN BRETAÑA

(51) **INT. CL.:**

(71) **SOLICITANTE:**
1) DOMANTIS LIMITED
2) ARGENTA DISCOVERY LIMITED

(72) **INVENTORES:**
1) Ruud M. DE WILDT
2) Philip D. DREW
3) Ian M. TOMLINSON
4) Mary FITZGERALD
5) Craig FOX
6) Steve HOLMES

(74) **APODERADO:** Humberto RUBIO CAMACHO

Solicitud Internacional No. PCT/GB2005/004601 **Fecha** 1 DE DICIEMBRE DE 2005
Publicación Internacional No. WO 2006/059108 **Fecha** 8 DE JUNIO DE 2006

FECHA ENTRADA EN FASE NACIONAL:

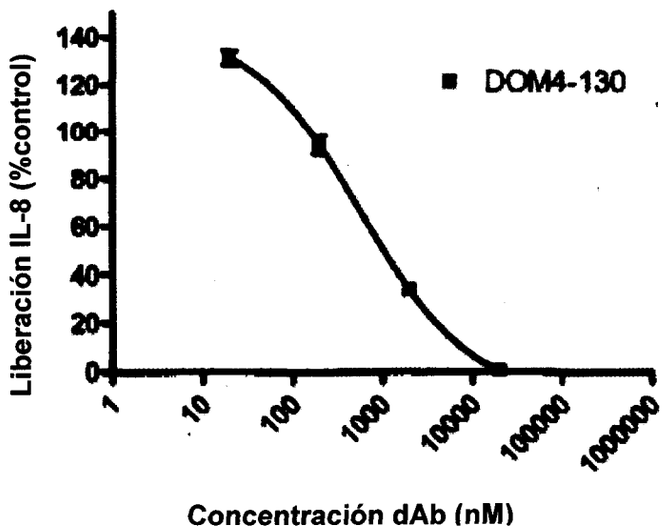
(54) TITULO: ANTICUERPOS DE DOMINIO SENCILLO ANTI-IL-1R1 Y USOS TERAPEUTICOS

RESUMEN:
Uso de un antagonista del Receptor Tipo 1 de Interleuquina 1 (IL-1R1) para la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad respiratoria, donde dicho antagonista de IL-1R1 comprende un dominio polipeptídico que tiene especificidad de unión por el Receptor Tipo 1 de Interleuquina 1 (IL-1R1) e inhibe la unión de Interleuquina-1 (IL-1) a IL-1R1, y donde dicho dominio polipeptídico que tiene especificidad de unión por IL-1R1 se proporciona por un dominio variable sencillo de inmunoglobulina o fragmento de unión a antígeno del mismo, antagonista del receptor de Interleuquina-1 (IL-1ra) o una variante funcional de IL-1ra.

ANEXOS

X Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
Poderes, si fuere el caso.
Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
Declaraciones
X Copia de la publicación PCT
X Copia informe búsqueda internacional.
Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
X Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
Traducción de los anexos del examen preliminar internacional.
X Copia de las modificaciones efectuadas de acuerdo con el Artículo 34(2)(b) PCT en Fase Nacional.
De ser el caso, copia del contrato de acceso.
De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
X Arte final 12 x 12
De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
X Otros - Opinión escrita de la Autoridad encargada del Reporte de Búsqueda
- Listado de secuencias
- Notificación de Inclusión de Inventor

(11) Figura característica:



(12) HUMBERTO RUBIO CAMACHO

FIRMA _____
C.C. 17'192.062 de Bogotá
T.P. 50.007 Consejo Superior de La Judicatura

PARA USO EXCLUSIVO DE
HUMBERTO RUBIO & CIA. LTDA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 43,615
FECHA. : MAYO 31 DE 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 07-066998- -00000-0000
Fecha: 2007-07-03 15:11:30 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 565

***** C O N S I G N A C I O N *****

POSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
HUMBERTO RUBIO ABOGADOS L	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	51110864	30/05/2007	4,448,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	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._____

MÉTODOS PARA TRATAR UNA ENFERMEDAD RESPIRATORIA USANDO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR TIPO 1 DE INTERLEUQUINA-1

SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud es la continuación parcial de la Solicitud Internacional Nº PCT/GB2005/002163, que designa los Estados Unidos y se presentó el 31 de mayo de 2005, que reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de Estados Unidos Nº 60/632.361, presentada el 2 de diciembre de 2004; y esta solicitud reivindica prioridad según 35 U.S.C. § 119 o 365 a la Solicitud de Reino Unido Nº 0521621.3, presentada el 24 de octubre de 2005. Los contenidos completos de las solicitudes anteriores se incorporan en este documento como referencia.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

El uso *in vivo* de muchos agentes con potencial terapéutico o de diagnóstico no es posible. Agentes más grandes que tienen vidas medias en suero *in vivo* que son suficientemente largas para permitir la eficacia terapéutica o de diagnóstico a menudo son incapaces de penetrar en los tejidos u órganos para producir un efecto terapéutico o de diagnóstico deseado en una localización deseada. Agentes más pequeños son capaces de entrar en los tejidos y órganos, pero frecuentemente tienen corta vida media en suero *in vivo*, y se eliminan rápidamente de la circulación sistémica. Por ejemplo, la vida media en suero *in vivo* de monómeros dAb es aproximadamente 30 minutos. (Véanse los Ejemplos 9 y 13 del documento WO 2004/081026 A2.) De forma similar, la vida media en suero *in vivo* de fragmentos de unión a antígeno de anticuerpos, particularmente fragmentos Fv, también es corta y los hace inadecuados para muchas aplicaciones terapéuticas y de diagnóstico *in vivo*. (Peters *et al., Science* 286 (5439): 434 (1999).) Además, alterar o modificar dichos agentes para aumentar la vida media en suero *in vivo* puede reducir la actividad del agente.

Ciertos agentes que se unen al Receptor Tipo 1 de Interleuquina 1 (IL-1R1) y neutralizan su actividad han demostrado ser agentes terapéuticos eficaces para ciertas afecciones inflamatorias, tales como artritis reumatoide moderada a gravemente activa. Sin embargo, otros agentes que se unen a IL-1R1, tales como el anticuerpo anti-IL-1R1 AMG 108 (Amgen) no han logrado cumplir los criterios de valoración principales en estudios clínicos. Ningún agente que se una y antagonice IL-1R1 ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de inflamación pulmonar o enfermedades respiratorias, tales como enfermedad pulmonar

obstructiva crónica (COPD).

Existe una necesidad de agentes mejorados que antagonicen IL-1R1 y un método para administrar dichos agentes para tratar inflamación pulmonar y enfermedad crónica.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

La invención se refiere al uso de un antagonista del Receptor Tipo 1 de Interleuquina 1 (IL-1R1) para la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad respiratoria, y a un método para tratar una enfermedad respiratoria que comprende administrar un antagonista de IL-1R1. La enfermedad respiratoria puede, por ejemplo, seleccionarse entre el grupo compuesto por inflamación pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, neumonía, neumonitis por hipersensibilidad, infiltrado pulmonar con eosinofilia, enfermedad pulmonar ambiental, neumonía, bronquiectasis, fibrosis quística, enfermedad pulmonar intersticial, hipertensión pulmonar primaria, tromboembolia pulmonar, trastornos de la pleura, trastornos del mediastino, trastornos de diafragma, hipoventilación, hiperventilación, apnea del sueño, síndrome de distrés respiratorio agudo, mesotelioma, sarcoma, rechazo de injerto, enfermedad de injerto contra hospedador, cáncer pulmonar, rinitis alérgica, alergia, asbestosis, aspergiloma, aspergilosis, bronquiectasis, bronquitis crónica, enfisema, neumonía eosinofílica, fibrosis pulmonar idiopática, enfermedad invasiva por neumococos, influenza, micobacterias no tuberculosas, efusión pleural, neumoconiosis, neumocitosis, neumonía, actinomicosis pulmonar, proteinosis alveolar pulmonar, ántrax pulmonar, edema pulmonar, trombo pulmonar, inflamación pulmonar, histiocitosis pulmonar X, hipertensión pulmonar, nocardiosis pulmonar, tuberculosis pulmonar, enfermedad veno-oclusiva pulmonar, enfermedad pulmonar reumatoide, sarcoidosis, y granulomatosis de Wegener.

El medicamento puede ser para administración sistémica o local. En algunas realizaciones, el medicamento es para administración intraperitoneal o subcutánea. En otras realizaciones, el medicamento es para administración local al tejido pulmonar, por ejemplo, el medicamento puede ser para inhalación o administración intranasal.

En algunas realizaciones, el medicamento comprende adicionalmente un antagonista del Receptor del Factor de Necrosis Tumoral 1 (TNFR1, p55), o para la administración junto con un antagonista del Receptor del Factor de Necrosis Tumoral 1 (TNFR1, p55).

En un aspecto, el método se refiere al uso de un antagonista de IL-1R1 para la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad respiratoria. En algunas realizaciones, el antagonista de IL-1R1 comprende un dominio polipeptídico que tiene especificidad de unión por el Receptor Tipo 1 de Interleuquina 1 (IL-1R1) e inhibe la unión de un ligando seleccionado entre el grupo compuesto por Interleuquina-1α (IL-1α) e Interleuquina-1β (IL-1β) a IL-1R1. Por ejemplo, el dominio polipeptídico que tiene especificidad de unión por IL-1R1 puede seleccionarse entre el grupo compuesto por un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo, antagonista del receptor de Interleuquina-1 (IL-1ra) o una variante funcional de IL-1ra.

Preferiblemente, el dominio polipeptídico que tiene especificidad de unión por IL-1R1 inhibe la unión de dicho ligando a IL-1R1 con una IC50 que es ≤1 μM. En algunas realizaciones, el dominio polipeptídico que tiene especificidad de unión por IL-1R1 inhibe la liberación inducida por IL-1α o IL-1β de Interleuquina-8 por células MRC-5 (Nº de Acceso ATCC CCL-171) en un ensayo *in vitro* con una ND50 que es ≤1 μM, o preferiblemente ≤ 1 nM. En otras realizaciones, el dominio polipeptídico que tiene especificidad de unión por IL-1R1 inhibe la liberación inducida por IL-1α o IL-1β de Interleuquina-6 en un ensayo de sangre completa con una ND50 que es ≤1 μM.

En realizaciones particulares, el dominio polipeptídico que tiene especificidad de unión por IL-1R1 es un fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo, y dicho fragmento de unión a antígeno es un dominio variable sencillo de inmunoglobulina. Preferiblemente, una o más de las regiones flanqueantes (FR) en dicho dominio variable sencillo de inmunoglobulina comprende (a) la secuencia de aminoácidos de una región flanqueante humana, (b) al menos 8 aminoácidos contiguos de la secuencia de aminoácidos de una región flanqueante humana, o (c) una secuencia de aminoácidos codificada por un segmento del gen de anticuerpo de la línea germinal humana, donde dichas regiones flanqueantes son como se definen por Kabat. Las secuencias de aminoácidos de una o más regiones flanqueantes en dicho dominio variable sencillo de inmunoglobulina pueden ser iguales que la secuencia de aminoácidos de una región flanqueante correspondiente codificada por un segmento del gen de anticuerpo de la línea germinal humana, o las secuencias de aminoácidos de una o más regiones flanqueantes pueden comprender colectivamente hasta 5 diferencias de aminoácidos con relación a las regiones flanqueantes correspondientes

codificadas por un segmento del gen de anticuerpo de la línea germinal humana. En algunas realizaciones, las secuencias de aminoácidos de FR1, FR2, FR3 y FR4 en el dominio variable sencillo de inmunoglobulina son iguales que las secuencias de aminoácidos de regiones flanqueantes correspondientes codificadas por un segmento del gen de anticuerpo de la línea germinal humana, o las secuencias de aminoácidos de FR1, FR2, FR3 y FR4 contienen colectivamente hasta 10 diferencias de aminoácidos con relación a las regiones flanqueantes correspondientes codificadas por un segmento del gen de anticuerpo de la línea germinal humana. En realizaciones particulares, el domino variable sencillo de inmunoglobulina comprende las regiones FR1, FR2 y FR3, y la secuencia de aminoácidos de dicha FR1, FR2 y FR3 es igual que las secuencias de aminoácidos de regiones flanqueantes correspondientes codificadas por un segmento del gen de anticuerpo de la línea germinal humana. En realizaciones más particulares, el segmento del gen de anticuerpo de la línea germinal humana comprende DPK9 y JK1.

El antagonista de IL-1R1 puede comprender un dominio variable sencillo de inmunoglobulina que compite por la unión a IL-1R1 con un dAb seleccionado entre el grupo compuesto por DOM4-122-23 (SEC ID Nº 1), DOM4-122-24 (SEC ID Nº 2), DOM4-130-30 (SEC ID Nº 3), DOM4-130-46 (SEC ID Nº 4), DOM4-130-51 (SEC ID Nº 5), DOM4-130-53 (SEC ID Nº 6), DOM4-130-54 (SEC ID Nº 7), DOM4-1 (SEC ID Nº 8), DOM4-2 (SEC ID Nº 9), DOM4-3 (SEC ID Nº 10), DOM4-4 (SEC ID Nº 11), DOM4-5 (SEC ID Nº 12), DOM4-6 (SEC ID Nº 13), DOM4-7 (SEC ID Nº 14), DOM4-8 (SEC ID Nº 15), DOM4-9 (SEC ID Nº 16), DOM4-10 (SEC ID Nº 17), DOM4-11 (SEC ID Nº 18), DOM4-12 (SEC ID Nº 19), DOM4-13 (SEC ID Nº 20), DOM4-14 (SEC ID Nº 21), DOM4-15 (SEC ID Nº 22), DOM4-20 (SEC ID Nº 23), DOM4-21 (SEC ID Nº 24), DOM4-22 (SEC ID Nº 25), DOM4-23 (SEC ID Nº 26), DOM4-25 (SEC ID Nº 27), DOM4-26 (SEC ID Nº 28), DOM4-27 (SEC ID Nº 29), DOM4-28 (SEC ID Nº 30), DOM4-29 (SEC ID Nº 31), DOM4-31 (SEC ID Nº 32), DOM4-32 (SEC ID Nº 33), DOM4-33 (SEC ID Nº 34), DOM4-34 (SEC ID Nº 35), DOM4-36 (SEC ID Nº 36), DOM4-37 (SEC ID Nº 37), DOM4-38 (SEC ID Nº 38), DOM4-39 (SEC ID Nº 39), DOM4-40 (SEC ID Nº 40), DOM4-41 (SEC ID Nº 41), DOM4-42 (SEC ID Nº 42), DOM4-44 (SEC ID Nº 43), DOM4-45 (SEC ID Nº 44), DOM4-46 (SEC ID Nº 45), DOM4-49 (SEC ID Nº 46), DOM4-50 (SEC ID Nº 47), DOM4-74 (SEC ID Nº 48), DOM4-75 (SEC ID Nº 49), DOM4-76 (SEC ID Nº 50), DOM4-78 (SEC ID Nº 51), DOM4-79 (SEC ID Nº 52), DOM4-80 (SEC ID Nº 53),

DOM4-81 (SEC ID Nº 54), DOM4-82 (SEC ID Nº 55), DOM4-83 (SEC ID Nº 56), DOM4-84 (SEC ID Nº 57), DOM4-85 (SEC ID Nº 58), DOM4-86 (SEC ID Nº 59), DOM4-87 (SEC ID Nº 60), DOM4-88 (SEC ID Nº 61), DOM4-89 (SEC ID Nº 62), DOM4-90 (SEC ID Nº 63), DOM4-91 (SEC ID Nº 64), DOM4-92 (SEC ID Nº 65), DOM4-93 (SEC ID Nº 66), DOM4-94 (SEC ID Nº 67), DOM4-95 (SEC ID Nº 68), DOM4-96 (SEC ID Nº 69), DOM4-97 (SEC ID Nº 70), DOM4-98 (SEC ID Nº 71), DOM4-99 (SEC ID Nº 72), DOM4-100 (SEC ID Nº 73), DOM4-101 (SEC ID Nº 74), DOM4-102 (SEC ID Nº 75), DOM4-103 (SEC ID Nº 76), DOM4-104 (SEC ID Nº 77), DOM4-105 (SEC ID Nº 78), DOM4-106 (SEC ID Nº 79), DOM4-107 (SEC ID Nº 80), DOM4-108 (SEC ID Nº 81), DOM4-109 (SEC ID Nº 82), DOM4-110 (SEC ID Nº 83), DOM4-111 (SEC ID Nº 84), DOM4-112 (SEC ID Nº 85), DOM4-113 (SEC ID Nº 86), DOM4-114 (SEC ID Nº 87), DOM4-115 (SEC ID Nº 88), DOM4-116 (SEC ID Nº 89), DOM4-117 (SEC ID Nº 90), DOM4-118 (SEC ID Nº 91), DOM4-119 (SEC ID Nº 92), DOM4-120 (SEC ID Nº 93), DOM4-121 (SEC ID Nº 94), DOM4-122 (SEC ID Nº 95), DOM4-122-1 (SEC ID Nº 96), DOM4-122-2 (SEC ID Nº 97), DOM4-122-3 (SEC ID Nº 98), DOM4-122-4 (SEC ID Nº 99), DOM4-122-5 (SEC ID Nº 100), DOM4-122-6 (SEC ID Nº 101), DOM4-122-7 (SEC ID Nº 102), DOM4-122-8 (SEC ID Nº 103), DOM4-122-9 (SEC ID Nº 104), DOM4-122-10 (SEC ID Nº 105), DOM4-122-11 (SEC ID Nº 106), DOM4-122-12 (SEC ID Nº 107), DOM4-122-13 (SEC ID Nº 108), DOM4-122-14 (SEC ID Nº 109), DOM4-122-15 (SEC ID Nº 110), DOM4-122-16 (SEC ID Nº 111), DOM4-122-17 (SEC ID Nº 112), DOM4-122-18 (SEC ID Nº 113), DOM4-122-19 (SEC ID Nº 114), DOM4-122-20 (SEC ID Nº 115), DOM4-122-21 (SEC ID Nº 116), DOM4-122-22 (SEC ID Nº 117), DOM4-122-25 (SEC ID Nº 118), DOM4-122-26 (SEC ID Nº 119), DOM4-122-27 (SEC ID Nº 120), DOM4-122-28 (SEC ID Nº 121), DOM4-122-29 (SEC ID Nº 122), DOM4-122-30 (SEC ID Nº 123), DOM4-122-31 (SEC ID Nº 124), DOM4-122-32 (SEC ID Nº 125), DOM4-122-33 (SEC ID Nº 126), DOM4-122-34 (SEC ID Nº 127), DOM4-122-35 (SEC ID Nº 128), DOM4-122-36 (SEC ID Nº 129), DOM4-122-37 (SEC ID Nº 130), DOM4-122-38 (SEC ID Nº 131), DOM4-122-39 (SEC ID Nº 132), DOM4-122-40 (SEC ID Nº 133), DOM4-122-41 (SEC ID Nº 134), DOM4-122-42 (SEC ID Nº 135), DOM4-122-43 (SEC ID Nº 136), DOM4-122-44 (SEC ID Nº 137), DOM4-122-45 (SEC ID Nº 138), DOM4-122-46 (SEC ID Nº 139), DOM4-122-47 (SEC ID Nº 140), DOM4-122-48 (SEC ID Nº 141), DOM4-122-49 (SEC ID Nº 142), DOM4-122-50 (SEC ID Nº 143), DOM4-122-51 (SEC ID Nº 144), DOM4-122-52 (SEC ID Nº 145), DOM4-122-54 (SEC ID Nº 146), DOM4-122-55 (SEC ID Nº

147), DOM4-122-56 (SEC ID Nº 148), DOM4-122-57 (SEC ID Nº 149), DOM4-122-58 (SEC ID Nº 150), DOM4-122-59 (SEC ID Nº 151), DOM4-122-60 (SEC ID Nº 152), DOM4-122-61 (SEC ID Nº 153), DOM4-122-62 (SEC ID Nº 154), DOM4-122-63 (SEC ID Nº 155), DOM4-122-64 (SEC ID Nº 156), DOM4-122-65 (SEC ID Nº 157), DOM4-122-66 (SEC ID Nº 158), DOM4-122-67 (SEC ID Nº 159), DOM4-122-68 (SEC ID Nº 160), DOM4-122-69 (SEC ID Nº 161), DOM4-122-70 (SEC ID Nº 162), DOM4-122-71 (SEC ID Nº 163), DOM4-122-72 (SEC ID Nº 164), DOM4-122-73 (SEC ID Nº 165), DOM4-123 (SEC ID Nº 166), DOM4-124 (SEC ID Nº 167) DOM4-125 (SEC ID Nº 168), DOM4-126 (SEC ID Nº 169), DOM4-127 (SEC ID Nº 170), DOM4-128 (SEC ID Nº 171), DOM4-129 (SEC ID Nº 172), DOM4-129-1 (SEC ID Nº 173), DOM4-129-2 (SEC ID Nº 174), DOM4-129-3 (SEC ID Nº 175), DOM4-129-4 (SEC ID Nº 176), DOM4-129-5 (SEC ID Nº 177), DOM4-129-6 (SEC ID Nº 178), DOM4-129-7 (SEC ID Nº 179), DOM4-129-8 (SEC ID Nº 180), DOM4-129-9 (SEC ID Nº 181), DOM4-129-10 (SEC ID Nº 182), DOM4-129-11 (SEC ID Nº 183), DOM4-129-12 (SEC ID Nº 184), DOM4-129-13 (SEC ID Nº 185), DOM4-129-14 (SEC ID Nº 186), DOM4-129-15 (SEC ID Nº 187), DOM4-129-16 (SEC ID Nº 188), DOM4-129-17 (SEC ID Nº 189), DOM4-129-18 (SEC ID Nº 190), DOM4-129-19 (SEC ID Nº 191), DOM4-129-20 (SEC ID Nº 192), DOM4-129-21 (SEC ID Nº 193), DOM4-129-22 (SEC ID Nº 194), DOM4-129-23 (SEC ID Nº 195), DOM4-129-24 (SEC ID Nº 196), DOM4-129-25 (SEC ID Nº 197), DOM4-129-26 (SEC ID Nº 198), DOM4-129-27 (SEC ID Nº 199), DOM4-129-28 (SEC ID Nº 200), DOM4-129-29 (SEC ID Nº 201), DOM4-129-31 (SEC ID Nº 202), DOM4-129-32 (SEC ID Nº 203), DOM4-129-33 (SEC ID Nº 204), DOM4-129-34 (SEC ID Nº 205), DOM4-129-35 (SEC ID Nº 206), DOM4-129-37 (SEC ID Nº 207), DOM4-129-38 (SEC ID Nº 208), DOM4-129-39 (SEC ID Nº 209), DOM4-129-40 (SEC ID Nº 210), DOM4-129-41 (SEC ID Nº 211), DOM4-129-42 (SEC ID Nº 212), DOM4-129-43 (SEC ID Nº 213), DOM4-129-44 (SEC ID Nº 214), DOM4-130 (SEC ID Nº 215), DOM4-130-1 (SEC ID Nº 216), DOM4-130-2 (SEC ID Nº 217), DOM4-130-3 (SEC ID Nº 218), DOM4-130-4 (SEC ID Nº 219), DOM4-130-5 (SEC ID Nº 220), DOM4-130-6 (SEC ID Nº 221), DOM4-130-7 (SEC ID Nº 222), DOM4-130-8 (SEC ID Nº 223), DOM4-130-9 (SEC ID Nº 224), DOM4-130-10 (SEC ID Nº 225), DOM4-130-11 (SEC ID Nº 226), DOM4-130-12 (SEC ID Nº 227), DOM4-130-13 (SEC ID Nº 228), DOM4-130-14 (SEC ID Nº 229), DOM4-130-15 (SEC ID Nº 230), DOM4-130-16 (SEC ID Nº 231), DOM4-130-17 (SEC ID Nº 232), DOM4-130-18 (SEC ID Nº 233), DOM4-130-19 (SEC ID Nº 234), DOM4-130-20 (SEC ID Nº 235), DOM4-130-21 (SEC ID Nº 236),

DOM4-130-22 (SEC ID Nº 237), DOM4-130-23 (SEC ID Nº 238), DOM4-130-24 (SEC ID Nº 239), DOM4-130-25 (SEC ID Nº 240), DOM4-130-26 (SEC ID Nº 241), DOM4-130-27 (SEC ID Nº 242), DOM4-130-28 (SEC ID Nº 243), DOM4-130-31 (SEC ID Nº 244), DOM4-130-32 (SEC ID Nº 245), DOM4-130-33 (SEC ID Nº 246), DOM4-130-34 (SEC ID Nº 247), DOM4-130-35 (SEC ID Nº 248), DOM4-130-36 (SEC ID Nº 249), DOM4-130-37 (SEC ID Nº 250), DOM4-130-38 (SEC ID Nº 251), DOM4-130-39 (SEC ID Nº 252), DOM4-130-40 (SEC ID Nº 253), DOM4-130-41 (SEC ID Nº 254), DOM4-130-42 (SEC ID Nº 255), DOM4-130-43 (SEC ID Nº 256), DOM4-130-44 (SEC ID Nº 257), DOM4-130-45 (SEC ID Nº 258), DOM4-130-46 (SEC ID Nº 259), DOM4-130-47 (SEC ID Nº 260), DOM4-130-48 (SEC ID Nº 261), DOM4-130-49 (SEC ID Nº 262), DOM4-130-50 (SEC ID Nº 263), DOM4-130-51 (SEC ID Nº 264), DOM4-130-52 (SEC ID Nº 265), DOM4-130-53 (SEC ID Nº 266), DOM4-130-54 (SEC ID Nº 267), DOM4-130-55 (SEC ID Nº 268), DOM4-130-56 (SEC ID Nº 269), DOM4-130-57 (SEC ID Nº 270), DOM4-130-58 (SEC ID Nº 271), DOM4-130-59 (SEC ID Nº 272), DOM4-130-60 (SEC ID Nº 273), DOM4-130-61 (SEC ID Nº 274), DOM4-130-62 (SEC ID Nº 275), DOM4-130-63 (SEC ID Nº 276), DOM4-130-64 (SEC ID Nº 277), DOM4-130-65 (SEC ID Nº 278), DOM4-130-66 (SEC ID Nº 279), DOM4-130-67 (SEC ID Nº 280), DOM4-130-68 (SEC ID Nº 281), DOM4-130-69 (SEC ID Nº 282), DOM4-130-70 (SEC ID Nº 283), DOM4-130-71 (SEC ID Nº 284), DOM4-130-72 (SEC ID Nº 285), DOM4-130-73 (SEC ID Nº 286), DOM4-130-74 (SEC ID Nº 287), DOM4-130-75 (SEC ID Nº 288), DOM4-130-76 (SEC ID Nº 289), DOM4-130-77 (SEC ID Nº 290), DOM4-130-78 (SEC ID Nº 291), DOM4-130-79 (SEC ID Nº 292), DOM4-130-80 (SEC ID Nº 293), DOM4-130-81 (SEC ID Nº 294), DOM4-130-82 (SEC ID Nº 295), DOM4-130-83 (SEC ID Nº 296), DOM4-130-84 (SEC ID Nº 297), DOM4-130-85 (SEC ID Nº 298), DOM4-130-86 (SEC ID Nº 299), DOM4-130-87 (SEC ID Nº 300), DOM4-130-88 (SEC ID Nº 301), DOM4-130-89 (SEC ID Nº 302), DOM4-130-90 (SEC ID Nº 303), DOM4-130-91 (SEC ID Nº 304), DOM4-130-92 (SEC ID Nº 305), DOM4-130-93 (SEC ID Nº 306), DOM4-130-94 (SEC ID Nº 307), DOM4-130-95 (SEC ID Nº 308), DOM4-130-96 (SEC ID Nº 309), DOM4-130-97 (SEC ID Nº 310), DOM4-130-98 (SEC ID Nº 311), DOM4-130-99 (SEC ID Nº 312), DOM4-130-100 (SEC ID Nº 313), DOM4-130-101 (SEC ID Nº 314), DOM4-130-102 (SEC ID Nº 315), DOM4-130-103 (SEC ID Nº 316), DOM4-130-104 (SEC ID Nº 317), DOM4-130-105 (SEC ID Nº 318), DOM4-130-106 (SEC ID Nº 319), DOM4-130-107 (SEC ID Nº 320), DOM4-130-108 (SEC ID Nº 321), DOM4-130-109 (SEC ID Nº 322), DOM4-130-110 (SEC ID Nº 323),

DOM4-130-111 (SEC ID Nº 324), DOM4-130-112 (SEC ID Nº 325), DOM4-130-113 (SEC ID Nº 326), DOM4-130-114 (SEC ID Nº 327), DOM4-130-115 (SEC ID Nº 328), DOM4-130-116 (SEC ID Nº 329), DOM4-130-117 (SEC ID Nº 330), DOM4-130-118 (SEC ID Nº 331), DOM4-130-119 (SEC ID Nº 332), DOM4-130-120 (SEC ID Nº 333), DOM4-130-121 (SEC ID Nº 334), DOM4-130-122 (SEC ID Nº 335), DOM4-130-123 (SEC ID Nº 336), DOM4-130-124 (SEC ID Nº 337), DOM4-130-125 (SEC ID Nº 338), DOM4-130-126 (SEC ID Nº 339), DOM4-130-127 (SEC ID Nº 340), DOM4-130-128 (SEC ID Nº 341), DOM4-130-129 (SEC ID Nº 342), DOM4-130-130 (SEC ID Nº 343), DOM4-130-131 (SEC ID Nº 344), DOM4-130-132 (SEC ID Nº 345), DOM4-130-133 (SEC ID Nº 346), DOM4-131 (SEC ID Nº 347), DOM4-132 (SEC ID Nº 348), y DOM4-133 (SEC ID Nº 349).

En realizaciones particulares, el antagonista de IL-1R1 comprende un dominio variable sencillo de inmunoglobulina que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente un 90% de identidad de secuencia de aminoácidos con una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo compuesto por DOM4-122-23 (SEC ID Nº 1), DOM4-122-24 (SEC ID Nº 2), DOM4-130-30 (SEC ID Nº 3), DOM4-130-46 (SEC ID Nº 4), DOM4-130-51 (SEC ID Nº 5), DOM4-130-53 (SEC ID Nº 6), DOM4-130-54 (SEC ID Nº 7), DOM4-1 (SEC ID Nº 8), DOM4-2 (SEC ID Nº 9), DOM4-3 (SEC ID Nº 10), DOM4-4 (SEC ID Nº 11), DOM4-5 (SEC ID Nº 12), DOM4-6 (SEC ID Nº 13), DOM4-7 (SEC ID Nº 14), DOM4-8 (SEC ID Nº 15), DOM4-9 (SEC ID Nº 16), DOM4-10 (SEC ID Nº 17), DOM4-11 (SEC ID Nº 18), DOM4-12 (SEC ID Nº 19), DOM4-13 (SEC ID Nº 20), DOM4-14 (SEC ID Nº 21), DOM4-15 (SEC ID Nº 22), DOM4-20 (SEC ID Nº 23), DOM4-21 (SEC ID Nº 24), DOM4-22 (SEC ID Nº 25), DOM4-23 (SEC ID Nº 26), DOM4-25 (SEC ID Nº 27), DOM4-26 (SEC ID Nº 28), DOM4-27 (SEC ID Nº 29), DOM4-28 (SEC ID Nº 30), DOM4-29 (SEC ID Nº 31), DOM4-31 (SEC ID Nº 32), DOM4-32 (SEC ID Nº 33), DOM4-33 (SEC ID Nº 34), DOM4-34 (SEC ID Nº 35), DOM4-36 (SEC ID Nº 36), DOM4-37 (SEC ID Nº 37), DOM4-38 (SEC ID Nº 38), DOM4-39 (SEC ID Nº 39), DOM4-40 (SEC ID Nº 40), DOM4-41 (SEC ID Nº 41), DOM4-42 (SEC ID Nº 42), DOM4-44 (SEC ID Nº 43), DOM4-45 (SEC ID Nº 44), DOM4-46 (SEC ID Nº 45), DOM4-49 (SEC ID Nº 46), DOM4-50 (SEC ID Nº 47), DOM4-74 (SEC ID Nº 48), DOM4-75 (SEC ID Nº 49), DOM4-76 (SEC ID Nº 50), DOM4-78 (SEC ID Nº 51), DOM4-79 (SEC ID Nº 52), DOM4-80 (SEC ID Nº 53), DOM4-81 (SEC ID Nº 54), DOM4-82 (SEC ID Nº 55), DOM4-83 (SEC ID Nº 56), DOM4-84 (SEC ID Nº 57), DOM4-85 (SEC ID Nº 58), DOM4-86 (SEC ID Nº 59),

DOM4-87 (SEC ID Nº 60), DOM4-88 (SEC ID Nº 61), DOM4-89 (SEC ID Nº 62), DOM4-90 (SEC ID Nº 63), DOM4-91 (SEC ID Nº 64), DOM4-92 (SEC ID Nº 65), DOM4-93 (SEC ID Nº 66), DOM4-94 (SEC ID Nº 67), DOM4-95 (SEC ID Nº 68), DOM4-96 (SEC ID Nº 69), DOM4-97 (SEC ID Nº 70), DOM4-98 (SEC ID Nº 71), DOM4-99 (SEC ID Nº 72), DOM4-100 (SEC ID Nº 73), DOM4-101 (SEC ID Nº 74), DOM4-102 (SEC ID Nº 75), DOM4-103 (SEC ID Nº 76), DOM4-104 (SEC ID Nº 77), DOM4-105 (SEC ID Nº 78), DOM4-106 (SEC ID Nº 79), DOM4-107 (SEC ID Nº 80), DOM4-108 (SEC ID Nº 81), DOM4-109 (SEC ID Nº 82), DOM4-110 (SEC ID Nº 83), DOM4-111 (SEC ID Nº 84), DOM4-112 (SEC ID Nº 85), DOM4-113 (SEC ID Nº 86), DOM4-114 (SEC ID Nº 87), DOM4-115 (SEC ID Nº 88), DOM4-116 (SEC ID Nº 89), DOM4-117 (SEC ID Nº 90), DOM4-118 (SEC ID Nº 91), DOM4-119 (SEC ID Nº 92), DOM4-120 (SEC ID Nº 93), DOM4-121 (SEC ID Nº 94), DOM4-122 (SEC ID Nº 95), DOM4-122-1 (SEC ID Nº 96), DOM4-122-2 (SEC ID Nº 97), DOM4-122-3 (SEC ID Nº 98), DOM4-122-4 (SEC ID Nº 99), DOM4-122-5 (SEC ID Nº 100), DOM4-122-6 (SEC ID Nº 101), DOM4-122-7 (SEC ID Nº 102), DOM4-122-8 (SEC ID Nº 103), DOM4-122-9 (SEC ID Nº 104), DOM4-122-10 (SEC ID Nº 105), DOM4-122-11 (SEC ID Nº 106), DOM4-122-12 (SEC ID Nº 107), DOM4-122-13 (SEC ID Nº 108), DOM4-122-14 (SEC ID Nº 109), DOM4-122-15 (SEC ID Nº 110), DOM4-122-16 (SEC ID Nº 111), DOM4-122-17 (SEC ID Nº 112), DOM4-122-18 (SEC ID Nº 113), DOM4-122-19 (SEC ID Nº 114), DOM4-122-20 (SEC ID Nº 115), DOM4-122-21 (SEC ID Nº 116), DOM4-122-22 (SEC ID Nº 117), DOM4-122-25 (SEC ID Nº 118), DOM4-122-26 (SEC ID Nº 119), DOM4-122-27 (SEC ID Nº 120), DOM4-122-28 (SEC ID Nº 121), DOM4-122-29 (SEC ID Nº 122), DOM4-122-30 (SEC ID Nº 123), DOM4-122-31 (SEC ID Nº 124), DOM4-122-32 (SEC ID Nº 125), DOM4-122-33 (SEC ID Nº 126), DOM4-122-34 (SEC ID Nº 127), DOM4-122-35 (SEC ID Nº 128), DOM4-122-36 (SEC ID Nº 129), DOM4-122-37 (SEC ID Nº 130), DOM4-122-38 (SEC ID Nº 131), DOM4-122-39 (SEC ID Nº 132), DOM4-122-40 (SEC ID Nº 133), DOM4-122-41 (SEC ID Nº 134), DOM4-122-42 (SEC ID Nº 135), DOM4-122-43 (SEC ID Nº 136), DOM4-122-44 (SEC ID Nº 137), DOM4-122-45 (SEC ID Nº 138), DOM4-122-46 (SEC ID Nº 139), DOM4-122-47 (SEC ID Nº 140), DOM4-122-48 (SEC ID Nº 141), DOM4-122-49 (SEC ID Nº 142), DOM4-122-50 (SEC ID Nº 143), DOM4-122-51 (SEC ID Nº 144), DOM4-122-52 (SEC ID Nº 145), DOM4-122-54 (SEC ID Nº 146), DOM4-122-55 (SEC ID Nº 147), DOM4-122-56 (SEC ID Nº 148), DOM4-122-57 (SEC ID Nº 149), DOM4-122-58 (SEC ID Nº 150), DOM4-122-59 (SEC ID Nº 151), DOM4-122-60 (SEC ID Nº 152), DOM4-122-61

(SEC ID Nº 153), DOM4-122-62 (SEC ID Nº 154), DOM4-122-63 (SEC ID Nº 155), DOM4-122-64 (SEC ID Nº 156), DOM4-122-65 (SEC ID Nº 157), DOM4-122-66 (SEC ID Nº 158), DOM4-122-67 (SEC ID Nº 159), DOM4-122-68 (SEC ID Nº 160), DOM4-122-69 (SEC ID Nº 161), DOM4-122-70 (SEC ID Nº 162), DOM4-122-71 (SEC ID Nº 163), DOM4-122-72 (SEC ID Nº 164), DOM4-122-73 (SEC ID Nº 165), DOM4-123 (SEC ID Nº 166), DOM4-124 (SEC ID Nº 167), DOM4-125 (SEC ID Nº 168), DOM4-126 (SEC ID Nº 169), DOM4-127 (SEC ID Nº 170), DOM4-128 (SEC ID Nº 171), DOM4-129 (SEC ID Nº 172), DOM4-129-1 (SEC ID Nº 173), DOM4-129-2 (SEC ID Nº 174), DOM4-129-3 (SEC ID Nº 175), DOM4-129-4 (SEC ID Nº 176), DOM4-129-5 (SEC ID Nº 177), DOM4-129-6 (SEC ID Nº 178), DOM4-129-7 (SEC ID Nº 179), DOM4-129-8 (SEC ID Nº 180), DOM4-129-9 (SEC ID Nº 181), DOM4-129-10 (SEC ID Nº 182), DOM4-129-11 (SEC ID Nº 183), DOM4-129-12 (SEC ID Nº 184), DOM4-129-13 (SEC ID Nº 185), DOM4-129-14 (SEC ID Nº 186), DOM4-129-15 (SEC ID Nº 187), DOM4-129-16 (SEC ID Nº 188), DOM4-129-17 (SEC ID Nº 189), DOM4-129-18 (SEC ID Nº 190), DOM4-129-19 (SEC ID Nº 191), DOM4-129-20 (SEC ID Nº 192), DOM4-129-21 (SEC ID Nº 193), DOM4-129-22 (SEC ID Nº 194), DOM4-129-23 (SEC ID Nº 195), DOM4-129-24 (SEC ID Nº 196), DOM4-129-25 (SEC ID Nº 197), DOM4-129-26 (SEC ID Nº 198), DOM4-129-27 (SEC ID Nº 199), DOM4-129-28 (SEC ID Nº 200), DOM4-129-29 (SEC ID Nº 201), DOM4-129-31 (SEC ID Nº 202), DOM4-129-32 (SEC ID Nº 203), DOM4-129-33 (SEC ID Nº 204), DOM4-129-34 (SEC ID Nº 205), DOM4-129-35 (SEC ID Nº 206), DOM4-129-37 (SEC ID Nº 207), DOM4-129-38 (SEC ID Nº 208), DOM4-129-39 (SEC ID Nº 209), DOM4-129-40 (SEC ID Nº 210), DOM4-129-41 (SEC ID Nº 211), DOM4-129-42 (SEC ID Nº 212), DOM4-129-43 (SEC ID Nº 213), DOM4-129-44 (SEC ID Nº 214), DOM4-130 (SEC ID Nº 215), DOM4-130-1 (SEC ID Nº 216), DOM4-130-2 (SEC ID Nº 217), DOM4-130-3 (SEC ID Nº 218), DOM4-130-4 (SEC ID Nº 219), DOM4-130-5 (SEC ID Nº 220), DOM4-130-6 (SEC ID Nº 221), DOM4-130-7 (SEC ID Nº 222), DOM4-130-8 (SEC ID Nº 223), DOM4-130-9 (SEC ID Nº 224), DOM4-130-10 (SEC ID Nº 225), DOM4-130-11 (SEC ID Nº 226), DOM4-130-12 (SEC ID Nº 227), DOM4-130-13 (SEC ID Nº 228), DOM4-130-14 (SEC ID Nº 229), DOM4-130-15 (SEC ID Nº 230), DOM4-130-16 (SEC ID Nº 231), DOM4-130-17 (SEC ID Nº 232), DOM4-130-18 (SEC ID Nº 233), DOM4-130-19 (SEC ID Nº 234), DOM4-130-20 (SEC ID Nº 235), DOM4-130-21 (SEC ID Nº 236), DOM4-130-22 (SEC ID Nº 237), DOM4-130-23 (SEC ID Nº 238), DOM4-130-24 (SEC ID Nº 239), DOM4-130-25 (SEC ID Nº 240), DOM4-130-26 (SEC ID Nº 241), DOM4-130-27 (SEC ID Nº

242), DOM4-130-28 (SEC ID Nº 243), DOM4-130-31 (SEC ID Nº 244), DOM4-130-32 (SEC ID Nº 245), DOM4-130-33 (SEC ID Nº 246), DOM4-130-34 (SEC ID Nº 247), DOM4-130-35 (SEC ID Nº 248), DOM4-130-36 (SEC ID Nº 249), DOM4-130-37 (SEC ID Nº 250), DOM4-130-38 (SEC ID Nº 251), DOM4-130-39 (SEC ID Nº 252), DOM4-130-40 (SEC ID Nº 253), DOM4-130-41 (SEC ID Nº 254), DOM4-130-42 (SEC ID Nº 255), DOM4-130-43 (SEC ID Nº 256), DOM4-130-44 (SEC ID Nº 257), DOM4-130-45 (SEC ID Nº 258), DOM4-130-46 (SEC ID Nº 259), DOM4-130-47 (SEC ID Nº 260), DOM4-130-48 (SEC ID Nº 261), DOM4-130-49 (SEC ID Nº 262), DOM4-130-50 (SEC ID Nº 263), DOM4-130-51 (SEC ID Nº 264), DOM4-130-52 (SEC ID Nº 265), DOM4-130-53 (SEC ID Nº 266), DOM4-130-54 (SEC ID Nº 267), DOM4-130-55 (SEC ID Nº 268), DOM4-130-56 (SEC ID Nº 269), DOM4-130-57 (SEC ID Nº 270), DOM4-130-58 (SEC ID Nº 271), DOM4-130-59 (SEC ID Nº 272), DOM4-130-60 (SEC ID Nº 273), DOM4-130-61 (SEC ID Nº 274), DOM4-130-62 (SEC ID Nº 275), DOM4-130-63 (SEC ID Nº 276), DOM4-130-64 (SEC ID Nº 277), DOM4-130-65 (SEC ID Nº 278), DOM4-130-66 (SEC ID Nº 279), DOM4-130-67 (SEC ID Nº 280), DOM4-130-68 (SEC ID Nº 281), DOM4-130-69 (SEC ID Nº 282), DOM4-130-70 (SEC ID Nº 283), DOM4-130-71 (SEC ID Nº 284), DOM4-130-72 (SEC ID Nº 285), DOM4-130-73 (SEC ID Nº 286), DOM4-130-74 (SEC ID Nº 287), DOM4-130-75 (SEC ID Nº 288), DOM4-130-76 (SEC ID Nº 289), DOM4-130-77 (SEC ID Nº 290), DOM4-130-78 (SEC ID Nº 291), DOM4-130-79 (SEC ID Nº 292), DOM4-130-80 (SEC ID Nº 293), DOM4-130-81 (SEC ID Nº 294), DOM4-130-82 (SEC ID Nº 295), DOM4-130-83 (SEC ID Nº 296), DOM4-130-84 (SEC ID Nº 297), DOM4-130-85 (SEC ID Nº 298), DOM4-130-86 (SEC ID Nº 299), DOM4-130-87 (SEC ID Nº 300), DOM4-130-88 (SEC ID Nº 301), DOM4-130-89 (SEC ID Nº 302), DOM4-130-90 (SEC ID Nº 303), DOM4-130-91 (SEC ID Nº 304), DOM4-130-92 (SEC ID Nº 305), DOM4-130-93 (SEC ID Nº 306), DOM4-130-94 (SEC ID Nº 307), DOM4-130-95 (SEC ID Nº 308), DOM4-130-96 (SEC ID Nº 309), DOM4-130-97 (SEC ID Nº 310), DOM4-130-98 (SEC ID Nº 311), DOM4-130-99 (SEC ID Nº 312), DOM4-130-100 (SEC ID Nº 313), DOM4-130-101 (SEC ID Nº 314), DOM4-130-102 (SEC ID Nº 315), DOM4-130-103 (SEC ID Nº 316), DOM4-130-104 (SEC ID Nº 317), DOM4-130-105 (SEC ID Nº 318), DOM4-130-106 (SEC ID Nº 319), DOM4-130-107 (SEC ID Nº 320), DOM4-130-108 (SEC ID Nº 321), DOM4-130-109 (SEC ID Nº 322), DOM4-130-110 (SEC ID Nº 323), DOM4-130-111 (SEC ID Nº 324), DOM4-130-112 (SEC ID Nº 325), DOM4-130-113 (SEC ID Nº 326), DOM4-130-114 (SEC ID Nº 327), DOM4-130-115 (SEC ID Nº 328), DOM4-130-116 (SEC

ID Nº 329), DOM4-130-117 (SEC ID Nº 330), DOM4-130-118 (SEC ID Nº 331), DOM4-130-119 (SEC ID Nº 332), DOM4-130-120 (SEC ID Nº 333), DOM4-130-121 (SEC ID Nº 334), DOM4-130-122 (SEC ID Nº 335), DOM4-130-123 (SEC ID Nº 336), DOM4-130-124 (SEC ID Nº 337), DOM4-130-125 (SEC ID Nº 338), DOM4-130-126 (SEC ID Nº 339), DOM4-130-127 (SEC ID Nº 340), DOM4-130-128 (SEC ID Nº 341), DOM4-130-129 (SEC ID Nº 342), DOM4-130-130 (SEC ID Nº 343), DOM4-130-131 (SEC ID Nº 344), DOM4-130-132 (SEC ID Nº 345), DOM4-130-133 (SEC ID Nº 346), DOM4-131 (SEC ID Nº 347), DOM4-132 (SEC ID Nº 348), y DOM4-133 (SEC ID Nº 349).

Preferiblemente, el antagonista de IL-1R1 comprende un dominio polipeptídico que tiene especificidad de unión por IL-1R1, se une a IL-1R1 humano con una afinidad (KD) de aproximadamente 300 nM a aproximadamente 5 pM, determinada por resonancia de plasmón superficial.

En algunas realizaciones, el antagonista de IL-1R1 comprende adicionalmente un resto que prolonga la vida media. El resto que prolonga la vida media puede ser, por ejemplo, un resto de polialquilenglicol, albúmina sérica o un fragmento de la misma, un receptor de transferrina o una parte de unión a transferrina del mismo, o un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que comprende un sitio de unión para un polipéptido que potencia la vida media *in vivo*. En algunas realizaciones, el resto que prolonga la vida media es un resto de polietilenglicol.

En otras realizaciones, el resto que prolonga la vida media es un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que comprende un sitio de unión para albúmina sérica o el receptor Fc neonatal. Por ejemplo, el resto que prolonga la vida media puede ser un dominio variable sencillo de inmunoglobulina que se une a albúmina sérica o al receptor Fc neonatal.

En realizaciones particulares, el resto que prolonga la vida media es un dominio variable sencillo de inmunoglobulina que compite con un dAb seleccionado entre el grupo compuesto por DOM7m-16 (SEC ID Nº 723), DOM7m-12 (SEC ID Nº 724), DOM7m-26 (SEC ID Nº 725), DOM7r-1 (SEC ID Nº 726), DOM7r-3 (SEC ID Nº 727), DOM7r-4 (SEC ID Nº 728), DOM7r-5 (SEC ID Nº 729), DOM7r-7 (SEC ID Nº 730), DOM7r-8 (SEC ID Nº 731), DOM7h-2 (SEC ID Nº 732), DOM7h-3 (SEC ID Nº 733), DOM7h-4 (SEC ID Nº 734), DOM7h-6 (SEC ID Nº 735), DOM7h-1 (SEC ID Nº 736), DOM7h-7 (SEC ID Nº 737), DOM7h-22 (SEC ID Nº 739), DOM7h-23 (SEC ID Nº 740), DOM7h-24 (SEC ID Nº 741), DOM7h-25 (SEC ID Nº 742), DOM7h-26 (SEC ID Nº 743), DOM7h-21 (SEC ID Nº 744), DOM7h-27 (SEC ID Nº

745), DOM7h-8 (SEC ID Nº 746), DOM7r-13 (SEC ID Nº 747), DOM7r-14 (SEC ID Nº 748), DOM7r-15 (SEC ID Nº 749), DOM7r-16 (SEC ID Nº 750), DOM7r-17 (SEC ID Nº 751), DOM7r-18 (SEC ID Nº 752), DOM7r-19 (SEC ID Nº 753), DOM7r-20 (SEC ID Nº 754), DOM7r-21 (SEC ID Nº 755), DOM7r-22 (SEC ID Nº 756), DOM7r-23 (SEC ID Nº 757), DOM7r-24 (SEC ID Nº 758), DOM7r-25 (SEC ID Nº 759), DOM7r-26 (SEC ID Nº 760), DOM7r-27 (SEC ID Nº 761), DOM7r-28 (SEC ID Nº 762), DOM7r-29 (SEC ID Nº 763), DOM7r-30 (SEC ID Nº 764), DOM7r-31 (SEC ID Nº 765), DOM7r-32 (SEC ID Nº 766), DOM7r-33 (SEC ID Nº 767), Secuencia A (SEC ID Nº 768), Secuencia B (SEC ID Nº 769), Secuencia C (SEC ID Nº 770), Secuencia D (SEC ID Nº 771), Secuencia E (SEC ID Nº 772), Secuencia F (SEC ID Nº 773), Secuencia G (SEC ID Nº 774), Secuencia H (SEC ID Nº 775), Secuencia I (SEC ID Nº 776), Secuencia J (SEC ID Nº 777), Secuencia K (SEC ID Nº 778), Secuencia L (SEC ID Nº 779), Secuencia M (SEC ID Nº 780), Secuencia N (SEC ID Nº 781), Secuencia O (SEC ID Nº 782), Secuencia P (SEC ID Nº 783), y Secuencia Q (SEC ID Nº 784), por la unión a albúmina sérica humana.

En otras realizaciones, el resto que prolonga la vida media es un dominio variable sencillo de inmunoglobulina que se une a albúmina sérica humana y comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo compuesto por DOM7m-16 (SEC ID Nº 723), DOM7m-12 (SEC ID Nº 724), DOM7m-26 (SEC ID Nº 725), DOM7r-1 (SEC ID Nº 726), DOM7r-3 (SEC ID Nº 727), DOM7r-4 (SEC ID Nº 728), DOM7r-5 (SEC ID Nº 729), DOM7r-7 (SEC ID Nº 730), DOM7r-8 (SEC ID Nº 731), DOM7h-2 (SEC ID Nº 732), DOM7h-3 (SEC ID Nº 733), DOM7h-4 (SEC ID Nº 734), DOM7h-6 (SEC ID Nº 735), DOM7h-1 (SEC ID Nº 736), DOM7h-7 (SEC ID Nº 737), DOM7h-22 (SEC ID Nº 739), DOM7h-23 (SEC ID Nº 740), DOM7h-24 (SEC ID Nº 741), DOM7h-25 (SEC ID Nº 742), DOM7h-26 (SEC ID Nº 743), DOM7h-21 (SEC ID Nº 744), DOM7h-27 (SEC ID Nº 745), DOM7h-8 (SEC ID Nº 746), DOM7r-13 (SEC ID Nº 747), DOM7r-14 (SEC ID Nº 748), DOM7r-15 (SEC ID Nº 749), DOM7r-16 (SEC ID Nº 750), DOM7r-17 (SEC ID Nº 751), DOM7r-18 (SEC ID Nº 752), DOM7r-19 (SEC ID Nº 753), DOM7r-20 (SEC ID Nº 754), DOM7r-21 (SEC ID Nº 755), DOM7r-22 (SEC ID Nº 756), DOM7r-23 (SEC ID Nº 757), DOM7r-24 (SEC ID Nº 758), DOM7r-25 (SEC ID Nº 759), DOM7r-26 (SEC ID Nº 760), DOM7r-27 (SEC ID Nº 761), DOM7r-28 (SEC ID Nº 762), DOM7r-29 (SEC ID Nº 763), DOM7r-30 (SEC ID Nº 764), DOM7r-31 (SEC ID Nº 765), DOM7r-32 (SEC ID Nº 766), DOM7r-33 (SEC ID Nº 767), Secuencia A (SEC ID Nº 768), Secuencia B (SEC ID Nº 769), Secuencia C (SEC ID Nº 770), Secuencia D (SEC ID

Nº 771), Secuencia E (SEC ID Nº 772), Secuencia F (SEC ID Nº 773), Secuencia G (SEC ID Nº 774), Secuencia H (SEC ID Nº 775), Secuencia I (SEC ID Nº 776), Secuencia J (SEC ID Nº 777), Secuencia K (SEC ID Nº 778), Secuencia L (SEC ID Nº 779), Secuencia M (SEC ID Nº 780), Secuencia N (SEC ID Nº 781), Secuencia O (SEC ID Nº 782), Secuencia P (SEC ID Nº 783), y Secuencia Q (SEC ID Nº 784).

Si se desea, el antagonista de IL-1R1 comprende adicionalmente un dominio de unión a polipéptido que tiene especificidad de unión por el Receptor del Factor de Necrosis Tumoral 1 (TNFR1, p55) e inhibe la unión del Factor de Necrosis Tumoral Alfa (TNFα) a TNFR1.

Preferiblemente, el antagonista de IL-1R1 se une a IL-1R1 humano con una afinidad (KD) de aproximadamente 300 nM a aproximadamente 5 pM, determinada por resonancia de plasmón superficial.

En aspectos más particulares, la invención se refiere al uso de un antagonista del Receptor Tipo 1 de Interleuquina 1 (IL-1R1) para la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad respiratoria, donde dicho antagonista de IL-1R1 es una proteína de fusión o un conjugado que comprende un antagonista del resto IL-1R1 y un resto que prolonga la vida media, donde dicho antagonista del resto IL-1R1 se une a IL-1R1 humano e inhibe la unión de un ligando seleccionado entre el grupo constituido por Interleuquina-1α (IL-1α) e Interleuquina-1β (IL-1β) a IL-1R1 humano, y dicho resto que prolonga la vida media es un resto de unión a polipéptido que contiene un sitio de unión con especificidad de unión por un polipéptido que potencia la vida media en suero *in vivo*.

En algunas realizaciones, el antagonista del resto IL-1R1 es el antagonista del receptor de Interleuquina 1 (IL-1ra) o una variante funcional de IL-1ra humano. En otras realizaciones, el antagonista del resto IL-1R1 es un dominio variable sencillo de inmunoglobulina que compite por la unión a IL-1R1 con un dAb anti-IL-1R1 descrito en este documento, o el antagonista del resto IL-1R1 es un dominio variable sencillo de inmunoglobulina que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente un 90% de identidad de secuencia de aminoácidos con una secuencia de aminoácidos de un dAb descrito en este documento.

El resto que prolonga la vida media puede ser albúmina sérica o un fragmento de la misma, el receptor de transferrina o una parte de unión a transferrina del mismo, o un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que comprende un sitio de unión para un polipéptido que potencia la vida media *in vivo*. En

realizaciones particulares, el resto que prolonga la vida media es un dominio variable sencillo de inmunoglobulina que se une a albúmina sérica y compite con un dAb anti-albúmina sérica descrito en este documento por la unión a albúmina sérica. En otras realizaciones, el resto que prolonga la vida media es un dominio variable sencillo de inmunoglobulina que se une a albúmina sérica humana que comprende la secuencia de aminoácidos de un dAb anti-albúmina sérica descrito en este documento.

En aspectos más particulares, la invención se refiere al uso de un antagonista del Receptor Tipo 1 de Interleuquina 1 (IL-1R1) para la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad respiratoria, donde dicho antagonista de IL-1R1 comprende un dominio variable sencillo de inmunoglobulina que tiene especificidad de unión por IL-1R1 e inhibe la unión de un ligando seleccionado entre el grupo compuesto por Interleuquina-1α (IL-1α) e Interleuquina-1β (IL-1β) a IL-1R1 humano, y un resto de polietilenglicol. En una realización, el dominio variable sencillo de inmunoglobulina compite por la unión a IL-1R1 humano con un dAb anti-IL-1R1 descrito en este documento. En otra realización, el dominio variable sencillo de inmunoglobulina se une a albúmina sérica humana y comprende la secuencia de aminoácidos de un dAb anti-albúmina sérica descrito en este documento.

La invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un antagonista de IL-1R1 descrito en este documento y un vehículo o excipiente fisiológicamente aceptable. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende un vehículo o excipiente fisiológicamente aceptable para administración parenteral (por ejemplo, administración intravenosa, administración subcutánea). En otra realización, la composición farmacéutica comprende un vehículo o excipiente fisiológicamente aceptable para administración local (por ejemplo, administración local al tejido pulmonar, tal como por inhalación o administración intranasal).

La invención también se refiere a un dispositivo de suministro de fármacos que comprende una composición farmacéutica de la invención. Por ejemplo, el dispositivo de suministro de fármacos puede ser un dispositivo de suministro parenteral, un dispositivo de suministro intravenoso, un dispositivo de suministro intramuscular, un dispositivo de suministro intraperitoneal, un dispositivo de suministro transdérmico, un dispositivo de suministro pulmonar, un dispositivo de suministro intraarterial, un dispositivo de suministro intratecal, un dispositivo de

suministro intraarticular, un dispositivo de suministro subcutáneo, un dispositivo de suministro intranasal, un dispositivo de suministro vaginal, y un dispositivo de suministro rectal. En realizaciones particulares, el dispositivo de suministro de fármacos se selecciona entre el grupo compuesto por una jeringa, un dispositivo de suministro transdérmico, una cápsula, un comprimido, un nebulizador, un inhalador, un atomizador, un dispositivo de aerosol, un dispositivo de rociado, un inhalador de de polvo seco, un inhalador de dosis medida, un pulverizador de dosis medida, un dispositivo de rociado de dosis medida, un atomizador de dosis medida, y un catéter.

La invención también se refiere a un método para tratar una enfermedad respiratoria que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de un antagonista de IL-1R1 como se describe en este documento.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Las FIGS. 1A y 1B son gráficos que muestran los resultados de ensayos *in vitro* en los que se ensayaron dAb para la capacidad de inhibir la liberación de IL-8 inducida por IL-1 de células MRC-5 cultivadas (nº de catálogo ATCC CCL-171). La FIG. 1A muestra una curva de respuesta a dosis típica para un dAb anti-IL-1R1 conocido como DOM4-130 en dicho ensayo celular. La ND_{50} de DOM4-130 en el ensayo fue aproximadamente 500 - 1000 nM. La FIG. 1B muestra una curva de respuesta a dosis para dAb anti-IL-1R1 conocidos como DOM4-122 y DOM4-129 en dicho ensayo celular. Los valores de ND_{50} de ambos dAb fueron aproximadamente 1 μM.

Las FIGS. 2A y 2B son gráficos que muestran los resultados de ensayos *in vitro* en los que se ensayaron dAb que experimentaron maduración de afinidad para la capacidad de inhibir la liberación de IL-8 inducida por IL-1 de células MRC-5 cultivadas (nº de catálogo ATCC CCL-171). La FIG. 2A muestra una curva de respuesta a dosis para DOM4-130-3, que es una variante de afinidad madurada de DOM4-130. La ND_{50} para DOM4-130-3 en el ensayo fue aproximadamente 30 nM, en comparación con la ND50 para DOM4-130 que fue 500 - 1000 nM (véase la FIG. 1A). La FIG. 2B muestra una curva de respuesta a dosis para DOM4-130-46 y DOM4-130-51, que son variantes de afinidad madurada de DOM4-130, y para el antagonista del receptor de Interleuquina 1 (IL-1ra). La ND_{50} para DOM4-130-46 fue aproximadamente 1 nM en el ensayo, y la ND_{50} para DOM4-130-51 aproximadamente 300 pM.

La FIG. 3 es un gráfico que muestra los resultados de ensayos *in vitro* en los

que se ensayaron dAb que experimentaron maduración de afinidad para la capacidad de inhibir la liberación de IL-8 inducida por IL-1 de células MRC-5 cultivadas (nº de catálogo ATCC CCL-171). La FIG. 3 muestra una curva de respuesta a dosis para DOM4-122-6, DOM4-129-1, DOM4-122-23, e IL-1ra. DOM4-122-6 y DOM4-122-23 son variantes de afinidad madurada de DOM4-122, y DOM4-129-1 es una variante de afinidad madurada de DOM4-129. Tanto DOM4-122-6 como DOM4-129-1 tenían una ND_{50} de aproximadamente 10 nM en el ensayo, y DOM4-122-23 tenía una ND_{50} de aproximadamente 1 nM en el ensayo.

La FIG. 4 es un gráfico que muestra los resultados de un ensayo *in vitro* en el que se ensayaron dAb para la capacidad de inhibir la liberación de IL-6 inducida por IL-1 en sangre completa humana. Los resultados muestran que un anticuerpo de control de IL-1R1 (a-IL-1 RI Ab igG1), dAb anti-IL-1R1 (DOM4-130-54) y un formato específico doble que contenía un dAb anti-IL-1R1 y un dAb anti-albúmina sérica (DOM4-130-54/7h-8) cada uno inhibía la liberación de IL-6 en el ensayo, pero un dAb que se une a albúmina sérica (DOM7h-8) no lo hizo.

La FIG. 5 es una representación que muestra que un antagonista de IL-1R1 (IL1ra, una proteína de fusión en la que se fusionó IL-1ra a un dominio variable sencillo de inmunoglobulina que se une a albúmina sérica de ratón) fue eficaz en un modelo subcrónico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) inducida por fumar tabaco (TS) en ratones C57BL/6 cuando se administró por vía intraperitoneal (10 mg/kg i.p.). La representación también muestra que la administración de IL-1R1 junto con un dAb que se une a TNFR1 fue incluso más eficaz en un modelo subcrónico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) inducida por fumar tabaco (TS) en ratones C57BL/6 cuando se administró por vía intraperitoneal. La representación muestra la cantidad total de células presentes en un lavado broncoalveolar (BAL) de ratones a completarse el estudio descrito en el Ejemplo 2. Se muestran los datos puntuales individuales para cada ratón en el estudio y las medias de grupo (medias; líneas horizontales). Los resultados muestran que el antagonista de IL-1R1 redujo la cantidad de células en BAL en un 58% en comparación con el grupo no tratado (Veh), y que la coadministración del antagonista de IL-1R1 y un antagonista de TNFR1 redujo la cantidad de células en BAL en un 88%. En contraste, la administración de ENBREL® (etanercept; Immunex Corporation) provocó una cantidad aumentada de células totales en BAL, aunque el aumento no fue estadísticamente significativo. TS, inducido por fumar tabaco; Veh, vehículo; ns, no estadísticamente significativo.

La FIG. 6 es un gráfico que muestra los niveles de un dominio variable sencillo de inmunoglobulina que se une a lisozima de huevo de gallina (HEL-4) en el BAL a varios momentos puntuales después de la administración del dominio variable sencillo a ratones por suministro pulmonar. El gráfico muestra que se suministró HEL-4 de forma eficaz en el pulmón profundo. Se observó un efecto relacionado con la dosis. A las 2 horas después de la administración, se detectó un nivel máximo de 700 μg/ml en el pulmón con la dosificación de 30 mg/kg. Los niveles en el BAL son elevados durante un período prolongado de tiempo y disminuyen gradualmente. El gráfico indica que hubo una liberación lenta de HEL-4 en los tejidos adyacentes.

La FIG. 7 es un gráfico que muestra los niveles de HEL-4 en el suero a varios momentos puntuales después de la administración del dominio variable sencillo a ratones con suministro pulmonar. El gráfico muestra que se detectaron niveles en suero de HEL 4 en los grupos de dosis de 3 mg/kg y 30 mg/kg. Los niveles en suero mostraron un patrón similar que los niveles en BAL. Apareció un nivel máximo 2 horas después de la administración, seguido por una disminución lenta. A las 2 horas después de la administración, se detectaron niveles máximos de 3,5 μg/ml en el suero con la dosificación de 30 mg/kg.

La FIG. 8 es un gráfico que muestra los niveles de IL-1ra (KINARET® (anakinra; Amgen)) en el BAL, tejido pulmonar y suero a varios momentos puntuales después de la administración a ratones por suministro pulmonar. El nivel en BAL fue máximo 1 hora después de la administración y fue ~11 μg/ml (~2,75 μg en 0,25 ml de fluido BAL). Los niveles en el BAL fueron elevados durante un período prolongado de tiempo y muestran una disminución gradual en 24 horas. (Disminución >10 veces después de 24 horas). Los niveles en tejido pulmonar fueron máximos a 1 hora y fueron ~3,3 μg/ml. Los niveles en el pulmón fueron elevados durante un período prolongado de tiempo y muestran una disminución gradual en 24 horas. (Disminución >10 veces después de 24 horas). El nivel en el suero a 1 hora fue inferior que en BAL o tejido pulmonar (~260 ng/ml). A 5 horas fueron máximos los niveles en suero (350 ng/ml). Los niveles en el suero muestran una disminución lenta y después de 24 horas hay solamente una disminución de 5 veces en los niveles.

La FIG. 9A-9 ilustra las secuencias de aminoácidos de varios dAb humanos que se unen a IL-1R1 humano. En algunas de las secuencias, los aminoácidos de CDR1, CDR2 y CDR3 están subrayados.

La FIG. 10A-10BBB ilustra las secuencias de nucleótidos de nucleótidos que codifican los dAb humanos mostrados en la FIG. 9A-9X. En algunas de las secuencias, los nucleótidos que codifican CDR1, CDR2 y CDR3 están subrayados.

La FIG. 11A es una alineación de las secuencias de aminoácidos de tres V_K seleccionados por la unión a albúmina sérica de ratón (MSA). Las secuencias de aminoácidos alineadas son de V_K denominados MSA16, que también se conoce como DOM7m-16 (SEC ID Nº 723), MSA 12, que también se conoce como DOM7m-12 (SEC ID Nº 724), y MSA 26, que también se conoce como DOM7m-26 (SEC ID Nº 725).

La FIG. 11B es una alineación de las secuencias de aminoácidos de 6 V_K seleccionados por la unión a albúmina sérica de rata (RSA). Las secuencias de aminoácidos alineadas son de V_K denominados DOM7r-1 (SEC ID Nº 726), DOM7r-3 (SEC ID Nº 727), DOM7r-4 (SEC ID Nº 728), DOM7r-5 (SEC ID Nº 729), DOM7r-7 (SEC ID Nº 730), y DOM7r-8 (SEC ID Nº 731).

La FIG. 11C es una alineación de las secuencias de aminoácidos de 6 V_K seleccionados por la unión a albúmina sérica humana (HSA). Las secuencias de aminoácidos alineadas son de V_K denominados DOM7h-2 (SEC ID Nº 732), DOM7h-3 (SEC ID Nº 733), DOM7h-4 (SEC ID Nº 734), DOM7h-6 (SEC ID Nº 735), DOM7h-1 (SEC ID Nº 736), y DOM7h-7 (SEC ID Nº 737).

La FIG. 11D es una alineación de las secuencias de aminoácidos de siete V_H seleccionados por la unión a albúmina sérica humana y una secuencia consenso (SEC ID Nº 738). Las secuencias alineadas son de V_H denominados DOM7h-22 (SEC ID Nº 739), DOM7h-23 (SEC ID Nº 740), DOM7h-24 (SEC ID Nº 741), DOM7h-25 (SEC ID Nº 742), DOM7h-26 (SEC ID Nº 743), DOM7h-21 (SEC ID Nº 744), y DOM7h-27 (SEC ID Nº 745).

La FIG. 11E es una alineación de las secuencias de aminoácidos de tres V_K seleccionados por la unión a albúmina sérica humana y albúmina sérica de rata. Las secuencias de aminoácidos alineadas son de V_K denominados DOM7h-8 (SEC ID Nº 746), DOM7r-13 (SEC ID Nº 747), y DOM7r-14 (SEC ID Nº 748).

La FIG. 12 es una ilustración de las secuencias de aminoácidos de V_K seleccionados por la unión a albúmina sérica de rata (RSA). Las secuencias ilustradas son de V_K denominados DOM7r-15 (SEC ID Nº 749), DOM7r-16 (SEC ID Nº 750), DOM7r-17 (SEC ID Nº 751), DOM7r-18 (SEC ID Nº 752), DOM7r-19 (SEC ID Nº 753).

La FIG. 13A-13B es una ilustración de las secuencias de aminoácidos de V_H que se unen a albúmina sérica de rata (RSA). Las secuencias ilustradas son de V_H denominados DOM7r-20 (SEC ID Nº 754), DOM7r-21 (SEC ID Nº 755), DOM7r-22 (SEC ID Nº 756), DOM7r-23 (SEC ID Nº 757), DOM7r-24 (SEC ID Nº 758), DOM7r-25 (SEC ID Nº 759), DOM7r-26 (SEC ID Nº 760), DOM7r-27 (SEC ID Nº 761), DOM7r-28 (SEC ID Nº 762), DOM7r-29 (SEC ID Nº 763), DOM7r-30 (SEC ID Nº 764), DOM7r-31 (SEC ID Nº 765), DOM7r-32 (SEC ID Nº 766), y DOM7r-33 (SEC ID Nº 767).

La FIG. 14A es una ilustración de la secuencia de nucleótidos (SEC ID Nº 785) de un ácido nucleico que codifica al antagonista del receptor de Interleuquina 1 humano (IL-1ra) depositado en GenBank con el número de acceso NM_173842. El ácido nucleico tiene una fase de lectura abierta que comienza en la posición 65.

La FIG. 14B es una ilustración de una secuencia de aminoácidos de IL-1ra humano (SEC ID Nº 786) codificado por el ácido nucleico mostrado en la FIG. 15A (SEC ID Nº 785). La proteína madura consta de 152 restos aminoacídicos (restos aminoacídicos 26-177 de la SEC ID Nº 786).

La FIG. 15 ilustra las secuencias de aminoácidos de varios V_{HH} de camélidos que se unen a albúmina sérica de ratón que se describen en el documento WO 2004/041862. Secuencia A (SEC ID Nº 768), Secuencia B (SEC ID Nº 769), Secuencia C (SEC ID Nº 770), Secuencia D (SEC ID Nº 771), Secuencia E (SEC ID Nº 772), Secuencia F (SEC ID Nº 773), Secuencia G (SEC ID Nº 774), Secuencia H (SEC ID Nº 775), Secuencia I (SEC ID Nº 776), Secuencia J (SEC ID Nº 777), Secuencia K (SEC ID Nº 778), Secuencia L (SEC ID Nº 779), Secuencia M (SEC ID Nº 780), Secuencia N (SEC ID Nº 781), Secuencia O (SEC ID Nº 782), Secuencia P (SEC ID Nº 783), Secuencia Q (SEC ID Nº 784).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Como se usa en este documento, "receptor tipo 1 de interleuquina-1" (IL-1R1; CD121a) se refiere a proteínas IL-1R1 de mamífero de origen natural o endógenas y a proteínas que tienen una secuencia de aminoácidos que es igual que la de la proteína IL-1R1 de mamífero correspondiente de origen natural o endógena (por ejemplo, proteínas recombinantes, proteínas sintéticas (es decir, producidas usando los métodos de química orgánica sintética)). Por consiguiente, como se define en este documento, la expresión incluye la proteína madura, variantes polimórficas o alélicas, y otras isoformas de un IL-1R1 (por ejemplo,

producido por corte y empalme alternativo u otros procesos celulares), y formas modificadas o no modificadas de los anteriores (por ejemplo, lipidadas, glicosiladas). IL-1R1 de origen natural o endógeno incluye proteínas de tipo silvestre tales como IL-1R1 maduro, variantes polimórficas o alélicas y otras isoformas que existen de forma natural en mamíferos (por ejemplo, seres humanos, primates no humanos). Dichas proteínas pueden recuperarse o aislarse de una fuente que produce de forma natural IL-1R1, por ejemplo. Estas proteínas y proteínas IL-1R1 que tienen la misma secuencia de aminoácidos que un IL-1R1 correspondiente de origen natural o endógeno, se conocen por el nombre del mamífero correspondiente. Por ejemplo, cuando el mamífero correspondiente es un ser humano, la proteína se denomina IL-1R1 humano.

Como se usa en este documento, "antagonista del resto receptor tipo 1 de interleuquina-1 (IL-1R1)" se refiere a cualquier compuesto (por ejemplo, proteína, polipéptido, péptido) que se une a IL-1R1 e inhibe una función de IL-1R1 (por ejemplo, inhibe la unión de IL-1α y/o IL-1β a IL-1R1, inhibe la señalización a través de IL-1R1 después de la unión de IL-1α y/o IL-1β). Un "antagonista del receptor tipo 1 de interleuquina-1" comprende un antagonista del resto del receptor tipo 1 de interleuquina-1 (IL-1R1), y puede comprender restos adicionales si se desea. Un antagonista del resto del receptor tipo 1 de interleuquina-1 (IL-1R1) puede darse forma en una diversidad de estructuras adecuadas como se describe en este documento.

Como se usa en este documento, "antagonista del receptor tipo 1 de interleuquina-1 (IL-1R1)" se refiere a cualquier compuesto (por ejemplo, polipéptido) que puede administrarse a un individuo para producir un efecto terapéutico o de diagnóstico beneficioso a través de la unión a IL-1R1 y que inhibe una función de IL-1R1 en el individuo. "Antagonistas de IL-1R1" preferidos comprenden un péptido o polipéptido que se une a IL-1R1 e inhibe una función de IL-1R1, tal como el antagonista del receptor de interleuquina-1 (IL-1ra) y variantes funcionales del mismo, y anticuerpos que se unen a IL-1R1 y fragmentos de unión a antígeno del mismo (por ejemplo, dAb). Los antagonistas de IL-1R1 incluyen "conjugados", tales como "antagonista covalente del conjugado IL-1R1", y un "antagonista no covalente del conjugado IL-1R1". Los antagonistas de IL-1R1 también incluyen proteínas de fusión, tales como, un "antagonista de proteínas de fusión de IL-1R1".

Los "conjugados" comprenden un antagonista del resto IL-1R1 (por

ejemplo, IL-1ra o variante funcional del mismo, dAb) que está unido covalente o no covalentemente a un resto de unión a polipéptido que contiene un sitio de unión (por ejemplo, un sitio de unión a antígeno) con especificidad de unión por un polipéptido que potencia la vida media en suero *in vivo* (por ejemplo, albúmina sérica). El antagonista del resto IL-1R1 puede unirse covalente o no covalentemente a un resto de unión a polipéptido que contiene un sitio de unión (por ejemplo, un sitio de unión a antígeno) que tiene especificidad de unión por un polipéptido que potencia la vida media en suero *in vivo*. El antagonista del resto IL-1R1 puede unirse covalente o no covalentemente al resto de unión a polipéptido directa o indirectamente (por ejemplo, a través de un enlazador adecuado y/o unión no covalente de compañeros de unión complementarios (por ejemplo, biotina y avidina)). Cuando se emplean compañeros de unión complementarios, uno de los compañeros de unión puede unirse covalentemente al antagonista del resto IL-1R1 directamente o a través de un resto enlazador adecuado, y el compañero de unión complementario puede unirse covalentemente al resto de unión a polipéptido directamente o a través de un resto enlazador adecuado.

Preferiblemente, el resto de unión a polipéptido que tiene un sitio de unión con especificidad de unión por un polipéptido que potencia la vida media en suero *in vivo* es un fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo que se une a albúmina sérica (por ejemplo, un V_H, V_L, V_{HH}). Por ejemplo, el conjugado puede ser un "antagonista covalente del conjugado IL-1R1" que se refiere a conjugados en los que el antagonista del resto IL-1R1 está unido covalentemente al fragmento de unión a antígeno que se une a albúmina sérica directamente, o indirectamente a través de un resto enlazador adecuado. El antagonista del resto IL-1R1 puede unirse al fragmento de unión a antígeno en cualquier posición adecuada, tal como el extremo amino, el extremo carboxilo o a través de cadenas laterales de aminoácidos adecuados (por ejemplo, el grupo ε amino de lisina). El antagonista de IL-1R1 también puede ser un "antagonista no covalente del conjugado IL-1R1", que se refiere a conjugados del antagonista del resto IL-1R1 y el fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo que se une a albúmina sérica que están unidos no covalentemente. El antagonista del resto IL-1R1 puede unirse no covalentemente al fragmento de unión a antígeno directamente (por ejemplo, interacción electrostática, interacción hidrófoba) o indirectamente (por ejemplo, a través de unión no covalente de compañeros de unión complementarios (por

ejemplo, biotina y avidina), donde un compañero está unido covalentemente al antagonista del resto IL-1R1 y el compañero de unión complementario está unido covalentemente al fragmento de unión a antígeno). Cuando se emplean compañeros de unión complementarios, uno de los compañeros de unión puede unirse covalentemente al antagonista del resto IL-1R1 directamente o a través de un resto enlazador adecuado, y el compañero de unión complementario puede unirse covalentemente al fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo que se une a albúmina sérica directamente o a través de un resto enlazador adecuado.

Como se usa en este documento, "antagonista de fusión IL-1R1" se refiere a una proteína de fusión que comprende un antagonista del resto receptor tipo 1 de interleuquina-1 (IL-1R1) que es un péptido o polipéptido, y un fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo que se une a albúmina sérica. El antagonista peptídico o polipeptídico del resto receptor tipo 1 de interleuquina-1 (IL-1R1), y el fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo que se une a albúmina sérica están presentes como partes específicas (restos) de una cadena polipeptídica continua sencilla.

Como se usa en este documento, "antagonista del receptor de interleuquina 1" (IL-1ra) se refiere a proteínas IL-1ra de mamífero de origen natural o endógenas y a proteínas que tienen una secuencia de aminoácidos que es igual que la de una proteína IL-1ra de mamífero correspondiente de origen natural o endógena (por ejemplo, proteínas recombinantes, proteínas sintéticas (es decir, producidas usando los métodos de química orgánica sintética)). Por consiguiente, como se define en este documento, la expresión incluye la proteína madura, variantes polimórficas o alélicas, y otras isoformas de un IL-1ra (por ejemplo, producidas por corte y empalme alternativo u otros procesos celulares), y formas modificadas o no modificadas de las anteriores (por ejemplo, lipidadas, glicosiladas, PEGiladas). IL-1ra de origen natural o endógeno incluye proteínas de tipo silvestre tales como IL-1ra maduro, variantes polimórficas o alélicas y otras isoformas que existen de forma natural en mamíferos (por ejemplo, seres humanos, primates no humanos). Dichas proteínas pueden recuperarse o aislarse de una fuente que produce de forma natural IL-1ra, por ejemplo. Estas proteínas y proteínas IL-1ra que tienen la misma secuencia de aminoácidos que IL-1ra correspondiente de origen natural o endógeno, se conocen por el nombre del mamífero correspondiente. Por ejemplo, cuando el mamífero correspondiente es un ser humano, la proteína se denomina IL-1ra humano.

"Variantes funcionales" de IL-1ra incluye fragmentos funcionales, proteínas mutantes funcionales, y/o proteínas de fusión funcionales que pueden producirse usando métodos adecuados (por ejemplo, mutagénesis (por ejemplo, mutagénesis química, mutagénesis por radiación), técnicas de ADN recombinante). Una "variante funcional" antagoniza IL-1R1. Generalmente, los fragmentos o partes de IL-1ra incluyen aquellos que tienen una deleción y/o adición (es decir, una o más deleciones y/o adiciones de aminoácidos) de un aminoácido (es decir, uno o más aminoácidos) con relación al IL-1ra maduro (tal como deleciones N-terminales, C-terminales o internas). También se prevén fragmentos o partes en las que se han delecionado solamente aminoácidos contiguos o en los que se han delecionado aminoácidos no contiguos con relación a IL-1ra maduro.

Una variante funcional de IL-1ra humano puede tener al menos aproximadamente un 80%, o al menos aproximadamente un 85%, o al menos aproximadamente un 90%, o al menos aproximadamente un 95%, o al menos aproximadamente un 96%, o al menos aproximadamente un 97%, o al menos aproximadamente un 98%, o al menos aproximadamente un 99% de identidad de secuencia de aminoácidos con la forma de 152 aminoácidos madura de IL-1ra humano y antagoniza el receptor tipo 1 de Interleuquina-1 humano. (Véase, Eisenberg *et al., Nature* 343: 341-346 (1990).) La variante puede comprender uno o más aminoácidos adicionales (por ejemplo, comprende 153 o 154 o más aminoácidos). Por ejemplo, el IL-1ra variante puede tener una secuencia de aminoácidos que consta de un resto de metionina amino-terminal seguido por los restos 26 a 177 de la SEC ID Nº 786. (KINERET® (anakinra), Amgen).

La expresión "dominio variable sencillo de inmunoglobulina" se refiere a una región variable de anticuerpo (V_H, V_{HH}, V_L) que se une específicamente a un antígeno o epítopo independientemente de otras regiones o dominios V; sin embargo, como se usa la expresión en este documento, un dominio variable sencillo de inmunoglobulina puede estar presente en un formato (por ejemplo, homo- o hetero-multímero) con otras regiones variables o dominios variables donde las otras regiones o dominios no son necesarios para la unión a antígeno por el dominio variable sencillo de inmunoglobulina (es decir, cuando el dominio variable sencillo de inmunoglobulina se une al antígeno independientemente de los dominios variables adicionales). "Dominio variable sencillo de inmunoglobulina" abarca no solamente un polipéptido del dominio variable sencillo de anticuerpo aislado, sino también polipéptidos más grandes que comprenden uno o más

monómeros de una secuencia polipeptídica del dominio variable sencillo de anticuerpo. Un "anticuerpo de dominio" o "dAb" es igual que un polipéptido del "dominio variable sencillo de inmunoglobulina" como se usa el término en este documento. Un polipéptido del dominio variable sencillo de inmunoglobulina, como se usa en este documento se refiere a un polipéptido del dominio variable sencillo de inmunoglobulina de mamífero, preferiblemente humano, pero también incluye dAb de V_{HH} de roedores (por ejemplo, como se describe en el documento WO 00/29004, cuyos contenidos se incorporan en este documento como referencia en su totalidad) o de camélidos. Los dAb de camélidos son polipéptidos de dominio variable sencillo de inmunoglobulina que se obtienen de especies que incluyen camello, llama, alpaca, dromedario, y guanaco, y comprenden anticuerpos de cadena pesada desprovistos de forma natural de la cadena ligera: V_{HH}. Las moléculas V_{HH} son aproximadamente diez veces más pequeñas que las moléculas IgG, y como polipéptidos sencillos, son muy estables, resistiendo condiciones de pH y temperatura extremas.

"Complementario" Dos dominios de inmunoglobulina son "complementarios" cuando pertenecen a familias de estructuras que forman pares o grupos afines o derivan de dichas familias y retienen esta característica. Por ejemplo, un domino V_H y un dominio V_L de un anticuerpo son complementarios; dos dominios V_H no son complementarios, y dos dominios V_L no son complementarios. Los dominios de complementariedad pueden encontrarse en otros miembros de la superfamilia de inmunoglobulinas, tales como los dominios V_α y V_β (o γ y δ) del receptor de células T. Los dominios que son artificiales, tales como dominios basados en las estructuras proteicas que no se unen a epítopos salvo que se modifiquen para ello, son no complementarios. Asimismo, dos dominios basados en (por ejemplo) un dominio de inmunoglobulina y un dominio de fibronectina no son complementarios.

"Dominio" Un dominio es una estructura proteica plegada que retiene su estructura terciada independientemente del resto de la proteína. Generalmente, los dominios son responsables de las propiedades funcionales específicas de las proteínas, y en muchos casos pueden añadirse, retirarse o transferir a otras proteínas sin pérdida de función del resto de la proteína y/o del dominio. Por dominio variable de anticuerpo sencillo se entiende un dominio polipeptídico plegado que comprende secuencias características de dominios variables de anticuerpo. Por lo tanto incluye dominios variables de anticuerpo completos y

dominios variables modificados, por ejemplo en los que se han reemplazado uno o más bucles por secuencias que no son características de dominios variables de anticuerpo, o dominios variables de anticuerpo que se han truncado o comprenden extensiones N o C-terminales, así como fragmentos plegados de dominios variables que retienen al menos en parte la actividad de unión y especificidad del dominio de longitud completa.

"Repertorio" Un conjunto de variantes diversas, por ejemplo variantes polipeptídicas que difieren en su secuencia primaria. Una biblioteca usada en la presente invención abarcará un repertorio de polipéptidos que comprende al menos 1000 miembros.

"Biblioteca" El término biblioteca se refiere a una mezcla de polipéptidos o ácidos nucleicos heterogéneos. La biblioteca está compuesta de miembros, cada uno de los cuales tiene una secuencia polipeptídica o de ácido nucleico única. En este sentido, *biblioteca* es sinónimo de *repertorio*. Las diferencias de secuencia entre los miembros de la biblioteca son responsables de la diversidad presente en la biblioteca. La biblioteca puede tener forma de una mezcla simple de polipéptidos o ácidos nucleicos, o puede estar en forma de organismos o células, por ejemplo bacterias, virus, células animales o vegetales y similares, transformadas con una biblioteca de ácidos nucleicos. Preferiblemente, cada organismo o célula individual contiene solamente uno o una cantidad limitada de miembros de la biblioteca. De forma ventajosa, los ácidos nucleicos se incorporan en vectores de expresión, para permitir la expresión de los polipéptidos codificados por los ácidos nucleicos. En un aspecto preferido, por lo tanto, una biblioteca puede tener forma de una población de organismos hospedadores, conteniendo cada organismo una o más copias de un vector de expresión que contiene un único miembro de la biblioteca en forma de ácido nucleico que puede expresarse para producir su miembro polipeptídico correspondiente. Por tanto, la población de organismos hospedadores tiene el potencial de codificar un gran repertorio de variantes polipeptídicas genéticamente diversas.

"Anticuerpo" Un anticuerpo (por ejemplo IgG, IgM, IgA, IgD o IgE) o fragmento (tal como un Fab, $F(ab')_2$, Fv, Fv con puente disulfuro, scFv, anticuerpo multiespecífico de conformación cerrada, scFv con puente disulfuro, diacuerpo) se obtenga de cualquier especie que produzca de forma natural un anticuerpo, o se haya creado por tecnología de ADN recombinante; esté aislada de suero, células B, hibridomas, transfectomas, levaduras o bacterias).

"Ligando de especificidad doble" Un ligando que comprende un primer dominio variable sencillo de inmunoglobulina y un segundo dominio variable sencillo de inmunoglobulina como se define en este documento, donde las regiones variables son capaces de unirse a dos antígenos diferentes o dos epítopos en el mismo antígeno que no se unen de forma normal por una inmunoglobulina no específica. Por ejemplo, los dos epítopos pueden estar en el mismo hapteno, pero no son el mismo epítopo o no están suficientemente adyacentes para unirse por un ligando monoespecífico. Los ligandos de especificidad doble de acuerdo con la invención están compuestos de dominios variables que tienen diferentes especificidades, y no contienen pares de dominios variables mutuamente complementarios que tengan la misma especificidad. Los ligandos de especificidad doble y métodos adecuados para preparar ligandos de especificidad doble se describen en los documentos WO 2004/058821, WO 2004/003019 y WO 03/002609, cuyos contenidos completos de estas solicitudes internacionales publicadas se incorporan en este documento como referencia.

"Antígeno" Una molécula que se une por un ligando de acuerdo con la presente invención. Típicamente, los antígenos se unen por ligandos de anticuerpos y son capaces de provocar una respuesta de anticuerpos *in vivo*. Puede ser un polipéptido, proteína, ácido nucleico u otra molécula. Generalmente, los ligandos de especificidad doble de acuerdo con la invención se seleccionan para especificidad de diana contra un antígeno particular. En el caso de anticuerpo convencionales y fragmentos de los mismos, el sitio de unión a anticuerpo definido por los bucles variables (L1, L2, L3 y H1, H2, H3) es capaz de unirse al antígeno.

"Epítopo" Una unidad de estructura convencionalmente unida por un par V_H/V_L de inmunoglobulina. Los epítopos definen el sitio de unión mínimo para un anticuerpo, y por tanto representan la diana de la especificidad de un anticuerpo. En el caso de un anticuerpo de un único dominio, un epítopo representa la unidad de estructura unida por un dominio variable en aislado.

"Región flanqueante universal" Una secuencia flanqueante sencilla de un anticuerpo que corresponde a las regiones de un anticuerpo conservadas en secuencia como se define por Kabat ("Sequences of Proteins of Immunological Interest", US Department of Health and Human Services) o correspondiente al repertorio de inmunoglobulinas de la línea germinal humana o estructura definida por Chothia y Lesk, (1987) J. Mol. Biol. 196: 910-917. La invención proporciona el

uso de una única región flanqueante, o un conjunto de dichas regiones flanqueantes, que se ha descubierto que permiten la obtención de casi cualquier especificidad de unión a través de la variación en las regiones hipervariables solas.

"Vida media" El tiempo necesario para que la concentración en suero de ligando se reduzca en un 50%, *in vivo*, por ejemplo debido a la degradación del ligando y/o eliminación o secuestro del ligando por mecanismos naturales. Los ligandos de la invención se estabilizan *in vivo* y su vida media aumenta por unión a moléculas que resisten la degradación y/o eliminación o secuestro. Típicamente, dichas moléculas son proteínas de origen natural que por sí mismas tienen una vida media larga *in vivo*. La vida media de un ligando se aumenta si su actividad funcional persiste, *in vivo*, durante un período más largo que un ligando similar que no sea específico para la molécula que aumenta la vida media. Por tanto, un ligando específico para HSA y una molécula diana se compara con el mismo ligando donde la especificidad por HSA no está presente, que no se une a HSA pero se une a otra molécula. Por ejemplo, puede unirse un segundo epítopo en la molécula diana. Típicamente, la vida media se aumenta en un 10%, 20%, 30%, 40%, 50% o más. Son posibles aumentos en el intervalo de 2x, 3x, 4x, 5x, 10x, 20x, 30x, 40x, 50x, o más de la vida media. Como alternativa, o además, son posibles aumentos en el intervalo de hasta 30x, 40x, 50x, 60x, 70x, 80x, 90x, 100x, 150x de la vida media.

Como se usa en este documento, la expresión "antagonista del Receptor del Factor de Necrosis Tumoral 1 (TNFR1)" se refiere a un agente (por ejemplo, una molécula, un compuesto) que se une a TNFR1 y puede inhibir una (es decir, una o más) función de TNFR1. Por ejemplo, un antagonista de TNFR1 puede inhibir la unión de TNFα a TNFR1 y/o inhibir la transducción de señales mediada a través de TNFR1. Por consiguiente, pueden inhibirse los procesos y respuestas celulares mediadas por TNFR1 (por ejemplo, muerte celular inducida por TNFα en un ensayo de citotoxicidad L929 convencional) con un antagonista de TNFR1. Un antagonista de TNFR1 puede ser, por ejemplo, una pequeña molécula orgánica, producto natural, proteína, péptido o peptidomimético. Los antagonistas de TNFR1 pueden identificarse, por ejemplo, explorando bibliotecas o conjuntos de moléculas, tales como el Chemical Repository of the National Cancer Institute, como se describe en este documento o usando otros métodos adecuados. Los antagonistas preferidos de TNFR1 son anticuerpos y fragmentos de unión a

antígeno de anticuerpos (por ejemplo, monómeros dAb).

La invención se refiere al uso de un antagonista de IL-1R1 para la fabricación de un medicamento que previene, trata, o mitiga la inflamación pulmonar o una enfermedad respiratoria, tal como las descritas en este documento (por ejemplo, enfermedad respiratoria obstructiva crónica (COPD), asma). Preferiblemente, el medicamento es para suministro pulmonar. La invención también se refiere a métodos para prevenir, tratar o mitigar la inflamación pulmonar o una enfermedad respiratoria que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de antagonista de IL-1R1. Preferiblemente, el método comprende administrar el antagonista de IL-1R1 por suministro pulmonar. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas para prevenir, tratar, o mitigar la inflamación pulmonar o una enfermedad respiratoria, tal como las descritas en este documento (por ejemplo, enfermedad respiratoria obstructiva crónica, asma), que comprende como ingrediente activo un antagonista de IL-1R1. Preferiblemente, la composición farmacéutica es para suministro pulmonar.

Como se describe en este documento, pueden administrarse antagonistas polipeptídicos de IL-1R1 a un sujeto que lo necesita para prevenir, tratar o mitigar la inflamación pulmonar, una enfermedad respiratoria u otros síntomas de la misma. Por ejemplo, en este documento se describen los resultados de un estudio que evalúa la eficacia de un antagonista de IL-1R1 (IL-R1ra/anti-SA) en un modelo subcrónico de ratón de COPD inducida por fumar tabaco. Los resultados de este estudio revelaron que los antagonistas de IL-1R1 (IL-1ra/SA) eran eficaces y reducían significativamente la cantidad de células inflamatorias en el pulmón de animales tratados en comparación con animales de control (redujo la cantidad de células totales, macrófagos, células nucleares polimórficas, linfocitos y eosinófilos recuperados en lavado broncoalveolar (BAL)). Los resultados indican que la administración de otros antagonistas de IL-1R1, tales como antagonistas que comprenden un dominio variable de inmunoglobulina que se une a IL-1R1 e inhibe la unión de un ligando (por ejemplo, IL-1α, IL-1β) a IL-1R1, también puede realizarse para tratar de forma eficaz la inflamación pulmonar, una enfermedad respiratoria o los síntomas de la misma.

Los antagonistas de IL-1R1, tales como antagonistas peptídicos o polipeptídicos, pueden suministrarse a un sujeto que lo necesita en cantidades terapéuticamente eficaces por suministro pulmonar (por ejemplo, por inhalación).

Por ejemplo, como se muestra en este documento, el suministro pulmonar de un dAb (HEL4) por inhalación produjo un suministro eficaz del dAb al pulmón profundo, como se evalúa por la cantidad del dAb recuperado en BAL recogido hasta 24 horas después de que se suministrara dAb. Por consiguiente, como se muestra por los estudios descritos en este documento, las enfermedades respiratorias pueden tratarse administrando un antagonista de IL-1R1 localmente al tejido pulmonar. Este enfoque proporciona varias ventajas, tales como minimizar o eliminar los efectos secundarios sistémicos (por ejemplo, incidencia aumentada de infección) que se ha informado que están asociados con la administración sistémica de agentes que antagonizan IL-1R1, tales como KINERET (por ejemplo, anakinra, Amgen).

Antagonistas de TNFR1 para Tratar, Suprimir o Prevenir la Inflamación Pulmonar y Enfermedades Respiratorias

La invención se refiere a métodos para tratar, suprimir o prevenir la inflamación pulmonar y/o una enfermedad respiratoria que comprende administrar a un sujeto (por ejemplo, un mamífero, un ser humano) que lo necesita una cantidad eficaz de un antagonista de IL-1R1. La invención también se refiere al uso de un antagonista de IL-1R1 para la fabricación de un medicamento para tratar, suprimir o prevenir la inflamación pulmonar y/o enfermedad respiratoria, y a una composición farmacéutica para tratar, suprimir o prevenir la inflamación pulmonar y/o enfermedad respiratoria que comprende un antagonista de IL-1R1 como ingrediente activo. Los antagonistas de TNFR1 adecuados para su uso en la invención se describen con detalle en este documento e incluyen pequeñas moléculas, nuevas entidades químicas, IL-1ra y variantes funcionales del mismo, monómeros dAb, y similares.

La invención comprende métodos para administrar antagonistas de IL-1R1 para aplicaciones terapéuticas y profilácticas *in* vivo, aplicaciones de diagnóstico *in vivo* y similares. Los usos terapéuticos y profilácticos de antagonistas de IL-1R1 comprenden administrar una cantidad eficaz de antagonistas de IL-1R1 a un mamífero receptor o sujeto, tal como un ser humano.

Por ejemplo, los antagonistas de IL-1R1 típicamente encontrarán uso en la prevención, supresión o tratamiento de inflamación pulmonar y/o enfermedades respiratorias, tales como una afección en la que la inflamación pulmonar sea un síntoma o parte de la patología, enfermedades respiratorias agudas, enfermedades respiratorias crónicas, enfermedades respiratorias inflamatorias

agudas y enfermedades respiratorias inflamatorias crónicas. Por ejemplo, los antagonistas de IL-1R1 pueden administrarse para tratar, suprimir o prevenir la inflamación pulmonar, enfermedad respiratoria obstructiva crónica (por ejemplo, bronquitis crónica, bronquitis obstructiva crónica, enfisema), asma (por ejemplo, asma resistente a esteroides), neumonía (por ejemplo, neumonía bacteriana, tal como neumonía por estafilococos), neumonitis por hipersensibilidad, infiltrado pulmonar con eosinofilia, enfermedad pulmonar ambiental, neumonía, bronquiectasis, fibrosis quística, enfermedad pulmonar intersticial, hipertensión pulmonar primaria, tromboembolia pulmonar, trastornos de la pleura, trastornos del mediastino, trastornos del diafragma, hipoventilación, hiperventilación, apnea del sueño, síndrome de distrés respiratorio agudo, mesotelioma, sarcoma, rechazo de injerto, enfermedad de injerto contra hospedador, cáncer pulmonar, rinitis alérgica, alergia, asbestosis, aspergiloma, aspergilosis, bronquiectasis, bronquitis crónica, enfisema, neumonía eosinofílica, fibrosis pulmonar idiopática, enfermedad invasiva por neumococos (IPD), influenza, micobacterias no tuberculosas, efusión pleural, neomoconiosis, neumocitosis, neumonía, actinomicosis pulmonar, proteinosis alveolar pulmonar, ántrax pulmonar, edema pulmonar, trombo pulmonar, inflamación pulmonar, histiocitosis pulmonar X (granuloma eosinofílico), hipertensión pulmonar, nocardiosis pulmonar, tuberculosis pulmonar, enfermedad veno-oclusiva pulmonar, enfermedad pulmonar reumatoide, sarcoidosis, granulomatosis de Wegener y carcinoma pulmonar macrocítico.

En la presente solicitud, el término "prevención" implica la administración de la composición protectora antes de la inducción de la enfermedad. "Supresión" se refiere a la administración de la composición después de un acontecimiento de inducción, pero antes de la aparición clínica de la enfermedad. "Tratamiento" implica la administración de la composición protectora después de que hayan llegado a manifestarse los síntomas de la enfermedad.

De forma ventajosa, pueden usarse ligandos de especificidad doble o múltiple para dirigirse a IL-1R1 u otras moléculas en situaciones terapéuticas en el cuerpo de un organismo. Por lo tanto la invención proporciona un método para sinergizar la actividad de dos o más dominios de unión (por ejemplo, dAb) donde un dominio se une a IL-1R1 u otra diana en el tejido pulmonar, y el otro dominio se une a una citoquina, receptor u otra molécula, que comprende administrar un ligando de especificidad doble o múltiple capaz de unirse a dichas dos o más

moléculas (por ejemplo, IL-1R1 y una citoquina). Por ejemplo, este aspecto de la invención se refiere a combinaciones de dominios V_H y dominios V_L, dominios V_H solamente y dominios V_L solamente.

La sinergia en un contexto terapéutico puede conseguirse de varios modos. Por ejemplo, las combinaciones diana pueden ser terapéuticamente activa solamente si ambas dianas están dirigidas por el ligando, mientras que dirigirse a una sola diana no es terapéuticamente eficaz. En otra realización, una diana sola puede proporciona algún efecto terapéutico, pero junto con una segunda diana la combinación proporciona un aumento sinérgico en el efecto terapéutico (más que un efecto aditivo).

Están disponibles sistemas de modelos animales que pueden usarse para explorar la eficacia de los antagonistas de IL-1R1 en la prevención, supresión o tratamiento de inflamación pulmonar o una enfermedad respiratoria. Por ejemplo, los modelos animales adecuados de enfermedad respiratoria incluyen modelos de enfermedad respiratoria obstructiva crónica (véase, Groneberg, DA *et al.,* Respiratory Research 5:18 (2004)), y modelos de asma (véase, Coffman *et al., J. Exp. Med. 201* (12): 1875-1879 (2001). Preferiblemente, el antagonista de IL-1R1 es eficaz en un modelo de enfermedad respiratoria obstructiva crónica inducida por fumar tabaco en ratón (por ejemplo, el modelo subcrónico descrito en este documento) o un modelo de primate adecuado de asma o enfermedad respiratoria obstructiva crónica. Más preferiblemente, el antagonista de IL-1R1 es eficaz en un modelo de enfermedad respiratoria obstructiva crónica inducida por fumar tabaco en ratón (por ejemplo, el modelo subcrónico descrito en este documento) (Véase, también, Wright y Churg, *Chest,* 122: 301-306 (2002)). Por ejemplo, administrar una cantidad eficaz del ligando puede reducir, retardar o prevenir la aparición de los síntomas de COPD en el modelo, en comparación con un control adecuado. La técnica anterior no describe el uso de antagonistas de IL-1R1 en estos modelos, o que serían eficaces.

Generalmente, los presentes antagonistas de IL-1R1 se utilizarán en forma purificada junto con vehículos farmacológicamente apropiados. Típicamente, estos vehículos incluyen soluciones, emulsiones o suspensiones acuosas o alcohólicas/acuosa, cualquiera incluyendo solución salina y/o medios tamponados. Los vehículos parenterales incluyen solución de cloruro sódico, dextrosa de Ringer, dextrosa y cloruro sódico y solución de Ringer con lactato. Los adyuvantes fisiológicamente aceptables adecuados, si son necesarios para mantener un

complejo polipeptídico en suspensión, pueden elegirse entre espesantes tales como carboximetilcelulosa, polivinilpirrolidona, gelatina y alginatos.

Los vehículos intravenosos incluyen reponedores de fluidos y nutrientes y reponedores de electrolitos, tales como los basados en dextrosa de Ringer. También pueden estar presentes conservantes y otros aditivos, tales como atimicrobianos, antioxidantes, agentes quelantes y gases inertes (Mack (1982) *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 16ª Edición). Puede usarse una diversidad de formulaciones adecuadas, incluyendo formulaciones de liberación prolongada.

Los antagonistas de IL-1R1 pueden usarse como composiciones administradas por separado o junto con otros agentes. Estos pueden incluir diversos fármacos, tales como inhibidores de fosfodiesterasa (por ejemplo, inhibidores de fosfodiesterasa 4), broncodilatadores (por ejemplo, beta2-agonistas, anticolinérgicos, teofilina), beta-agonistas de acción corta (por ejemplo, albuterol, salbutamol, bambuterol, fenoterol, isoeterina, isoproterenol, levalbuterol, metaproterenol, pirbuterol, terbutalina y tornalate), beta-agonistas de acción prolongada (por ejemplo, formoterol y salmeterol), anticolinérgicos de acción corta (por ejemplo, bromuro de ipratropio y bromuro de oxitropio), anticolinérgicos de acción prolongada (por ejemplo, tiotropio), teofilina (por ejemplo, formulación de acción corta, formulación de acción prolongada), esteroides inhalados (por ejemplo, beclomethasona, beclometasona, budesonida, flunisolida, propionato de fluticasona y triamcinolona), esteroides orales (por ejemplo, metilprednisolona, prednisolona, prednisolon y prednisona), beta antagonistas de acción corta combinados con anticolinérgicos (por ejemplo, albuterol/salbutamol/ipratropio, y fenoterol/ipratropio), beta-agonistas de acción prolongada combinados con esteroides inhalados (por ejemplo, salmeterol/fluticasona, y formoterol/budesonida) y agentes mucolíticos (por ejemplo, erdosteína, acetilcisteína, bromhexina, carbocisteína, guiafenesina y glicerol yodado), ciclosporina, antibióticos, antivirales, metotrexato, adriamicina, cisplatino, e inmunotoxinas.

Las composiciones farmacéuticas pueden incluir "cócteles" de diversos agentes citotóxicos o agentes diferentes junto con el antagonista de IL-1R1, o incluso combinaciones de antagonistas de IL-1R1 que tienen diferentes especificidades, tales como antagonistas de IL-1R1 (por ejemplo, un dAb) seleccionados usando epítopos diana diferentes, se combinen o no antes de la administración.

Los antagonistas de IL-1R1 pueden administrarse y/o formularse junto con uno o más agentes terapéuticos o activos adicionales. Cuando se administra un antagonista de IL-1R1 con un agente terapéutico adicional, el antagonista de IL-1R1 puede administrarse antes, simultáneamente con o después de la administración del agente adicional. Generalmente, el antagonista de IL-1R1 y el agente adicional se administran de un modo que proporcionan solapamiento del efecto terapéutico. En realizaciones particulares, el antagonista de IL-1R1 se administra y/o formula junto con un antagonista de TNFR1.

Las composiciones que contienen un antagonista de IL-1R1 o un cóctel del mismo pueden administrarse para tratamientos profilácticos y/o terapéuticos. En ciertas aplicaciones terapéuticas, una cantidad que es suficiente para conseguir la inhibición, supresión, modulación, eliminación al menos parcial o algún otro parámetro medible, de una población de células seleccionadas se define como una "dosis terapéuticamente eficaz". Por ejemplo, para tratar la inflamación pulmonar y/o una enfermedad respiratoria, una cantidad que inhibe el esputo, una cantidad que inhibe la inflamación en biopsia bronquial, una cantidad que inhibe la disnea, una cantidad que aumenta el volumen de espiración forzada en un segundo (FEV (1)) una cantidad que aumenta la mejora en el estado de salud, cuantificado en un cuestionario adecuado tal como el St. George's Respiratory Questionnaire (por ejemplo, un valor de mejora de 4 puntos).

Las cantidades necesarias para conseguir estos efectos dependerán de la gravedad de la enfermedad y el estado general del propio sistema inmune del paciente, pero generalmente variarán de 0,005 a 10,0 mg de antagonista de IL-1R1 por kilogramo de peso corporal, siendo dosis de 0,05 a 2,0 mg/kg/dosis más habitualmente usadas.

Para aplicaciones profilácticas, también pueden administrarse composiciones que contienen el antagonista de IL-1R1 o cócteles del mismo en dosificaciones similares o ligeramente más bajas, para prevenir, inhibir o retardar la aparición de la enfermedad (por ejemplo, para sostener la remisión o quiescencia, o para prevenir la fase aguda). Los especialistas en la técnica serán capaces de determinar el intervalo de dosificación apropiado para tratar, suprimir o prevenir la enfermedad. Cuando se administra un antagonista de IL-1R1 para tratar, suprimir o prevenir la inflamación pulmonar o una enfermedad respiratoria, puede administrarse hasta cuatro veces al día, dos veces a la semana, una vez a la semana, una vez cada dos semanas, una vez al mes, o una vez cada dos

meses, a una dosis por ejemplo de aproximadamente 10 μg/kg a aproximadamente 80 mg/kg, de aproximadamente 100 μg/kg a aproximadamente 80 mg/kg, de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 80 mg/kg, de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 70 mg/kg, de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 60 mg/kg, de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg, de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 40 mg/kg, de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 30 mg/kg, de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg, de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, de aproximadamente 10 μg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, de aproximadamente 10 μg/kg a aproximadamente 5 mg/kg, de aproximadamente 10 μg/kg a aproximadamente 2,5 mg/kg, aproximadamente 1 mg/kg, aproximadamente 2 mg/kg, aproximadamente 3 mg/kg, aproximadamente 4 mg/kg, aproximadamente 5 mg/kg, aproximadamente 6 mg/kg, aproximadamente 7 mg/kg, aproximadamente 8 mg/kg, aproximadamente 9 mg/kg o aproximadamente 10 mg/kg. En realizaciones particulares, el antagonista de IL-1R1 se administra para tratar, suprimir o prevenir la inflamación pulmonar o una enfermedad respiratoria cada día, cada dos días, una vez a la semana, una vez cada dos semanas o una vez al mes a una dosis de aproximadamente 10 μg/kg a aproximadamente 10 mg/kg (por ejemplo, aproximadamente 10 μg/kg, aproximadamente 100 μg/kg, aproximadamente 1 mg/kg, aproximadamente 2 mg/kg, aproximadamente 3 mg/kg, aproximadamente 4 mg/kg, aproximadamente 5 mg/kg, aproximadamente 6 mg/kg, aproximadamente 7 mg/kg, aproximadamente 8 mg/kg, aproximadamente 9 mg/kg o aproximadamente 10 mg/kg). El antagonista de IL-1R1 también puede administrarse para tratar, suprimir o prevenir la inflamación pulmonar o una enfermedad respiratoria a una dosis diaria o dosis unitaria de aproximadamente 10 mg, aproximadamente 9 mg, aproximadamente 8 mg, aproximadamente 7 mg, aproximadamente 6 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 4 mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 2 mg o aproximadamente 1 mg.

El tratamiento o terapia realizado usando el antagonista de IL-1R1 descrito en este documento se considera "eficaz" si se reducen uno o más síntomas (por ejemplo, en al menos un 10% o al menos un punto en una escala de valoración clínica), con relación a dichos síntomas presentes antes del tratamiento, o con relación a dichos síntomas en un individuo (ser humano o modelo animal) no tratado con dicha composición u otro control adecuado. Los síntomas variarán

dependiendo de la enfermedad o trastorno abordado, pero pueden medirse por un especialista en la técnica o técnico. Dichos síntomas pueden medirse, por ejemplo, controlando uno o más indicadores físicos de la enfermedad o trastorno (por ejemplo, infiltrado celular en tejido pulmonar, producción de esputo, infiltrado celular en esputo, disnea, tolerancia al ejercicio, espirometría (por ejemplo, capacidad vital forzada (FVC), volumen de espiración forzada en un segundo (FEV (1), FEV (1)/FVC), índice o gravedad de exacerbación de la enfermedad, o por una escala de evaluación clínica aceptada, por ejemplo, el St. George's Respiratory Questionnaire. Las escalas de evaluación clínica adecuadas incluyen, por ejemplo, la gravedad de la obstrucción del flujo de aire de acuerdo con FEV (1) (*Clinical Guideline 12, Chronic Obstructive Respiratory disease, Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Adults in Primary and Secondary Care,* National Institute for Clinical Excellence, London (2004)), Pico del Flujo de Espiración (PEF) (*British Guideline on the Management of Asthma,* British Thoracic Society, Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Revised Edition (2004)), fase de COPD de acuerdo con la norma de la American Thoracic Society (ATS) (*Am. J. Respir. Crit. Care Med.,* 152: S77-S120 (1995)), clase de alteración asmática de acuerdo con la norma de la ATS (*Am. Rev. Respir. Dis.,* 147: 1056-1061 (1993), u otra escala de evaluación clínica aceptada conocida en el campo. Una reducción sostenida (por ejemplo, un día o más, preferiblemente más) en los síntomas de la enfermedad o del trastorno en al menos un 10% o en uno o más puntos en una escala clínica dada es indicativo de tratamiento "eficaz". De forma similar, la profilaxis realizada usando una composición descrita en este documento es "eficaz" si la aparición o gravedad de uno o más síntomas se retarda, reduce o elimina con relación a dichos síntomas en un individuo similar (modelo humano o animal) no tratado con la composición.

Puede utilizarse una composición que contiene un antagonista de IL-1R1 de acuerdo con la presente invención en ajustes profilácticos y terapéuticos para ayudar en la alteración, inactivación, eliminación o retirada de una población de células diana seleccionada en un mamífero. Por ejemplo, dichas composiciones pueden usarse para reducir los niveles de células inflamatorias en el pulmón y/o inhibir la infiltración celular del pulmón.

Los antagonistas de IL-1R1 pueden liofilizarse para el almacenamiento y reconstituirse en un vehículo adecuado antes de su uso. Esta técnica ha demostrado ser eficaz con inmunoglobulinas convencionales y pueden emplearse

técnicas de liofilización y reconstitución conocidas en la técnica. Los especialistas en la técnica apreciarán que la liofilización y reconstitución puede conducir a grandes variables de pérdida de la actividad de los anticuerpos (por ejemplo, con inmunoglobulinas convencionales, los anticuerpos IgM tienden a tener mayor pérdida de actividad que los anticuerpos IgG) y que los niveles de uso pueden tener que ajustarse al alza para compensar. El antagonista de IL-1R1 puede liofilizarse para formar un polvo seco para inhalación, y administrarse en esa forma.

La vía de administración de las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención puede ser cualquiera de las habitualmente conocidas por los especialistas en la técnica. La administración puede ser por cualquier modo apropiado, incluyendo vía parenteral, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, transdérmica, por vía pulmonar, o por infusión directa con un catéter. La dosificación y frecuencia de la administración dependerá de la edad, sexo y estado del paciente, administración concurrente de otros fármacos, contraindicaciones y otros parámetros a tener en cuenta por el clínico. La administración puede ser local (por ejemplo, suministro local al pulmón por administración pulmonar, por ejemplo, administración intranasal) o sistémica según se indique.

En realizaciones particulares, se administra un antagonista de IL-1R1 por suministro pulmonar, tal como por inhalación (por ejemplo, intrabronquial, intranasal o inhalación oral, gotas intranasales) o por suministro sistémico (por ejemplo, parenteral, intravenoso, intramuscular, intraperitoneal, subcutáneo). En realizaciones preferidas, el antagonista de IL-1R1 se administra a un sujeto por administración pulmonar, tal como inhalación o administración intranasal (por ejemplo, intrabronquial, intranasal o inhalación oral, gotas intranasales). Para inhalación, el antagonista de IL-1R1 puede administrarse con el uso de un nebulizador, inhalador, atomizador, dispositivo de aerosol, dispositivo de rociado, inhalador de polvo seco, inhalador de dosis medida, pulverizador de dosis medida, dispositivo de rociado de dosis medida, atomizador de dosis medida, u otro dispositivo de suministro adecuado.

La invención se refiere a un método para tratar, suprimir o prevenir la inflamación pulmonar o una enfermedad respiratoria, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de un antagonista de IL-1R1. En algunas realizaciones, la cantidad eficaz administrada no excede de

aproximadamente 10 mg/kg/día, y preferiblemente el nivel de células inflamatorias en el pulmón se reduce con relación a los niveles antes del tratamiento, o el reclutamiento de células inflamatorias en el pulmón se inhibe con relación a los niveles antes del tratamiento. El nivel de células inflamatorias en el pulmón o el reclutamiento de células inflamatorias en el pulmón puede reducirse o inhibirse con relación a los niveles antes del tratamiento en al menos aproximadamente el 30%, al menos aproximadamente el 40%, al menos aproximadamente el 50%, al menos aproximadamente el 60%, al menos aproximadamente el 70%, al menos aproximadamente el 80%, al menos aproximadamente el 90%, o al menos aproximadamente el 95%.

El nivel de células inflamatorias en el pulmón o el reclutamiento de células inflamatoria en el pulmón puede reducirse o inhibirse con relación a los niveles antes del tratamiento con $p < 0,05$ o $p < 0,001$, en algunas realizaciones. Preferiblemente, el análisis y el significado estadísticos se determinan usando los métodos descritos en este documento.

Los niveles de células (por ejemplo, células inflamatorias) en el pulmón pueden evaluarse usando cualquier método adecuado, tal como recuentos celulares totales o diferenciales (por ejemplo, recuento de células macrófagos, recuento de células neutrófilos, recuento de células eosinófilos, recuento de células linfocitos, recuento de células epiteliales) en BAL, esputo o biopsia (por ejemplo, biopsia bronquial, biopsia pulmonar).

En algunas realizaciones, los métodos descritos en este documento se emplean para tratar, suprimir o prevenir la enfermedad respiratoria obstructiva crónica (por ejemplo, bronquitis crónica, bronquitis obstructiva crónica, enfisema), asma (por ejemplo, asma resistente a esteroides), neumonía (por ejemplo, neumonía bacteriana, tal como neumonía por estafilococos), o inflamación pulmonar.

La invención también se refiere al uso de un antagonista de IL-1R1, como se describe en este documento, para la fabricación de un medicamento o formulación para tratar la inflamación pulmonar o una enfermedad respiratoria descrita en este documento. El medicamento puede ser para administración sistémica y/o administración local al tejido pulmonar.

La invención proporciona métodos para tratar una enfermedad respiratoria en los que se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista de IL-1R1 (por ejemplo, IL-1ra, dAb, ligando) sistémicamente a un sujeto que lo

necesita. En algunas realizaciones, el método comprende adicionalmente administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista de TNFR1 al sujeto. El antagonista de TNFR1 puede administrarse por cualquier método adecuado, tal como por administración pulmonar o administración sistémica.

Antagonistas de IL-1R1

Los antagonistas de IL-1R1 adecuados para su uso en la invención incluyen, por ejemplo, moléculas pequeñas, proteínas, polipéptidos (por ejemplo, proteínas de fusión), péptidos y conjugados que se unen a IL-1R1 e inhiben una función de IL-1R1 (por ejemplo, unión de IL-1α y/o IL-1β; inhiben la señalización después de la unión de IL-1α y/o IL-1β). Como se describe en este documento, un antagonista de IL-1R1 adecuado para su uso en la invención comprende un antagonista del resto IL-1R1, que puede darse forma en una diversidad de estructuras adecuadas. Por ejemplo, los antagonistas de IL-1R1 incluyen proteínas o polipéptidos que comprenden IL-1ra o variantes funcionales de IL-1ra, y proteínas, polipéptidos y péptidos que comprenden un dominio de unión que tiene un sitio de unión con especificidad de unión por IL-1R1 e inhibe una función de IL-1R1. Preferiblemente, el dominio de unión que tiene un sitio de unión con especificidad de unión por IL-1R1 e inhibe una función de IL-1R1 es un anticuerpo que se une a IL-1R1 o un fragmento de unión a antígeno del mismo, tal como, fragmento Fab, fragmento Fab', fragmento F(ab')$_2$, fragmento Fv (por ejemplo, Fv de cadena sencilla (scFv), fragmento Fv unido por puente disulfuro), anticuerpo de dominio (dAb; V_H sencillo, V_κ sencillo, V_λ sencillo), V_{HH} de camélidos y similares. El dominio de unión puede comprender una o más regiones determinantes de complementariedad (CDR) de un dominio variable sencillo de inmunoglobulina que tiene especificidad de unión por IL-1R1 en un formato adecuado, de modo que el dominio de unión tenga especificidad de unión por IL-1R1. Por ejemplo, las CDR pueden injertarse en una estructura o esqueleto proteico adecuado, tal como un affibody, una estructura SpA, un dominio del receptor de clase A de LDL, o un dominio EGF. El dominio de unión también puede ser un dominio proteico que comprende un sitio de unión para IL-1R1, por ejemplo, un dominio proteico se selecciona entre un affibody, un dominio SpA, un dominio del receptor de clase A de LDL y un dominio EGF, una proteína avimer (véanse, por ejemplo, las Publicaciones de Solicitud de Patente de Estados Unidos Nº 2005/0053973, 2005/0089932, 2005/0164301).

En algunas realizaciones, el antagonista de IL-1R1 comprende un resto de

unión no inmunoglobulina que tiene especificidad de unión por IL-1R1 e inhibe una función de IL-1R1, donde el resto de unión no inmunoglobulina comprende uno, dos o tres de las CDR de un V_H, V_L o V_{HH} que se une a IL-1R1 y una estructura adecuada. En ciertas realizaciones, el resto de unión no inmunoglobulina comprende CDR3 pero no CDR1, CDR2 de un V_H, V_L o V_{HH} que se une a IL-1R1 y una estructura adecuada. En otras realizaciones, el resto de unión no inmunoglobulina comprende CDR1 y CDR2, pero no CDR3 de un V_H, V_L o V_{HH} que se une a IL-1R1 y una estructura adecuada. En otras realizaciones, el resto de unión no inmunoglobulina comprende CDR1, CDR2 y CDR3 de un V_H, V_L o V_{HH} que se une a IL-1R1 y una estructura adecuada. En otras realizaciones, el antagonista de IL-1R1 comprende solamente CDR3 de un V_H, V_L, o V_{HH} que se une a IL-1R1. Preferiblemente, la o las CDR del antagonista de IL-1R1 de estas realizaciones es una o más CDR de un V_H, o V_L que se une a IL-1R1 descrito en este documento.

Los antagonistas adecuados de IL-1R1 para su uso en la invención también incluyen conjugados, tales como un antagonista covalente de conjugados IL-1R1, y un antagonista no covalente de conjugados IL-1R1, y proteínas de fusión, tales como, un antagonista de la fusión IL-1R1, como se describe en este documento. Por ejemplo, el antagonista IL-1R1 puede ser una proteína de fusión que comprende IL-1ra, una variante funcional de IL-1ra, un antagonista que se une a IL-1R1, un fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo que se une a IL-1R1 (por ejemplo, un dAb), y/o un resto de unión no inmunoglobulina que tiene especificidad de unión por IL-1R1.

Los antagonistas preferidos de IL-1R1 son polipéptidos que comprenden IL-1ra o variantes funcionales de IL-1ra y polipéptidos que comprenden un dAb que se une a IL-1R1 e inhibe una función de IL-1R1.

Anticuerpos y Partes de Anticuerpos que se unen a IL-1R1

El antagonista de IL-1R1 puede comprender un (es decir, uno o más) anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo que se une a IL-1R1 e inhibe la función de IL-1R1. Por ejemplo, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo puede unirse a IL-1R1 e inhibir la unión de un ligando (por ejemplo, IL-1α, IL-1β, IL-1ra, o cualquier combinación de los anteriores) al receptor, o inhibir la señalización mediada por IL-1R1 después de la unión de un ligando (por ejemplo, IL-1α, IL-1β). El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno puede tener especificidad de unión por IL-1R1 de un animal al que se administrará

el antagonista de IL-1R1. Preferiblemente, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno tiene especificidad de unión por IL-1R1 humano. Sin embargo, se contemplan aplicaciones veterinarias y el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno puede tener especificidad de unión por IL-1R1 de un animal deseado, por ejemplo IL-1R1 de perro, gato, caballo, vaca, pollo, oveja, cerdo, cabra, ciervo, visón, y similares. En algunas realizaciones, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno tiene especificidad de unión por IL-1R1 de más de una especie. Dichos anticuerpos o fragmento de unión a antígeno proporcionan la ventaja de permitir que se diseñen y ejecuten estudios preclínicos y clínicos usando el mismo antagonista de IL-1R1, y obvian la necesidad de realizar estudios preclínicos con un antagonista sucedáneo adecuado de IL-1R1.

Los anticuerpos y fragmentos de unión a antígeno de los mismos que se unen a IL-1R1 deseado (por ejemplo, IL-1R1 humano) pueden seleccionarse entre un conjunto adecuado de anticuerpos naturales o artificiales o producirse contra un inmunógeno apropiado en un hospedador adecuado. Por ejemplo, pueden producirse anticuerpos inmunizando un hospedador adecuado (por ejemplo, ratón, ratón transgénico para anticuerpos humanos, rata, conejo, pollo, cabra, primate no humano (por ejemplo, mono)) con IL-1R1 (por ejemplo, IL-1R1 humano aislado o purificado) o un péptido de IL-1R1 (por ejemplo, un péptido que comprende al menos 8, 9, 10, 11, 12, 15, 20, 25, 30, 33, 35, 37 ó 40 restos aminoacídicos). Los anticuerpos y fragmentos de unión a antígeno que se unen a IL-1R1 también pueden seleccionarse entre una biblioteca de anticuerpos recombinantes o fragmentos de unión a antígeno, tal como una biblioteca de presentación de fagos. Dichas bibliotecas pueden contener anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de anticuerpos que contienen secuencias de aminoácidos naturales o artificiales. Por ejemplo, la biblioteca puede contener fragmentos Fab que contienen CDR artificiales (por ejemplo, secuencias de aminoácidos aleatorias) y regiones flanqueantes humanas. (Véase, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos Nº 6.300.064 (Knappik, *et al.*).) En otros ejemplos, la biblioteca contiene fragmentos scFv o dAb (V_H sencillo, V_κ sencillo o V_λ sencillo) con diversidad de secuencia en una o más CDR. (Véase, por ejemplo, el documento WO 99/20749 (Tomlinson y Winter), el documento WO 03/002609 A2 (Winter *et al.*), documento WO 2004/003019A2 (Winter *et al.*)).

Los fragmentos de unión a antígeno de anticuerpos que son adecuados para su uso en la invención incluyen, por ejemplo, fragmentos Fab, fragmentos

Fab', fragmentos $F(ab')_2$, fragmentos Fv (incluyendo Fv de cadena sencilla (scFv) y Fv unido por puente disulfuro), un único dominio variable (V_H, V_L, V_{HH}). Dichos fragmentos de unión a antígeno pueden producirse usando cualquier método adecuado, tal como por proteolisis de un anticuerpo usando pepsina, papaína u otra proteasa que tenga la especificidad de escisión necesaria, o usando técnicas recombinantes. Por ejemplo, pueden prepararse fragmentos Fv digiriendo un anticuerpo con una proteasa adecuada o usando tecnología de ADN recombinante. Por ejemplo, puede prepararse un ácido nucleico que codifique una región variable de cadena ligera y una región variable de cadena pesada que se conectan por un enlazador peptídico adecuado, tal como una cadena de dos a aproximadamente veinte restos Glicilo o $(Gly_4Ser)_n$, donde n = de 1 a 8, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8. El ácido nucleico puede introducirse en un hospedador adecuado (por ejemplo, *E. coli*) usando cualquier técnica adecuada (por ejemplo, transfección, transformación, infección), y el hospedador puede mantenerse en condiciones adecuadas para la expresión de un fragmento Fv de cadena sencilla. Puede prepararse una diversidad de fragmentos de unión a antígeno de anticuerpos usando genes de anticuerpos en los que se han introducido uno o más codones de parada cadena arriba del sitio de parada natural. Por ejemplo, puede diseñarse una construcción de expresión que codifica una parte $F(ab')_2$ de una cadena pesada de inmunoglobulina introduciendo un codón de parada de la traducción en el extremo 3' de la secuencia que codifica la región bisagra de la cadena pesada. El antagonista de IL-1R1 puede comprender las cadenas pesada y ligera individuales de anticuerpos que se unen a IL-1R1 o partes de las cadenas individuales que se unen a IL-1R1 (por ejemplo, un único V_H, V_κ o V_λ).

Los anticuerpos adecuados y fragmentos de unión a antígeno de los mismos que se unen a IL-1R1 incluyen, por ejemplo, anticuerpos humanos y fragmentos de unión a antígeno de los mismos, anticuerpos humanizados y fragmentos de unión a antígeno de los mismos, anticuerpos quiméricos y fragmentos de unión a antígeno de los mismos, anticuerpos de roedores (por ejemplo, ratón, rata) y fragmentos de unión a antígeno de los mismos, y anticuerpos de camélidos y fragmentos de unión a antígeno de los mismos. En ciertas realizaciones, el antagonista de IL-1R1 comprende un V_{HH} de camélidos que se una a IL-1R1. Los V_{HH} de camélidos son polipéptidos de dominio variable sencillos de inmunoglobulina que se obtienen de anticuerpos de cadena pesada

que están desprovistos de forma natural de cadenas ligeras. Dichos anticuerpos existen en especies de *Camélidos* que incluyen camellos, llama, alpacas, dromedarios y guanacos. Las moléculas V_{HH} son aproximadamente diez veces más pequeñas que moléculas IgG, y como polipéptidos sencillos son muy estables y resistentes a condiciones de pH y temperatura extremas.

Si se preparan anticuerpos por inmunización, la preparación del antígeno de inmunización, y la producción de anticuerpos policlonales y monoclonales puede realizarse usando cualquier técnica adecuada. Se ha descrito una diversidad de métodos. (Véase, por ejemplo, Kohler *et al.*, *Nature,* 256: 495-497 (1975) y *Eur. J. Immunol.* 6: 511-519 (1976); Milstein *et al., Nature* 266: *550-552 (1977)*; Koprowski *et al.,* Patente de Estados Unidos Nº 4.172.124; Harlow, E. y D. Lane, 1988, *Antibodies: A Laboratory Manual,* (Cold Spring Harbor Laboratory: Cold Spring Harbor, NY); *Current Protocols In Molecular Biology,* Vol. 2 (Suplemento 27, Verano '94), Ausubel, F.M. *et al.*, Eds., (John Wiley & Sons: New York, NY), Capítulo 11, (1991).) Cuando se desea un anticuerpo monoclonal, puede producirse un hibridoma fusionando células adecuadas de una línea celular inmortal (por ejemplo, una línea celular de mieloma tal como SP2/0, P3X63Ag8.653 o un heteromieloma) con células productoras de anticuerpos. Las células productoras de anticuerpos pueden obtenerse de la sangre periférica o, preferiblemente el bazo o ganglios linfáticos, de seres humanos, animales transgénicos para anticuerpos humanos u otros animales adecuados inmunizados con el antígeno de interés. Las células que producen anticuerpos de origen humano (por ejemplo, un anticuerpo humano) pueden producirse usando métodos adecuados, por ejemplo, fusión de una célula productora de anticuerpos humanos y un heteromieloma o trioma, o inmortalización de una célula B humana activada por infección con virus de Epstein Barr. (Véase, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos Nº 6.197.582 (Trakht); Niedbala *et al., Hybridoma,* 17: 299-304 (1998); Zanella *et al., J Immunol Methods,* 156: 205-215 (1992); Gustafsson *et al., Hum Antibodies Hybridomas,* 2: 26-32 (1991)). Las células productoras de anticuerpo fusionadas o inmortalizadas (hibridomas) pueden aislarse usando condiciones de cultivo selectivas, y clonarse por dilución limitante. Las células que producen anticuerpos con la especificidad deseada pueden identificarse usando un ensayo adecuado (por ejemplo, ELISA).

Los anticuerpos también pueden prepararse directamente (por ejemplo, sintetizarse o clonarse) a partir de una célula productora de anticuerpos específica

de antígeno aislada (por ejemplo, una célula de la sangre periférica o, preferiblemente el bazo o ganglios linfáticos que se ha determinado que producen un anticuerpo con especificidad deseada), de seres humanos, animales transgénicos para anticuerpos humanos u otro animal adecuado inmunizado con el antígeno de interés (véase, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos Nº 5.627.052 (Schrader)).

Cuando el antagonista de IL-1R1 es para la administración a un ser humano, cualquier anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo que sea parte de los antagonistas de IL-1R1 (por ejemplo, un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a IL-1R1 (por ejemplo, IL-1R1 humano) o albúmina sérica (por ejemplo, albúmina sérica humana)) puede ser un anticuerpo humano, humanizado o quimérico o un fragmento de unión a antígeno de dicho anticuerpo. Estos tipos de anticuerpos y fragmentos de unión a antígeno son menos inmunogénicos o no inmunogénicos en seres humanos y proporcionan ventajas bien conocidas. Por ejemplo, los antagonistas de IL-1R1 que comprenden un fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo humano, humanizado o quimérico pueden administrarse repetidamente a un ser humano con menos o sin pérdida de eficacia (en comparación con otros anticuerpos completamente inmunogénicos) debido a la elaboración de anticuerpos humanos que se unen al antagonista de IL-1R1. Cuando el antagonista IL-1R1 se pretende para administración veterinaria, pueden usarse anticuerpos análogos o fragmentos de unión a antígeno. Por ejemplo, pueden injertarse CDR de un anticuerpo murino o humano en las regiones flanqueantes de un animal deseado, tal como caballo o vaca.

Los anticuerpos humanos y ácidos nucleicos que codifican los mismos pueden obtenerse, por ejemplo, de un ser humano o de un animal transgénico para anticuerpos humanos. Los animales transgénicos para anticuerpos humanos (por ejemplo, ratones) son animales que son capaces de producir un repertorio de anticuerpos humanos, tales como XENOMOUSE (Abgenix, Fremont, CA), HUMAB-MOUSE, KIRIN TC MOUSE o KM-MOUSE (MEDAREX, Princeton, NJ). Generalmente, el genoma de animales transgénicos para anticuerpos humanos se ha alterado para incluir un transgén que comprende ADN de un locus de inmunoglobulina humana que puede experimentar reordenamiento funcional. Un locus de inmunoglobulina endógeno en un animal transgénico para anticuerpos humanos puede alterarse o delecionarse para eliminar la capacidad del animal de

producir anticuerpos codificados por un gen endógeno. Los métodos adecuados para producir animales transgénicos para anticuerpos humanos son bien conocidos en la técnica. (Véanse, por ejemplo, las Patentes de Estados Unidos Nº 5.939.598 y 6.075.181 (Kucherlapati *et al.*), Patentes de Estados Unidos Nº 5.569.825, 5.545.806, 5.625.126, 5.633.425, 5.661.016 y 5.789.650 (Lonberg *et al.*), Jakobovits *et al., Proc. Natl Acad. Sci. USA,* 90: 2551-2555 (1993), Jakobovits *et al., Nature,* 362: 255-258 (1993), Jakobovits *et al.* documento WO 98/50433, Jakobovits *et al.* documento WO 98/24893, Lonberg *et al.* documento WO 98/24884, Lonberg *et al.* documento WO 97/13852, Lonberg *et al.* documento WO 94/25585, Lonberg *et al.* documento EP 0 814 259 A2, Lonberg *et al.* documento GB 2 272 440 A, Lonberg *et al., Nature* 368: 856-859 (1994), Lonberg *et al., Int Rev Immunol* 13(1): 65-93 (1995), Kucherlapati *et al.* documento WO 96/34096, Kucherlapati *et al.* documento EP 0 463 151 B1, Kucherlapati *et al.* documento EP 0 710 719 A1, Surani *et al.* Patente de Estados Unidos Nº 5.545.807, Bruggemann *et al.* documento WO 90/04036, Bruggemann *et al.* documento EP 0 438 474 B1, Taylor *et al., Int. Immunol* 6(4) 579-591 (1994), Taylor *et al., Nucleic Acids Research* 20(23): 6287-6295 (1992), Green *et al., Nature Genetics* 7: 13-21 (1994), Mendez *et al., Nature Genetics* 15: 146-156 (1997), Tuaillon *et al., Proc Natl Acad Sci USA* 90(8): 3720-3724 (1993) y Fishwild *et al., Nat Biotechnol* 14(7): 845-851 (1996), cuyos contenidos se incorporan en este documento como referencia en su totalidad.)

Los animales transgénicos para anticuerpos humanos pueden inmunizarse con un antígeno adecuado (por ejemplo, IL-1R1 humano), y pueden aislarse células que producen anticuerpos y fusionarse para formar hibridomas usando métodos convencionales. Los hibridomas que producen anticuerpos humanos que tienen las características deseadas (por ejemplo, especificidad, afinidad) pueden identificarse usando cualquier ensayo adecuado (por ejemplo, ELISA) y, si se desea, seleccionarse y subclonarse usando técnicas de cultivo adecuadas.

Los anticuerpos humanizados y otros anticuerpos con CDR injertadas pueden prepararse usando cualquier método adecuado. Las CDR de un anticuerpo con CDR injertadas pueden obtenerse a partir de un anticuerpo adecuado que se une a albúmina sérica (conocido como anticuerpo donante). Otras fuentes de CDR adecuadas son anticuerpos específicos de albúmina sérica natural o artificial obtenidos de fuentes humanas o no humanas, tales como roedores (por ejemplo, ratones, ratas, conejos), pollos, cerdos, cabras, primates

no humanos (por ejemplo, monos) o una biblioteca.

Las regiones flanqueantes de un anticuerpo humanizado son preferiblemente de origen humano, y pueden obtenerse de cualquier región variable de anticuerpo humano que tenga similitud de secuencia con la región análoga o equivalente (por ejemplo, región variable de cadena pesada o región variable de cadena ligera) de la región de unión a antígeno del anticuerpo donante. Otras fuentes de regiones flanqueantes de origen humano incluyen secuencias consenso de la región variable humana. (Véase, por ejemplo, Kettleborough, C.A. *et al., Protein Engineering* 4: 773-783 (1991); Carter *et al.*, documento WO 94/04679; Kabat, E.A., *et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest,* Quinta Edición, U.S. Department of Health and Human Services, U.S. Government Printing Office (1991)). Otros tipos de anticuerpos de CDR injertadas pueden contener regiones flanqueantes de origen adecuado, tales como regiones flanqueantes codificadas por segmentos del gene de anticuerpo de la línea germinal de caballo, vaca, perro, gato y similares.

Las regiones flanqueantes de origen humano pueden incluir sustituciones o reemplazos de aminoácidos, tales como "retro mutaciones" que reemplazan un resto aminoacídico en la región flanqueante de origen humano o animal con un resto de la posición correspondiente del anticuerpo donante. Pueden hacerse una o más mutaciones en la región flanqueante, incluyendo deleciones, inserciones y sustituciones de uno o más aminoácidos. Las variantes pueden producirse por una diversidad de métodos adecuados, incluyendo mutagénesis de cadenas donantes no humanas o aceptoras humanas. (Véanse, por ejemplo, las Patentes de Estados Unidos Nº 5.693.762 (Queen *et al.*) y 5.859.205 (Adair *et al.*), cuyos contenidos se incorporan en este documento como referencia.)

Las regiones constantes de los anticuerpos, cadenas de anticuerpos (por ejemplo, cadena pesada, cadena ligera) o fragmentos o partes de los mismos, si están presentes, pueden obtenerse de cualquier fuente adecuada. Por ejemplo, las regiones constantes de anticuerpos humanos, humanizados y ciertos anticuerpos quiméricos, cadenas de anticuerpos (por ejemplo, cadena pesada, cadena ligera) o fragmentos o partes de los mismos, si están presentes pueden ser de origen humano o pueden obtenerse de cualquier anticuerpo humano adecuado o cadena de anticuerpo. Por ejemplo, puede obtenerse una región constante de origen humano o parte del mismo de una cadena κ o λ humana, y/o una cadena pesada γ (por ejemplo, $\gamma 1$, $\gamma 2$, $\gamma 3$, $\gamma 4$), μ, α (por ejemplo, $\alpha 1$, $\alpha 2$), δ o ε,

incluyendo variantes alélicas. En ciertas realizaciones, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno (por ejemplo, anticuerpo de origen humano, anticuerpo humano) pueden incluir sustituciones o reemplazos de aminoácidos que alteran o modifican la función (por ejemplo, función efectora). Por ejemplo, puede diseñarse una región constante de origen humano (por ejemplo, región constante $\gamma 1$, región constante $\gamma 2$) para reducir la activación del complemento y/o unión al receptor Fc. (Véanse, por ejemplo, las Patentes de Estados Unidos Nº 5.648.260 (Winter *et al.*), 5.624.821 (Winter *et al.*) y 5.834.597 (Tso *et al.*), cuyos contenidos se incorporan en este documento como referencia.) Preferiblemente, la secuencia de aminoácidos de una región constante de origen humano que contiene dichas sustituciones o reemplazos de aminoácidos es al menos aproximadamente un 95% idéntica sobre la longitud completa con la secuencia de aminoácidos de la región constante inalterada de origen humano, más preferiblemente al menos aproximadamente un 99% idéntica sobre la longitud completa con la secuencia de aminoácidos de la región constante inalterada de origen humano.

Los anticuerpos humanizados, anticuerpos con CDR injertadas o fragmentos de unión a antígeno de un anticuerpo humanizado o con CDR injertadas pueden prepararse usando cualquier método adecuado. Varios de dichos métodos son bien conocidos en la técnica. (Véanse, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos Nº 5.225.539 (Winter), la Patente de Estados Unidos Nº 5.530.101 (Queen *et al.*).) Las partes de un anticuerpo humanizado con CDR injertadas (por ejemplo, CDR, región flanqueante, constante) pueden obtenerse o derivarse directamente de anticuerpos adecuados (por ejemplo, por síntesis *de novo* de una parte), o pueden producirse y expresarse ácidos nucleicos que codifican un anticuerpo o cadena del mismo que tiene la propiedad deseada (por ejemplo, se une a albúmina sérica). Para preparar una parte de una cadena, pueden introducirse uno o más codones de parada en la posición deseada. Por ejemplo, pueden construirse secuencias de ácido nucleico (por ejemplo, ADN) que codifican regiones variables humanizadas o con CDR injertadas usando métodos de mutagénesis por PCR para alterar las secuencias de ADN existentes. (Véase, por ejemplo, Kamman, M., *et al., Nucl. Acids Res.* 17: 5404 (1989).) Pueden hibridarse cebadores de PCR que codifican las nuevas CDR con un molde de ADN de una región variable previamente humanizada que se basa en la misma región variable humana, o una muy similar (Sato, K., *et al., Cancer Research* 53: 851-856 (1993)). Si no está disponible una secuencia de ADN similar para su uso

como molde, puede construirse un ácido nucleico que comprende una secuencia que codifica una secuencia de región variable a partir de oligonucleótidos sintéticos (véase, por ejemplo, Kolbinger, F., *Protein Engineering* 8: 971-980 (1993)). También puede incorporarse una secuencia que codifica un péptido señal en el ácido nucleico (por ejemplo, en la síntesis, después de la inserción en un vector). Puede usarse la secuencia del péptido señal natural del anticuerpo aceptor, una secuencia de péptido señal de otro anticuerpo u otra secuencia (véase, por ejemplo, Kettleborough, C.A., *Protein Engineering* 4: 773-783 (1991)). Usando estos métodos u otros métodos adecuados, pueden producirse fácilmente variantes. En una realización, pueden mutarse las regiones variables clonadas, y pueden seleccionarse las secuencias que codifican variantes con la especificidad deseada (por ejemplo, a partir de una biblioteca de fagos; véase, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos Nº 5.514.548 (Krebber *et al.*) y el documento WO 93/06213 (Hoogenboom *et al.*)).

El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno que se une a IL-1R1 puede ser un anticuerpo quimérico o un fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo quimérico. El anticuerpo quimérico o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende una región variable de una especie (por ejemplo, ratón) y al menos una parte de una región constante de otra especie (por ejemplo, ser humano). Los anticuerpos quiméricos y fragmentos de unión a antígeno de anticuerpos quiméricos pueden prepararse usando cualquier método adecuado. Son bien conocidos en la técnica varios métodos adecuados. (Véanse, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos Nº 4.816.567 (Cabilly *et al.*), la Patente de Estados Unidos Nº 5.116.946 (Capon *et al.*).)

Un método preferido para obtener fragmentos de unión a antígenos de anticuerpos que se unen a IL-1R1 comprende seleccionar un fragmento de unión a antígeno (por ejemplo, scFv, dAb) que tiene especificidad de unión por un IL-1R1 deseado de un repertorio de fragmentos de unión a antígeno. Por ejemplo, pueden seleccionarse dAb que se unen a IL-1R1 a partir de una biblioteca de presentación de fagos adecuada. Se han descrito varias bibliotecas de presentación de bacteriófagos adecuadas y métodos de selección (por ejemplo, sistemas de presentación monovalente y de presentación multivalente). (Véase, por ejemplo, Griffiths *et al.*, Patente de Estados Unidos Nº 6.555.313 B1 (incorporada en este documento como referencia); Johnson *et al.*, Patente de Estados Unidos Nº 5.733.743 (incorporada en este documento como referencia);

McCafferty *et al.,* Patente de Estados Unidos Nº 5.969.108 (incorporada en este documento como referencia); Mulligan-Kehoe, Patente de Estados Unidos Nº 5.702.892 (incorporada en este documento como referencia); Winter, G. *et al., Annu. Rev. Immunol. 12:* 433-455 (1994); Soumillion, P. *et al., Appl. Biochem. Biotechnol.* 47 (2-3): 175-189 (1994); Castagnoli, L. *et al., Comb. Chem. High Throughput Screen,* 4(2): 121-133 (2001); documento WO 99/20749 (Tomlinson y Winter); documento WO 03/002609 A2 (Winter *et al.*); documento WO 2004/003019A2 (Winter *et al.*).) Los polipéptidos presentados en una biblioteca de bacteriófagos pueden presentarse en cualquier bacteriófago adecuado, tal como un fago filamentoso (por ejemplo, fd, M13, F1), un fago lítico (por ejemplo, T4, T7, lambda), o un fago ARN (por ejemplo MS2), por ejemplo, y seleccionarse para la unión a IL-1R1 (por ejemplo, IL-1R1 humano).

Generalmente, se usa una biblioteca de fagos que presenta un repertorio de polipéptidos como proteínas de fusión con una proteína de envuelta de fago adecuada. Dicha biblioteca puede producirse usando cualquier método adecuado, tal como introduciendo una biblioteca de vectores fágicos o vectores fagómidos que codifican los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos presentados en bacterias hospedadoras adecuadas, y cultivando las bacterias resultantes para producir el fago (por ejemplo, usando un fago auxiliar adecuado o plásmido de complementación si se desea). La biblioteca de fagos puede recuperarse de dicho cultivo usando cualquier método adecuado, tal como precipitación y centrifugación.

La biblioteca puede comprender un repertorio de anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos que contiene cualquier cantidad deseada de diversidad de secuencia de aminoácidos. Por ejemplo, el repertorio puede contener anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos que tienen secuencias de aminoácidos que corresponden a anticuerpos de origen natural de un organismo deseado, y/o pueden contener una o más regiones de secuencias de aminoácidos aleatorias o aleatorizadas (por ejemplo, secuencias CDR). Los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos en dicho repertorio o biblioteca pueden comprender regiones definidas de secuencias de aminoácidos aleatorias o aleatorizadas y regiones de secuencia de aminoácidos común. En ciertas realizaciones, todos o sustancialmente todos los polipéptidos de un repertorio son un tipo deseado de fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo (por ejemplo, V_H humano o V_L humano). Por ejemplo, cada polipéptido en el

repertorio puede contener un V_H, un V_L o un Fv (por ejemplo, un Fv de cadena sencilla).

La diversidad de secuencia de aminoácidos puede introducirse en cualquier región deseada de anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos usando cualquier método adecuado. Por ejemplo, puede introducirse diversidad de secuencia de aminoácidos en una región diana, tal como una región determinante de complementariedad de un dominio variable de anticuerpo, preparando una biblioteca de ácidos nucleicos que codifican los anticuerpos diversificados o fragmentos de unión a antígeno de los mismos usando cualquier método de mutagénesis adecuado (por ejemplo, PCR de baja fidelidad, mutagénesis mediada por oligonucleótidos o dirigida al sitio, diversificación usando codones NNK) o cualquier otro método adecuado. Si se desea, puede aleatorizarse una región de los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos a diversificar.

Puede usarse una biblioteca de presentación de fagos adecuada para seleccionar anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de anticuerpos que se unen a IL-1R1, inhiben la función de IL-1R1 y tienen otras propiedades beneficiosas. Por ejemplo, pueden seleccionarse anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno que resistan la agregación cuando no están plegados. La agregación está influida por la concentración de polipéptido y se cree que surgen muchos casos de intermedios parcialmente plegados o no plegados. Los factores y condiciones que favorecen los intermedios parcialmente plegados, tales como temperatura elevada y elevada concentración de polipéptidos, promueven la agregación irreversible. (Fink, A.L., *Folding & Design 3*: R1-R23 (1998).) Por ejemplo, almacenar polipéptidos purificados en forma concentrada, tal como una preparación liofilizada, frecuentemente provoca la agregación irreversible de al menos una parte de los polipéptidos. Además, la producción de un polipéptido por expresión en sistemas biológicos, tales como *E. coli*, a menudo provoca la formación de cuerpos de inclusión que contienen polipéptidos agregados. La recuperación de los polipéptidos activos de los cuerpos de inclusión puede ser muy difícil y requerir etapas adicionales de adición, tales como una etapa de replegamiento, para un sistema de producción biológico.

Los anticuerpos y fragmentos de unión a antígeno que resisten la agregación y se despliegan reversiblemente cuando se calientan pueden seleccionarse entre una biblioteca de presentación de fagos adecuada.

Generalmente, se calienta una biblioteca de presentación de fagos que comprende un repertorio de anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos presentados a una temperatura (Ts) a la que al menos una parte de los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos presentados se despliega, después se enfría a una temperatura (Tc) donde Ts>Tc, por lo que al menos una parte de los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos se ha replegado y una parte de los polipéptidos se ha agregado. Después, los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos que se despliegan reversiblemente y se unen a albúmina sérica se recuperan a una temperatura (Tr). El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo recuperado que se despliega reversiblemente tiene una temperatura de fusión (Tm), y preferiblemente, el repertorio se calentó a Ts, se enfrió a Tc y el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se despliega reversiblemente se aisló a Tr, de modo que Ts>Tm>Tc, y Ts>Tm>Tr. Generalmente, la biblioteca de presentación de fagos se calienta a aproximadamente 80°C y se enfría a aproximadamente temperatura ambiente o aproximadamente 4°C antes de la selección. Los anticuerpos o fragmento de unión a antígeno de los mismos que se despliegan reversiblemente y resisten la agregación también pueden diseñarse o modificarse reemplazando ciertos restos aminoacídicos con restos que confieren la capacidad de desplegarse reversiblemente. (Véanse, el documento WO 2004/101790 (Jespers *et al.*) y las Solicitudes de Patente Provisional de Estados Unidos Nº 60/470.340 (presentada el 14 de mayo de 2003) y 60/554.021 (presentada el 17 de marzo de 2004) para un análisis detallado de los métodos para seleccionar y para diseñar o modificar anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos que se despliegan reversiblemente. Los contenidos del documento WO 2004/101790 y las dos Solicitudes de Patente Provisional de Estados Unidos anteriores se incorporan en este documento como referencia.)

Los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos que se despliegan reversiblemente y resisten la agregación proporcionan varias ventajas. Por ejemplo, debido a su resistencia a la agregación, los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos que se despliegan reversiblemente pueden producirse fácilmente en alto rendimiento como proteínas solubles por expresión usando un sistema de producción biológico adecuado, tal como *E. coli*. Además, los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos que se

despliegan reversiblemente pueden formularse y/o almacenarse en concentraciones mayores que polipéptidos convencionales, y con menos agregación y pérdida de actividad. Por ejemplo, HEL4 de dAb es un V_H humano que se une a lisozima de huevo de gallina y se despliega reversiblemente, y DOM7h-26 (SEC ID Nº 743) es un V_H humano que se une a albúmina sérica y se despliega reversiblemente.

Preferiblemente, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a IL-1R1 comprende un dominio variable (V_H, V_κ, V_λ) en el que una o más de las regiones flanqueantes (FR) comprende (a) la secuencia de aminoácidos de una región flanqueante humana, (b) al menos 8 aminoácidos contiguos de la secuencia de aminoácidos de una región flanqueante humana, o (c) una secuencia de aminoácidos codificada por un segmento del gen de anticuerpo de la línea germinal humana, donde dichas regiones flanqueantes son como se definen por Kabat. En ciertas realizaciones, la secuencia de aminoácidos de una o más de las regiones flanqueantes es igual que la secuencia de aminoácidos de una región flanqueante correspondiente codificada por un segmento del gen de anticuerpo de la línea germinal humana, o las secuencias de aminoácidos de una o más de las regiones flanqueantes comprenden colectivamente hasta 5 diferencias de aminoácidos con relación a la secuencia de aminoácidos de dicha región flanqueante correspondiente codificada por un segmento del gen de anticuerpo de la línea germinal humana.

En otras realizaciones, las secuencias de aminoácidos de FR1, FR2, FR3 y FR4 son iguales que las secuencias de aminoácidos de regiones flanqueantes correspondientes codificadas por un segmento del gen de anticuerpo de la línea germinal humana, o las secuencias de aminoácidos de FR1, FR2, FR3 y FR4 contienen colectivamente hasta 10 diferencias de aminoácidos con relación a las secuencias de aminoácidos de regiones flanqueantes correspondientes codificadas por dichos segmentos del gen de anticuerpo de la línea germinal humana. En otras realizaciones, la secuencia de aminoácidos de dicha FR1, FR2 y FR3 son iguales que las secuencias de aminoácidos de regiones flanqueantes correspondiente codificadas por dicho segmento del gen de anticuerpo de la línea germinal humana.

En realizaciones particulares, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno que se une a IL-1R1 comprende un dominio variable de inmunoglobulina (por ejemplo, V_H, V_L) basado en la secuencia de la línea germinal humana, y si se

desea puede tener una o más regiones diversificadas, tales como las regiones determinantes de complementariedad. La secuencia de la línea germinal humana adecuada para V_H incluye, por ejemplo, secuencias codificadas por los segmentos del gen V_H DP4, DP7, DP8, DP9, DP10, DP31, DP33, DP45, DP46, DP47, DP49, DP50, DP51, DP53, DP54, DP65, DP66, DP67, DP68 y DP69 y los segmentos de J_H JH1, JH2, JH3, JH4, JH4b, JH5 y JH6. Cualquiera de los segmentos del gen V_H anteriores puede emparejarse con cualquiera de los segmentos J_H anteriores. La secuencia de la línea germinal humana adecuada para V_L incluye, por ejemplo, secuencias codificadas por los segmentos de gen V_κ DPK1, DPK2, DPK3, DPK4, DPK5, DPK6, DPK7, DPK8, DPK9, DPK10, DPK12, DPK13, DPK15, DPK16, DPK18, DPK19, DPK20, DPK21, DPK22, DPK23, DPK24, DPK25, DPK26 y DPK28, y los segmentos de J_κ Jκ 1, Jκ 2, Jκ 3, Jκ 4 y Jκ 5. Cualquiera de los segmentos del gen V_L anteriores puede emparejarse con cualquiera de los segmentos J_κ anteriores.

El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno que se une a IL-1R1 puede unirse a IL-1R1 con cualquier afinidad deseada, y los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno con una afinidad deseada pueden identificarse fácilmente usando cualquier método de exploración adecuado. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno que se une a IL-1R1 (por ejemplo, dAb) generalmente se une con una KD (KD = K_{off}(kd)/K_{on} (ka)) de aproximadamente KD de 300 nM a 5 pM (es decir, 3 x 10^{-7} a 5 x 10^{-12} M), preferiblemente 50 nM a 20 pM, más preferiblemente 5 nM a 200 pM y mucho más preferiblemente 1 nM a 100 pM, por ejemplo 1 x 10^{-7} M o menos, preferiblemente 1 x 10^{-8} M o menos, más preferiblemente 1 x 10^{-9} M o menos, ventajosamente 1 x 10^{-10} M o menos y mucho más preferiblemente 1 x 10^{-11} M o menos; y/o una constante de velocidad K_{off} de 5 x 10^{-1} s^{-1} a 1 x 10^{-7} s^{-1}, preferiblemente 1 x 10^{-2} s^{-1} a 1 x 10^{-6} s^{-1}, más preferiblemente 5 x 10^{-3} s^{-1} a 1 x 10^{-5} s^{-1}, por ejemplo 5 x 10^{-1} s^{-1} o menos, preferiblemente 1 x 10^{-2} s^{-1} o menos, ventajosamente 1 x 10^{-3} s^{-1} o menos, más preferiblemente 1 x 10^{-4} s^{-1} o menos, aún más preferiblemente 1 x 10^{-5} s^{-1} o menos, y mucho más preferiblemente 1 x 10^{-6} s^{-1} o menos determinada por resonancia de plasmón en superficie. Ciertos anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno que se unen a IL-1R1, se unen específicamente a IL-1R1 humano con una KD de 50 nM a 20 pM, y una constante de velocidad K_{off} de 5 x 10^{-1} s^{-1} a 1 x 10^{-7} s^{-1}, determinada por resonancia de plasmón superficial.

Preferiblemente, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno que se une

a IL-1R1 inhibe la unión de IL-1α y/o IL-1β a IL-1R1 con una concentración inhibidora 50 (IC50) que es ≤10 μM, ≤1 μM., ≤100 nM, ≤10 nM, ≤1 nM, ≤500 pM, ≤300 pM, ≤100 pM o ≤10 pM. La IC50 se determina preferiblemente usando un ensayo de unión a receptor in vitro, tal como el ensayo descrito en este documento.

También se prefiere que el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno que se une a IL-1R1 inhiba las funciones inducidas por IL-1α y/o IL-1β en un ensayo *in vitro* adecuado con una dosis neutralizante 50 (ND50) que es ≤10 μM, ≤1 μM, ≤100 nM, ≤10 nM, ≤1 nM, ≤300 pM, ≤100 pM o ≤10 pM. Por ejemplo, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno que se une a IL-1R1 puede inhibir la liberación inducida por IL-1α o IL-1β de Interleuquina-8 por células MRC-5 (Nº de Acceso ATCC CCL-171) en un ensayo *in vitro*, tal como el ensayo descrito en este documento. En otro ejemplo, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno que se une a IL-1R1 puede inhibir la liberación inducida por IL-1α o IL-1β de Interleuquina-6 en un ensayo de sangre completa, tal como el ensayo descrito en este documento.

En realizaciones particulares, el antagonista de IL-1R1 comprende un antagonista del resto IL-1R1 que es un dAb. Por ejemplo, el antagonista de IL-1R1 comprende un dAb que compite con un dAb por la unión a IL-1R1, donde el dAb se selecciona entre el grupo compuesto por DOM4-122-23 (SEC ID Nº 1), DOM4-122-24 (SEC ID Nº 2), DOM4-130-30 (SEC ID Nº 3), DOM4-130-46 (SEC ID Nº 4), DOM4-130-51 (SEC ID Nº 5), DOM4-130-53 (SEC ID Nº 6), DOM4-130-54 (SEC ID Nº 7), DOM4-1 (SEC ID Nº 8), DOM4-2 (SEC ID Nº 9), DOM4-3 (SEC ID Nº 10), DOM4-4 (SEC ID Nº 11), DOM4-5 (SEC ID Nº 12), DOM4-6 (SEC ID Nº 13), DOM4-7 (SEC ID Nº 14), DOM4-8 (SEC ID Nº 15), DOM4-9 (SEC ID Nº 16), DOM4-10 (SEC ID Nº 17), DOM4-11 (SEC ID Nº 18), DOM4-12 (SEC ID Nº 19), DOM4-13 (SEC ID Nº 20), DOM4-14 (SEC ID Nº 21), DOM4-15 (SEC ID Nº 22), DOM4-20 (SEC ID Nº 23), DOM4-21 (SEC ID Nº 24), DOM4-22 (SEC ID Nº 25), DOM4-23 (SEC ID Nº 26), DOM4-25 (SEC ID Nº 27), DOM4-26 (SEC ID Nº 28), DOM4-27 (SEC ID Nº 29), DOM4-28 (SEC ID Nº 30), DOM4-29 (SEC ID Nº 31), DOM4-31 (SEC ID Nº 32), DOM4-32 (SEC ID Nº 33), DOM4-33 (SEC ID Nº 34), DOM4-34 (SEC ID Nº 35), DOM4-36 (SEC ID Nº 36), DOM4-37 (SEC ID Nº 37), DOM4-38 (SEC ID Nº 38), DOM4-39 (SEC ID Nº 39), DOM4-40 (SEC ID Nº 40), DOM4-41 (SEC ID Nº 41), DOM4-42 (SEC ID Nº 42), DOM4-44 (SEC ID Nº 43),

DOM4-45 (SEC ID Nº 44), DOM4-46 (SEC ID Nº 45), DOM4-49 (SEC ID Nº 46), DOM4-50 (SEC ID Nº 47), DOM4-74 (SEC ID Nº 48), DOM4-75 (SEC ID Nº 49), DOM4-76 (SEC ID Nº 50), DOM4-78 (SEC ID Nº 51), DOM4-79 (SEC ID Nº 52), DOM4-80 (SEC ID Nº 53), DOM4-81 (SEC ID Nº 54), DOM4-82 (SEC ID Nº 55), DOM4-83 (SEC ID Nº 56), DOM4-84 (SEC ID Nº 57), DOM4-85 (SEC ID Nº 58), DOM4-86 (SEC ID Nº 59), DOM4-87 (SEC ID Nº 60), DOM4-88 (SEC ID Nº 61), DOM4-89 (SEC ID Nº 62), DOM4-90 (SEC ID Nº 63), DOM4-91 (SEC ID Nº 64), DOM4-92 (SEC ID Nº 65), DOM4-93 (SEC ID Nº 66), DOM4-94 (SEC ID Nº 67), DOM4-95 (SEC ID Nº 68), DOM4-96 (SEC ID Nº 69), DOM4-97 (SEC ID Nº 70), DOM4-98 (SEC ID Nº 71), DOM4-99 (SEC ID Nº 72), DOM4-100 (SEC ID Nº 73), DOM4-101 (SEC ID Nº 74), DOM4-102 (SEC ID Nº 75), DOM4-103 (SEC ID Nº 76), DOM4-104 (SEC ID Nº 77), DOM4-105 (SEC ID Nº 78), DOM4-106 (SEC ID Nº 79), DOM4-107 (SEC ID Nº 80), DOM4-108 (SEC ID Nº 81), DOM4-109 (SEC ID Nº 82), DOM4-110 (SEC ID Nº 83), DOM4-111 (SEC ID Nº 84), DOM4-112 (SEC ID Nº 85), DOM4-113 (SEC ID Nº 86), DOM4-114 (SEC ID Nº 87), DOM4-115 (SEC ID Nº 88), DOM4-116 (SEC ID Nº 89), DOM4-117 (SEC ID Nº 90), DOM4-118 (SEC ID Nº 91), DOM4-119 (SEC ID Nº 92), DOM4-120 (SEC ID Nº 93), DOM4-121 (SEC ID Nº 94), DOM4-122 (SEC ID Nº 95), DOM4-122-1 (SEC ID Nº 96), DOM4-122-2 (SEC ID Nº 97), DOM4-122-3 (SEC ID Nº 98), DOM4-122-4 (SEC ID Nº 99), DOM4-122-5 (SEC ID Nº 100), DOM4-122-6 (SEC ID Nº 101), DOM4-122-7 (SEC ID Nº 102), DOM4-122-8 (SEC ID Nº 103), DOM4-122-9 (SEC ID Nº 104), DOM4-122-10 (SEC ID Nº 105), DOM4-122-11 (SEC ID Nº 106), DOM4-122-12 (SEC ID Nº 107), DOM4-122-13 (SEC ID Nº 108), DOM4-122-14 (SEC ID Nº 109), DOM4-122-15 (SEC ID Nº 110), DOM4-122-16 (SEC ID Nº 111), DOM4-122-17 (SEC ID Nº 112), DOM4-122-18 (SEC ID Nº 113), DOM4-122-19 (SEC ID Nº 114), DOM4-122-20 (SEC ID Nº 115), DOM4-122-21 (SEC ID Nº 116), DOM4-122-22 (SEC ID Nº 117), DOM4-122-25 (SEC ID Nº 118), DOM4-122-26 (SEC ID Nº 119), DOM4-122-27 (SEC ID Nº 120), DOM4-122-28 (SEC ID Nº 121), DOM4-122-29 (SEC ID Nº 122), DOM4-122-30 (SEC ID Nº 123), DOM4-122-31 (SEC ID Nº 124), DOM4-122-32 (SEC ID Nº 125), DOM4-122-33 (SEC ID Nº 126), DOM4-122-34 (SEC ID Nº 127), DOM4-122-35 (SEC ID Nº 128), DOM4-122-36 (SEC ID Nº 129), DOM4-122-37 (SEC ID Nº 130), DOM4-122-38 (SEC ID Nº 131), DOM4-122-39 (SEC ID Nº 132), DOM4-122-40 (SEC ID Nº 133), DOM4-122-41 (SEC ID Nº 134), DOM4-122-42 (SEC ID Nº 135), DOM4-122-43 (SEC ID Nº 136), DOM4-122-44 (SEC ID Nº 137), DOM4-122-45 (SEC ID Nº 138), DOM4-122-46

(SEC ID Nº 139), DOM4-122-47 (SEC ID Nº 140), DOM4-122-48 (SEC ID Nº 141), DOM4-122-49 (SEC ID Nº 142), DOM4-122-50 (SEC ID Nº 143), DOM4-122-51 (SEC ID Nº 144), DOM4-122-52 (SEC ID Nº 145), DOM4-122-54 (SEC ID Nº 146), DOM4-122-55 (SEC ID Nº 147), DOM4-122-56 (SEC ID Nº 148), DOM4-122-57 (SEC ID Nº 149), DOM4-122-58 (SEC ID Nº 150), DOM4-122-59 (SEC ID Nº 151), DOM4-122-60 (SEC ID Nº 152), DOM4-122-61 (SEC ID Nº 153), DOM4-122-62 (SEC ID Nº 154), DOM4-122-63 (SEC ID Nº 155), DOM4-122-64 (SEC ID Nº 156), DOM4-122-65 (SEC ID Nº 157), DOM4-122-66 (SEC ID Nº 158), DOM4-122-67 (SEC ID Nº 159), DOM4-122-68 (SEC ID Nº 160), DOM4-122-69 (SEC ID Nº 161), DOM4-122-70 (SEC ID Nº 162), DOM4-122-71 (SEC ID Nº 163), DOM4-122-72 (SEC ID Nº 164), DOM4-122-73 (SEC ID Nº 165), DOM4-123 (SEC ID Nº 166), DOM4-124 (SEC ID Nº 167), DOM4-125 (SEC ID Nº 168), DOM4-126 (SEC ID Nº 169), DOM4-127 (SEC ID Nº 170), DOM4-128 (SEC ID Nº 171), DOM4-129 (SEC ID Nº 172), DOM4-129-1 (SEC ID Nº 173), DOM4-129-2 (SEC ID Nº 174), DOM4-129-3 (SEC ID Nº 175), DOM4-129-4 (SEC ID Nº 176), DOM4-129-5 (SEC ID Nº 177), DOM4-129-6 (SEC ID Nº 178), DOM4-129-7 (SEC ID Nº 179), DOM4-129-8 (SEC ID Nº 180), DOM4-129-9 (SEC ID Nº 181), DOM4-129-10 (SEC ID Nº 182), DOM4-129-11 (SEC ID Nº 183), DOM4-129-12 (SEC ID Nº 184), DOM4-129-13 (SEC ID Nº 185), DOM4-129-14 (SEC ID Nº 186), DOM4-129-15 (SEC ID Nº 187), DOM4-129-16 (SEC ID Nº 188), DOM4-129-17 (SEC ID Nº 189), DOM4-129-18 (SEC ID Nº 190), DOM4-129-19 (SEC ID Nº 191), DOM4-129-20 (SEC ID Nº 192), DOM4-129-21 (SEC ID Nº 193), DOM4-129-22 (SEC ID Nº 194), DOM4-129-23 (SEC ID Nº 195), DOM4-129-24 (SEC ID Nº 196), DOM4-129-25 (SEC ID Nº 197), DOM4-129-26 (SEC ID Nº 198), DOM4-129-27 (SEC ID Nº 199), DOM4-129-28 (SEC ID Nº 200), DOM4-129-29 (SEC ID Nº 201), DOM4-129-31 (SEC ID Nº 202), DOM4-129-32 (SEC ID Nº 203), DOM4-129-33 (SEC ID Nº 204), DOM4-129-34 (SEC ID Nº 205), DOM4-129-35 (SEC ID Nº 206), DOM4-129-37 (SEC ID Nº 207), DOM4-129-38 (SEC ID Nº 208), DOM4-129-39 (SEC ID Nº 209), DOM4-129-40 (SEC ID Nº 210), DOM4-129-41 (SEC ID Nº 211), DOM4-129-42 (SEC ID Nº 212), DOM4-129-43 (SEC ID Nº 213), DOM4-129-44 (SEC ID Nº 214), DOM4-130 (SEC ID Nº 215), DOM4-130-1 (SEC ID Nº 216), DOM4-130-2 (SEC ID Nº 217), DOM4-130-3 (SEC ID Nº 218), DOM4-130-4 (SEC ID Nº 219), DOM4-130-5 (SEC ID Nº 220), DOM4-130-6 (SEC ID Nº 221), DOM4-130-7 (SEC ID Nº 222), DOM4-130-8 (SEC ID Nº 223), DOM4-130-9 (SEC ID Nº 224), DOM4-130-10 (SEC ID Nº 225), DOM4-130-11 (SEC ID Nº 226), DOM4-130-12 (SEC ID Nº 227), DOM4-130-13

(SEC ID Nº 228), DOM4-130-14 (SEC ID Nº 229), DOM4-130-15 (SEC ID Nº 230), DOM4-130-16 (SEC ID Nº 231), DOM4-130-17 (SEC ID Nº 232), DOM4-130-18 (SEC ID Nº 233), DOM4-130-19 (SEC ID Nº 234), DOM4-130-20 (SEC ID Nº 235), DOM4-130-21 (SEC ID Nº 236), DOM4-130-22 (SEC ID Nº 237), DOM4-130-23 (SEC ID Nº 238), DOM4-130-24 (SEC ID Nº 239), DOM4-130-25 (SEC ID Nº 240), DOM4-130-26 (SEC ID Nº 241), DOM4-130-27 (SEC ID Nº 242), DOM4-130-28 (SEC ID Nº 243), DOM4-130-31 (SEC ID Nº 244), DOM4-130-32 (SEC ID Nº 245), DOM4-130-33 (SEC ID Nº 246), DOM4-130-34 (SEC ID Nº 247), DOM4-130-35 (SEC ID Nº 248), DOM4-130-36 (SEC ID Nº 249), DOM4-130-37 (SEC ID Nº 250), DOM4-130-38 (SEC ID Nº 251), DOM4-130-39 (SEC ID Nº 252), DOM4-130-40 (SEC ID Nº 253), DOM4-130-41 (SEC ID Nº 254), DOM4-130-42 (SEC ID Nº 255), DOM4-130-43 (SEC ID Nº 256), DOM4-130-44 (SEC ID Nº 257), DOM4-130-45 (SEC ID Nº 258), DOM4-130-46 (SEC ID Nº 259), DOM4-130-47 (SEC ID Nº 260), DOM4-130-48 (SEC ID Nº 261), DOM4-130-49 (SEC ID Nº 262), DOM4-130-50 (SEC ID Nº 263), DOM4-130-51 (SEC ID Nº 264), DOM4-130-52 (SEC ID Nº 265), DOM4-130-53 (SEC ID Nº 266), DOM4-130-54 (SEC ID Nº 267), DOM4-130-55 (SEC ID Nº 268), DOM4-130-56 (SEC ID Nº 269), DOM4-130-57 (SEC ID Nº 270), DOM4-130-58 (SEC ID Nº 271), DOM4-130-59 (SEC ID Nº 272), DOM4-130-60 (SEC ID Nº 273), DOM4-130-61 (SEC ID Nº 274), DOM4-130-62 (SEC ID Nº 275), DOM4-130-63 (SEC ID Nº 276), DOM4-130-64 (SEC ID Nº 277), DOM4-130-65 (SEC ID Nº 278), DOM4-130-66 (SEC ID Nº 279), DOM4-130-67 (SEC ID Nº 280), DOM4-130-68 (SEC ID Nº 281), DOM4-130-69 (SEC ID Nº 282), DOM4-130-70 (SEC ID Nº 283), DOM4-130-71 (SEC ID Nº 284), DOM4-130-72 (SEC ID Nº 285), DOM4-130-73 (SEC ID Nº 286), DOM4-130-74 (SEC ID Nº 287), DOM4-130-75 (SEC ID Nº 288), DOM4-130-76 (SEC ID Nº 289), DOM4-130-77 (SEC ID Nº 290), DOM4-130-78 (SEC ID Nº 291), DOM4-130-79 (SEC ID Nº 292), DOM4-130-80 (SEC ID Nº 293), DOM4-130-81 (SEC ID Nº 294), DOM4-130-82 (SEC ID Nº 295), DOM4-130-83 (SEC ID Nº 296), DOM4-130-84 (SEC ID Nº 297), DOM4-130-85 (SEC ID Nº 298), DOM4-130-86 (SEC ID Nº 299), DOM4-130-87 (SEC ID Nº 300), DOM4-130-88 (SEC ID Nº 301), DOM4-130-89 (SEC ID Nº 302), DOM4-130-90 (SEC ID Nº 303), DOM4-130-91 (SEC ID Nº 304), DOM4-130-92 (SEC ID Nº 305), DOM4-130-93 (SEC ID Nº 306), DOM4-130-94 (SEC ID Nº 307), DOM4-130-95 (SEC ID Nº 308), DOM4-130-96 (SEC ID Nº 309), DOM4-130-97 (SEC ID Nº 310), DOM4-130-98 (SEC ID Nº 311), DOM4-130-99 (SEC ID Nº 312), DOM4-130-100 (SEC ID Nº 313), DOM4-130-101 (SEC ID Nº 314), DOM4-130-102 (SEC ID Nº

315), DOM4-130-103 (SEC ID Nº 316), DOM4-130-104 (SEC ID Nº 317), DOM4-130-105 (SEC ID Nº 318), DOM4-130-106 (SEC ID Nº 319), DOM4-130-107 (SEC ID Nº 320), DOM4-130-108 (SEC ID Nº 321), DOM4-130-109 (SEC ID Nº 322), DOM4-130-110 (SEC ID Nº 323), DOM4-130-111 (SEC ID Nº 324), DOM4-130-112 (SEC ID Nº 325), DOM4-130-113 (SEC ID Nº 326), DOM4-130-114 (SEC ID Nº 327), DOM4-130-115 (SEC ID Nº 328), DOM4-130-116 (SEC ID Nº 329), DOM4-130-117 (SEC ID Nº 330), DOM4-130-118 (SEC ID Nº 331), DOM4-130-119 (SEC ID Nº 332), DOM4-130-120 (SEC ID Nº 333), DOM4-130-121 (SEC ID Nº 334), DOM4-130-122 (SEC ID Nº 335), DOM4-130-123 (SEC ID Nº 336), DOM4-130-124 (SEC ID Nº 337), DOM4-130-125 (SEC ID Nº 338), DOM4-130-126 (SEC ID Nº 339), DOM4-130-127 (SEC ID Nº 340), DOM4-130-128 (SEC ID Nº 341), DOM4-130-129 (SEC ID Nº 342), DOM4-130-130 (SEC ID Nº 343), DOM4-130-131 (SEC ID Nº 344), DOM4-130-132 (SEC ID Nº 345), DOM4-130-133 (SEC ID Nº 346), DOM4-131 (SEC ID Nº 347), DOM4-132 (SEC ID Nº 348), y DOM4-133 (SEC ID Nº 349).

En otras realizaciones, los antagonistas de IL-1R1 comprenden un dAb que tiene una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente un 80%, o al menos aproximadamente un 85%, o al menos aproximadamente un 90%, o al menos aproximadamente un 95%, o al menos aproximadamente un 96%, o al menos aproximadamente un 97%, o al menos aproximadamente un 98%, o al menos aproximadamente un 99% de identidad de secuencia de aminoácidos con DOM4-122-23 (SEC ID Nº 1), DOM4-122-24 (SEC ID Nº 2), DOM4-130-30 (SEC ID Nº 3), DOM4-130-46 (SEC ID Nº 4), DOM4-130-51 (SEC ID Nº 5), DOM4-130-53 (SEC ID Nº 6), DOM4-130-54 (SEC ID Nº 7), DOM4-1 (SEC ID Nº 8), DOM4-2 (SEC ID Nº 9), DOM4-3 (SEC ID Nº 10), DOM4-4 (SEC ID Nº 11), DOM4-5 (SEC ID Nº 12), DOM4-6 (SEC ID Nº 13), DOM4-7 (SEC ID Nº 14), DOM4-8 (SEC ID Nº 15), DOM4-9 (SEC ID Nº 16), DOM4-10 (SEC ID Nº 17), DOM4-11 (SEC ID Nº 18), DOM4-12 (SEC ID Nº 19), DOM4-13 (SEC ID Nº 20), DOM4-14 (SEC ID Nº 21), DOM4-15 (SEC ID Nº 22), DOM4-20 (SEC ID Nº 23), DOM4-21 (SEC ID Nº 24), DOM4-22 (SEC ID Nº 25), DOM4-23 (SEC ID Nº 26), DOM4-25 (SEC ID Nº 27), DOM4-26 (SEC ID Nº 28), DOM4-27 (SEC ID Nº 29), DOM4-28 (SEC ID Nº 30), DOM4-29 (SEC ID Nº 31), DOM4-31 (SEC ID Nº 32), DOM4-32 (SEC ID Nº 33), DOM4-33 (SEC ID Nº 34), DOM4-34 (SEC ID Nº 35), DOM4-36 (SEC ID Nº 36), DOM4-37 (SEC ID Nº 37), DOM4-38 (SEC ID Nº 38), DOM4-39 (SEC ID Nº 39), DOM4-40 (SEC ID Nº 40), DOM4-41 (SEC ID Nº 41),

DOM4-42 (SEC ID Nº 42), DOM4-44 (SEC ID Nº 43), DOM4-45 (SEC ID Nº 44), DOM4-46 (SEC ID Nº 45), DOM4-49 (SEC ID Nº 46), DOM4-50 (SEC ID Nº 47), DOM4-74 (SEC ID Nº 48), DOM4-75 (SEC ID Nº 49), DOM4-76 (SEC ID Nº 50), DOM4-78 (SEC ID Nº 51), DOM4-79 (SEC ID Nº 52), DOM4-80 (SEC ID Nº 53), DOM4-81 (SEC ID Nº 54), DOM4-82 (SEC ID Nº 55), DOM4-83 (SEC ID Nº 56), DOM4-84 (SEC ID Nº 57), DOM4-85 (SEC ID Nº 58), DOM4-86 (SEC ID Nº 59), DOM4-87 (SEC ID Nº 60), DOM4-88 (SEC ID Nº 61), DOM4-89 (SEC ID Nº 62), DOM4-90 (SEC ID Nº 63), DOM4-91 (SEC ID Nº 64), DOM4-92 (SEC ID Nº 65), DOM4-93 (SEC ID Nº 66), DOM4-94 (SEC ID Nº 67), DOM4-95 (SEC ID Nº 68), DOM4-96 (SEC ID Nº 69), DOM4-97 (SEC ID Nº 70), DOM4-98 (SEC ID Nº 71), DOM4-99 (SEC ID Nº 72), DOM4-100 (SEC ID Nº 73), DOM4-101 (SEC ID Nº 74), DOM4-102 (SEC ID Nº 75), DOM4-103 (SEC ID Nº 76), DOM4-104 (SEC ID Nº 77), DOM4-105 (SEC ID Nº 78), DOM4-106 (SEC ID Nº 79), DOM4-107 (SEC ID Nº 80), DOM4-108 (SEC ID Nº 81), DOM4-109 (SEC ID Nº 82), DOM4-110 (SEC ID Nº 83), DOM4-111 (SEC ID Nº 84), DOM4-112 (SEC ID Nº 85), DOM4-113 (SEC ID Nº 86), DOM4-114 (SEC ID Nº 87), DOM4-115 (SEC ID Nº 88), DOM4-116 (SEC ID Nº 89), DOM4-117 (SEC ID Nº 90), DOM4-118 (SEC ID Nº 91), DOM4-119 (SEC ID Nº 92), DOM4-120 (SEC ID Nº 93), DOM4-121 (SEC ID Nº 94), DOM4-122 (SEC ID Nº 95), DOM4-122-1 (SEC ID Nº 96), DOM4-122-2 (SEC ID Nº 97), DOM4-122-3 (SEC ID Nº 98), DOM4-122-4 (SEC ID Nº 99), DOM4-122-5 (SEC ID Nº 100), DOM4-122-6 (SEC ID Nº 101), DOM4-122-7 (SEC ID Nº 102), DOM4-122-8 (SEC ID Nº 103), DOM4-122-9 (SEC ID Nº 104), DOM4-122-10 (SEC ID Nº 105), DOM4-122-11 (SEC ID Nº 106), DOM4-122-12 (SEC ID Nº 107), DOM4-122-13 (SEC ID Nº 108), DOM4-122-14 (SEC ID Nº 109), DOM4-122-15 (SEC ID Nº 110), DOM4-122-16 (SEC ID Nº 111), DOM4-122-17 (SEC ID Nº 112), DOM4-122-18 (SEC ID Nº 113), DOM4-122-19 (SEC ID Nº 114), DOM4-122-20 (SEC ID Nº 115), DOM4-122-21 (SEC ID Nº 116), DOM4-122-22 (SEC ID Nº 117), DOM4-122-25 (SEC ID Nº 118), DOM4-122-26 (SEC ID Nº 119), DOM4-122-27 (SEC ID Nº 120), DOM4-122-28 (SEC ID Nº 121), DOM4-122-29 (SEC ID Nº 122), DOM4-122-30 (SEC ID Nº 123), DOM4-122-31 (SEC ID Nº 124), DOM4-122-32 (SEC ID Nº 125), DOM4-122-33 (SEC ID Nº 126), DOM4-122-34 (SEC ID Nº 127), DOM4-122-35 (SEC ID Nº 128), DOM4-122-36 (SEC ID Nº 129), DOM4-122-37 (SEC ID Nº 130), DOM4-122-38 (SEC ID Nº 131), DOM4-122-39 (SEC ID Nº 132), DOM4-122-40 (SEC ID Nº 133), DOM4-122-41 (SEC ID Nº 134), DOM4-122-42 (SEC ID Nº 135), DOM4-122-43 (SEC ID Nº 136), DOM4-122-44 (SEC ID Nº 137),

DOM4-122-45 (SEC ID Nº 138), DOM4-122-46 (SEC ID Nº 139), DOM4-122-47 (SEC ID Nº 140), DOM4-122-48 (SEC ID Nº 141), DOM4-122-49 (SEC ID Nº 142), DOM4-122-50 (SEC ID Nº 143), DOM4-122-51 (SEC ID Nº 144), DOM4-122-52 (SEC ID Nº 145), DOM4-122-54 (SEC ID Nº 146), DOM4-122-55 (SEC ID Nº 147), DOM4-122-56 (SEC ID Nº 148), DOM4-122-57 (SEC ID Nº 149), DOM4-122-58 (SEC ID Nº 150), DOM4-122-59 (SEC ID Nº 151), DOM4-122-60 (SEC ID Nº 152), DOM4-122-61 (SEC ID Nº 153), DOM4-122-62 (SEC ID Nº 154), DOM4-122-63 (SEC ID Nº 155), DOM4-122-64 (SEC ID Nº 156), DOM4-122-65 (SEC ID Nº 157), DOM4-122-66 (SEC ID Nº 158), DOM4-122-67 (SEC ID Nº 159), DOM4-122-68 (SEC ID Nº 160), DOM4-122-69 (SEC ID Nº 161), DOM4-122-70 (SEC ID Nº 162), DOM4-122-71 (SEC ID Nº 163), DOM4-122-72 (SEC ID Nº 164), DOM4-122-73 (SEC ID Nº 165), DOM4-123 (SEC ID Nº 166), DOM4-124 (SEC ID Nº 167) DOM4-125 (SEC ID Nº 168), DOM4-126 (SEC ID Nº 169), DOM4-127 (SEC ID Nº 170), DOM4-128 (SEC ID Nº 171), DOM4-129 (SEC ID Nº 172), DOM4-129-1 (SEC ID Nº 173), DOM4-129-2 (SEC ID Nº 174), DOM4-129-3 (SEC ID Nº 175), DOM4-129-4 (SEC ID Nº 176), DOM4-129-5 (SEC ID Nº 177), DOM4-129-6 (SEC ID Nº 178), DOM4-129-7 (SEC ID Nº 179), DOM4-129-8 (SEC ID Nº 180), DOM4-129-9 (SEC ID Nº 181), DOM4-129-10 (SEC ID Nº 182), DOM4-129-11 (SEC ID Nº 183), DOM4-129-12 (SEC ID Nº 184), DOM4-129-13 (SEC ID Nº 185), DOM4-129-14 (SEC ID Nº 186), DOM4-129-15 (SEC ID Nº 187), DOM4-129-16 (SEC ID Nº 188), DOM4-129-17 (SEC ID Nº 189), DOM4-129-18 (SEC ID Nº 190), DOM4-129-19 (SEC ID Nº 191), DOM4-129-20 (SEC ID Nº 192), DOM4-129-21 (SEC ID Nº 193), DOM4-129-22 (SEC ID Nº 194), DOM4-129-23 (SEC ID Nº 195), DOM4-129-24 (SEC ID Nº 196), DOM4-129-25 (SEC ID Nº 197), DOM4-129-26 (SEC ID Nº 198), DOM4-129-27 (SEC ID Nº 199), DOM4-129-28 (SEC ID Nº 200), DOM4-129-29 (SEC ID Nº 201), DOM4-129-31 (SEC ID Nº 202), DOM4-129-32 (SEC ID Nº 203), DOM4-129-33 (SEC ID Nº 204), DOM4-129-34 (SEC ID Nº 205), DOM4-129-35 (SEC ID Nº 206), DOM4-129-37 (SEC ID Nº 207), DOM4-129-38 (SEC ID Nº 208), DOM4-129-39 (SEC ID Nº 209), DOM4-129-40 (SEC ID Nº 210), DOM4-129-41 (SEC ID Nº 211), DOM4-129-42 (SEC ID Nº 212), DOM4-129-43 (SEC ID Nº 213), DOM4-129-44 (SEC ID Nº 214), DOM4-130 (SEC ID Nº 215), DOM4-130-1 (SEC ID Nº 216), DOM4-130-2 (SEC ID Nº 217), DOM4-130-3 (SEC ID Nº 218), DOM4-130-4 (SEC ID Nº 219), DOM4-130-5 (SEC ID Nº 220), DOM4-130-6 (SEC ID Nº 221), DOM4-130-7 (SEC ID Nº 222), DOM4-130-8 (SEC ID Nº 223), DOM4-130-9 (SEC ID Nº 224), DOM4-130-10 (SEC ID Nº 225), DOM4-130-11 (SEC ID

Nº 226), DOM4-130-12 (SEC ID Nº 227), DOM4-130-13 (SEC ID Nº 228), DOM4-130-14 (SEC ID Nº 229), DOM4-130-15 (SEC ID Nº 230), DOM4-130-16 (SEC ID Nº 231), DOM4-130-17 (SEC ID Nº 232), DOM4-130-18 (SEC ID Nº 233), DOM4-130-19 (SEC ID Nº 234), DOM4-130-20 (SEC ID Nº 235), DOM4-130-21 (SEC ID Nº 236), DOM4-130-22 (SEC ID Nº 237), DOM4-130-23 (SEC ID Nº 238), DOM4-130-24 (SEC ID Nº 239), DOM4-130-25 (SEC ID Nº 240), DOM4-130-26 (SEC ID Nº 241), DOM4-130-27 (SEC ID Nº 242), DOM4-130-28 (SEC ID Nº 243), DOM4-130-31 (SEC ID Nº 244), DOM4-130-32 (SEC ID Nº 245), DOM4-130-33 (SEC ID Nº 246), DOM4-130-34 (SEC ID Nº 247), DOM4-130-35 (SEC ID Nº 248), DOM4-130-36 (SEC ID Nº 249), DOM4-130-37 (SEC ID Nº 250), DOM4-130-38 (SEC ID Nº 251), DOM4-130-39 (SEC ID Nº 252), DOM4-130-40 (SEC ID Nº 253), DOM4-130-41 (SEC ID Nº 254), DOM4-130-42 (SEC ID Nº 255), DOM4-130-43 (SEC ID Nº 256), DOM4-130-44 (SEC ID Nº 257), DOM4-130-45 (SEC ID Nº 258), DOM4-130-46 (SEC ID Nº 259), DOM4-130-47 (SEC ID Nº 260), DOM4-130-48 (SEC ID Nº 261), DOM4-130-49 (SEC ID Nº 262), DOM4-130-50 (SEC ID Nº 263), DOM4-130-51 (SEC ID Nº 264), DOM4-130-52 (SEC ID Nº 265), DOM4-130-53 (SEC ID Nº 266), DOM4-130-54 (SEC ID Nº 267), DOM4-130-55 (SEC ID Nº 268), DOM4-130-56 (SEC ID Nº 269), DOM4-130-57 (SEC ID Nº 270), DOM4-130-58 (SEC ID Nº 271), DOM4-130-59 (SEC ID Nº 272), DOM4-130-60 (SEC ID Nº 273), DOM4-130-61 (SEC ID Nº 274), DOM4-130-62 (SEC ID Nº 275), DOM4-130-63 (SEC ID Nº 276), DOM4-130-64 (SEC ID Nº 277), DOM4-130-65 (SEC ID Nº 278), DOM4-130-66 (SEC ID Nº 279), DOM4-130-67 (SEC ID Nº 280), DOM4-130-68 (SEC ID Nº 281), DOM4-130-69 (SEC ID Nº 282), DOM4-130-70 (SEC ID Nº 283), DOM4-130-71 (SEC ID Nº 284), DOM4-130-72 (SEC ID Nº 285), DOM4-130-73 (SEC ID Nº 286), DOM4-130-74 (SEC ID Nº 287), DOM4-130-75 (SEC ID Nº 288), DOM4-130-76 (SEC ID Nº 289), DOM4-130-77 (SEC ID Nº 290), DOM4-130-78 (SEC ID Nº 291), DOM4-130-79 (SEC ID Nº 292), DOM4-130-80 (SEC ID Nº 293), DOM4-130-81 (SEC ID Nº 294), DOM4-130-82 (SEC ID Nº 295), DOM4-130-83 (SEC ID Nº 296), DOM4-130-84 (SEC ID Nº 297), DOM4-130-85 (SEC ID Nº 298), DOM4-130-86 (SEC ID Nº 299), DOM4-130-87 (SEC ID Nº 300), DOM4-130-88 (SEC ID Nº 301), DOM4-130-89 (SEC ID Nº 302), DOM4-130-90 (SEC ID Nº 303), DOM4-130-91 (SEC ID Nº 304), DOM4-130-92 (SEC ID Nº 305), DOM4-130-93 (SEC ID Nº 306), DOM4-130-94 (SEC ID Nº 307), DOM4-130-95 (SEC ID Nº 308), DOM4-130-96 (SEC ID Nº 309), DOM4-130-97 (SEC ID Nº 310), DOM4-130-98 (SEC ID Nº 311), DOM4-130-99 (SEC ID Nº 312), DOM4-130-100 (SEC ID Nº 313), DOM4-

130-101 (SEC ID Nº 314), DOM4-130-102 (SEC ID Nº 315), DOM4-130-103 (SEC ID Nº 316), DOM4-130-104 (SEC ID Nº 317), DOM4-130-105 (SEC ID Nº 318), DOM4-130-106 (SEC ID Nº 319), DOM4-130-107 (SEC ID Nº 320), DOM4-130-108 (SEC ID Nº 321), DOM4-130-109 (SEC ID Nº 322), DOM4-130-110 (SEC ID Nº 323), DOM4-130-111 (SEC ID Nº 324), DOM4-130-112 (SEC ID Nº 325), DOM4-130-113 (SEC ID Nº 326), DOM4-130-114 (SEC ID Nº 327), DOM4-130-115 (SEC ID Nº 328), DOM4-130-116 (SEC ID Nº 329), DOM4-130-117 (SEC ID Nº 330), DOM4-130-118 (SEC ID Nº 331), DOM4-130-119 (SEC ID Nº 332), DOM4-130-120 (SEC ID Nº 333), DOM4-130-121 (SEC ID Nº 334), DOM4-130-122 (SEC ID Nº 335), DOM4-130-123 (SEC ID Nº 336), DOM4-130-124 (SEC ID Nº 337), DOM4-130-125 (SEC ID Nº 338), DOM4-130-126 (SEC ID Nº 339), DOM4-130-127 (SEC ID Nº 340), DOM4-130-128 (SEC ID Nº 341), DOM4-130-129 (SEC ID Nº 342), DOM4-130-130 (SEC ID Nº 343), DOM4-130-131 (SEC ID Nº 344), DOM4-130-132 (SEC ID Nº 345), DOM4-130-133 (SEC ID Nº 346), DOM4-131 (SEC ID Nº 347), DOM4-132 (SEC ID Nº 348), y DOM4-133 (SEC ID Nº 349).

La identidad de secuencia de aminoácidos se determina preferiblemente usando un algoritmo de alineación de secuencias adecuado y parámetros de defecto, tal como BLAST P (Karlin y Altschul, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87*(6): 2264-2268 (1990)).

En otras realizaciones, los antagonistas de IL-1R1 comprenden un dAb que tienen una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo compuesto por DOM4-122-23 (SEC ID Nº 1), DOM4-122-24 (SEC ID Nº 2), DOM4-130-30 (SEC ID Nº 3), DOM4-130-46 (SEC ID Nº 4), DOM4-130-51 (SEC ID Nº 5), DOM4-130-53 (SEC ID Nº 6), DOM4-130-54 (SEC ID Nº 7), DOM4-1 (SEC ID Nº 8), DOM4-2 (SEC ID Nº 9), DOM4-3 (SEC ID Nº 10), DOM4-4 (SEC ID Nº 11), DOM4-5 (SEC ID Nº 12), DOM4-6 (SEC ID Nº 13), DOM4-7 (SEC ID Nº 14), DOM4-8 (SEC ID Nº 15), DOM4-9 (SEC ID Nº 16), DOM4-10 (SEC ID Nº 17), DOM4-11 (SEC ID Nº 18), DOM4-12 (SEC ID Nº 19), DOM4-13 (SEC ID Nº 20), DOM4-14 (SEC ID Nº 21), DOM4-15 (SEC ID Nº 22), DOM4-20 (SEC ID Nº 23), DOM4-21 (SEC ID Nº 24), DOM4-22 (SEC ID Nº 25), DOM4-23 (SEC ID Nº 26), DOM4-25 (SEC ID Nº 27), DOM4-26 (SEC ID Nº 28), DOM4-27 (SEC ID Nº 29), DOM4-28 (SEC ID Nº 30), DOM4-29 (SEC ID Nº 31), DOM4-31 (SEC ID Nº 32), DOM4-32 (SEC ID Nº 33), DOM4-33 (SEC ID Nº 34), DOM4-34 (SEC ID Nº 35), DOM4-36 (SEC ID Nº 36), DOM4-37 (SEC ID Nº 37), DOM4-38 (SEC ID Nº 38), DOM4-39 (SEC ID Nº

39), DOM4-40 (SEC ID Nº 40), DOM4-41 (SEC ID Nº 41), DOM4-42 (SEC ID Nº 42), DOM4-44 (SEC ID Nº 43), DOM4-45 (SEC ID Nº 44), DOM4-46 (SEC ID Nº 45), DOM4-49 (SEC ID Nº 46), DOM4-50 (SEC ID Nº 47), DOM4-74 (SEC ID Nº 48), DOM4-75 (SEC ID Nº 49), DOM4-76 (SEC ID Nº 50), DOM4-78 (SEC ID Nº 51), DOM4-79 (SEC ID Nº 52), DOM4-80 (SEC ID Nº 53), DOM4-81 (SEC ID Nº 54), DOM4-82 (SEC ID Nº 55), DOM4-83 (SEC ID Nº 56), DOM4-84 (SEC ID Nº 57), DOM4-85 (SEC ID Nº 58), DOM4-86 (SEC ID Nº 59), DOM4-87 (SEC ID Nº 60), DOM4-88 (SEC ID Nº 61), DOM4-89 (SEC ID Nº 62), DOM4-90 (SEC ID Nº 63), DOM4-91 (SEC ID Nº 64), DOM4-92 (SEC ID Nº 65), DOM4-93 (SEC ID Nº 66), DOM4-94 (SEC ID Nº 67), DOM4-95 (SEC ID Nº 68), DOM4-96 (SEC ID Nº 69), DOM4-97 (SEC ID Nº 70), DOM4-98 (SEC ID Nº 71), DOM4-99 (SEC ID Nº 72), DOM4-100 (SEC ID Nº 73), DOM4-101 (SEC ID Nº 74), DOM4-102 (SEC ID Nº 75), DOM4-103 (SEC ID Nº 76), DOM4-104 (SEC ID Nº 77), DOM4-105 (SEC ID Nº 78), DOM4-106 (SEC ID Nº 79), DOM4-107 (SEC ID Nº 80), DOM4-108 (SEC ID Nº 81), DOM4-109 (SEC ID Nº 82), DOM4-110 (SEC ID Nº 83), DOM4-111 (SEC ID Nº 84), DOM4-112 (SEC ID Nº 85), DOM4-113 (SEC ID Nº 86), DOM4-114 (SEC ID Nº 87), DOM4-115 (SEC ID Nº 88), DOM4-116 (SEC ID Nº 89), DOM4-117 (SEC ID Nº 90), DOM4-118 (SEC ID Nº 91), DOM4-119 (SEC ID Nº 92), DOM4-120 (SEC ID Nº 93), DOM4-121 (SEC ID Nº 94), DOM4-122 (SEC ID Nº 95), DOM4-122-1 (SEC ID Nº 96), DOM4-122-2 (SEC ID Nº 97), DOM4-122-3 (SEC ID Nº 98), DOM4-122-4 (SEC ID Nº 99), DOM4-122-5 (SEC ID Nº 100), DOM4-122-6 (SEC ID Nº 101), DOM4-122-7 (SEC ID Nº 102), DOM4-122-8 (SEC ID Nº 103), DOM4-122-9 (SEC ID Nº 104), DOM4-122-10 (SEC ID Nº 105), DOM4-122-11 (SEC ID Nº 106), DOM4-122-12 (SEC ID Nº 107), DOM4-122-13 (SEC ID Nº 108), DOM4-122-14 (SEC ID Nº 109), DOM4-122-15 (SEC ID Nº 110), DOM4-122-16 (SEC ID Nº 111), DOM4-122-17 (SEC ID Nº 112), DOM4-122-18 (SEC ID Nº 113), DOM4-122-19 (SEC ID Nº 114), DOM4-122-20 (SEC ID Nº 115), DOM4-122-21 (SEC ID Nº 116), DOM4-122-22 (SEC ID Nº 117), DOM4-122-25 (SEC ID Nº 118), DOM4-122-26 (SEC ID Nº 119), DOM4-122-27 (SEC ID Nº 120), DOM4-122-28 (SEC ID Nº 121), DOM4-122-29 (SEC ID Nº 122), DOM4-122-30 (SEC ID Nº 123), DOM4-122-31 (SEC ID Nº 124), DOM4-122-32 (SEC ID Nº 125), DOM4-122-33 (SEC ID Nº 126), DOM4-122-34 (SEC ID Nº 127), DOM4-122-35 (SEC ID Nº 128), DOM4-122-36 (SEC ID Nº 129), DOM4-122-37 (SEC ID Nº 130), DOM4-122-38 (SEC ID Nº 131), DOM4-122-39 (SEC ID Nº 132), DOM4-122-40 (SEC ID Nº 133), DOM4-122-41 (SEC ID Nº 134), DOM4-122-42 (SEC ID Nº 135),

DOM4-122-43 (SEC ID Nº 136), DOM4-122-44 (SEC ID Nº 137), DOM4-122-45 (SEC ID Nº 138), DOM4-122-46 (SEC ID Nº 139), DOM4-122-47 (SEC ID Nº 140), DOM4-122-48 (SEC ID Nº 141), DOM4-122-49 (SEC ID Nº 142), DOM4-122-50 (SEC ID Nº 143), DOM4-122-51 (SEC ID Nº 144), DOM4-122-52 (SEC ID Nº 145), DOM4-122-54 (SEC ID Nº 146), DOM4-122-55 (SEC ID Nº 147), DOM4-122-56 (SEC ID Nº 148), DOM4-122-57 (SEC ID Nº 149), DOM4-122-58 (SEC ID Nº 150), DOM4-122-59 (SEC ID Nº 151), DOM4-122-60 (SEC ID Nº 152), DOM4-122-61 (SEC ID Nº 153), DOM4-122-62 (SEC ID Nº 154), DOM4-122-63 (SEC ID Nº 155), DOM4-122-64 (SEC ID Nº 156), DOM4-122-65 (SEC ID Nº 157), DOM4-122-66 (SEC ID Nº 158), DOM4-122-67 (SEC ID Nº 159), DOM4-122-68 (SEC ID Nº 160), DOM4-122-69 (SEC ID Nº 161), DOM4-122-70 (SEC ID Nº 162), DOM4-122-71 (SEC ID Nº 163), DOM4-122-72 (SEC ID Nº 164), DOM4-122-73 (SEC ID Nº 165), DOM4-123 (SEC ID Nº 166), DOM4-124 (SEC ID Nº 167), DOM4-125 (SEC ID Nº 168), DOM4-126 (SEC ID Nº 169), DOM4-127 (SEC ID Nº 170), DOM4-128 (SEC ID Nº 171), DOM4-129 (SEC ID Nº 172), DOM4-129-1 (SEC ID Nº 173), DOM4-129-2 (SEC ID Nº 174), DOM4-129-3 (SEC ID Nº 175), DOM4-129-4 (SEC ID Nº 176), DOM4-129-5 (SEC ID Nº 177), DOM4-129-6 (SEC ID Nº 178), DOM4-129-7 (SEC ID Nº 179), DOM4-129-8 (SEC ID Nº 180), DOM4-129-9 (SEC ID Nº 181), DOM4-129-10 (SEC ID Nº 182), DOM4-129-11 (SEC ID Nº 183), DOM4-129-12 (SEC ID Nº 184), DOM4-129-13 (SEC ID Nº 185), DOM4-129-14 (SEC ID Nº 186), DOM4-129-15 (SEC ID Nº 187), DOM4-129-16 (SEC ID Nº 188), DOM4-129-17 (SEC ID Nº 189), DOM4-129-18 (SEC ID Nº 190), DOM4-129-19 (SEC ID Nº 191), DOM4-129-20 (SEC ID Nº 192), DOM4-129-21 (SEC ID Nº 193), DOM4-129-22 (SEC ID Nº 194), DOM4-129-23 (SEC ID Nº 195), DOM4-129-24 (SEC ID Nº 196), DOM4-129-25 (SEC ID Nº 197), DOM4-129-26 (SEC ID Nº 198), DOM4-129-27 (SEC ID Nº 199), DOM4-129-28 (SEC ID Nº 200), DOM4-129-29 (SEC ID Nº 201), DOM4-129-31 (SEC ID Nº 202), DOM4-129-32 (SEC ID Nº 203), DOM4-129-33 (SEC ID Nº 204), DOM4-129-34 (SEC ID Nº 205), DOM4-129-35 (SEC ID Nº 206), DOM4-129-37 (SEC ID Nº 207), DOM4-129-38 (SEC ID Nº 208), DOM4-129-39 (SEC ID Nº 209), DOM4-129-40 (SEC ID Nº 210), DOM4-129-41 (SEC ID Nº 211), DOM4-129-42 (SEC ID Nº 212), DOM4-129-43 (SEC ID Nº 213), DOM4-129-44 (SEC ID Nº 214), DOM4-130 (SEC ID Nº 215), DOM4-130-1 (SEC ID Nº 216), DOM4-130-2 (SEC ID Nº 217), DOM4-130-3 (SEC ID Nº 218), DOM4-130-4 (SEC ID Nº 219), DOM4-130-5 (SEC ID Nº 220), DOM4-130-6 (SEC ID Nº 221), DOM4-130-7 (SEC ID Nº 222), DOM4-130-8 (SEC ID Nº 223), DOM4-130-9 (SEC ID Nº

224), DOM4-130-10 (SEC ID Nº 225), DOM4-130-U (SEC ID Nº 226), DOM4-130-12 (SEC ID Nº 227), DOM4-130-13 (SEC ID Nº 228), DOM4-130-14 (SEC ID Nº 229), DOM4-130-15 (SEC ID Nº 230), DOM4-130-16 (SEC ID Nº 231), DOM4-130-17 (SEC ID Nº 232), DOM4-130-18 (SEC ID Nº 233), DOM4-130-19 (SEC ID Nº 234), DOM4-130-20 (SEC ID Nº 235), DOM4-130-21 (SEC ID Nº 236), DOM4-130-22 (SEC ID Nº 237), DOM4-130-23 (SEC ID Nº 238), DOM4-130-24 (SEC ID Nº 239), DOM4-130-25 (SEC ID Nº 240), DOM4-130-26 (SEC ID Nº 241), DOM4-130-27 (SEC ID Nº 242), DOM4-130-28 (SEC ID Nº 243), DOM4-130-31 (SEC ID Nº 244), DOM4-130-32 (SEC ID Nº 245), DOM4-130-33 (SEC ID Nº 246), DOM4-130-34 (SEC ID Nº 247), DOM4-130-35 (SEC ID Nº 248), DOM4-130-36 (SEC ID Nº 249), DOM4-130-37 (SEC ID Nº 250), DOM4-130-38 (SEC ID Nº 251), DOM4-130-39 (SEC ID Nº 252), DOM4-130-40 (SEC ID Nº 253), DOM4-130-41 (SEC ID Nº 254), DOM4-130-42 (SEC ID Nº 255), DOM4-130-43 (SEC ID Nº 256), DOM4-130-44 (SEC ID Nº 257), DOM4-130-45 (SEC ID Nº 258), DOM4-130-46 (SEC ID Nº 259), DOM4-130-47 (SEC ID Nº 260), DOM4-130-48 (SEC ID Nº 261), DOM4-130-49 (SEC ID Nº 262), DOM4-130-50 (SEC ID Nº 263), DOM4-130-51 (SEC ID Nº 264), DOM4-130-52 (SEC ID Nº 265), DOM4-130-53 (SEC ID Nº 266), DOM4-130-54 (SEC ID Nº 267), DOM4-130-55 (SEC ID Nº 268), DOM4-130-56 (SEC ID Nº 269), DOM4-130-57 (SEC ID Nº 270), DOM4-130-58 (SEC ID Nº 271), DOM4-130-59 (SEC ID Nº 272), DOM4-130-60 (SEC ID Nº 273), DOM4-130-61 (SEC ID Nº 274), DOM4-130-62 (SEC ID Nº 275), DOM4-130-63 (SEC ID Nº 276), DOM4-130-64 (SEC ID Nº 277), DOM4-130-65 (SEC ID Nº 278), DOM4-130-66 (SEC ID Nº 279), DOM4-130-67 (SEC ID Nº 280), DOM4-130-68 (SEC ID Nº 281), DOM4-130-69 (SEC ID Nº 282), DOM4-130-70 (SEC ID Nº 283), DOM4-130-71 (SEC ID Nº 284), DOM4-130-72 (SEC ID Nº 285), DOM4-130-73 (SEC ID Nº 286), DOM4-130-74 (SEC ID Nº 287), DOM4-130-75 (SEC ID Nº 288), DOM4-130-76 (SEC ID Nº 289), DOM4-130-77 (SEC ID Nº 290), DOM4-130-78 (SEC ID Nº 291), DOM4-130-79 (SEC ID Nº 292), DOM4-130-80 (SEC ID Nº 293), DOM4-130-81 (SEC ID Nº 294), DOM4-130-82 (SEC ID Nº 295), DOM4-130-83 (SEC ID Nº 296), DOM4-130-84 (SEC ID Nº 297), DOM4-130-85 (SEC ID Nº 298), DOM4-130-86 (SEC ID Nº 299), DOM4-130-87 (SEC ID Nº 300), DOM4-130-88 (SEC ID Nº 301), DOM4-130-89 (SEC ID Nº 302), DOM4-130-90 (SEC ID Nº 303), DOM4-130-91 (SEC ID Nº 304), DOM4-130-92 (SEC ID Nº 305), DOM4-130-93 (SEC ID Nº 306), DOM4-130-94 (SEC ID Nº 307), DOM4-130-95 (SEC ID Nº 308), DOM4-130-96 (SEC ID Nº 309), DOM4-130-97 (SEC ID Nº 310), DOM4-130-98 (SEC ID Nº 311), DOM4-

130-99 (SEC ID Nº 312), DOM4-130-100 (SEC ID Nº 313), DOM4-130-101 (SEC ID Nº 314), DOM4-130-102 (SEC ID Nº 315), DOM4-130-103 (SEC ID Nº 316), DOM4-130-104 (SEC ID Nº 317), DOM4-130-105 (SEC ID Nº 318), DOM4-130-106 (SEC ID Nº 319), DOM4-130-107 (SEC ID Nº 320), DOM4-130-108 (SEC ID Nº 321), DOM4-130-109 (SEC ID Nº 322), DOM4-130-110 (SEC ID Nº 323), DOM4-130-111 (SEC ID Nº 324), DOM4-130-112 (SEC ID Nº 325), DOM4-130-113 (SEC ID Nº 326), DOM4-130-114 (SEC ID Nº 327), DOM4-130-115 (SEC ID Nº 328), DOM4-130-116 (SEC ID Nº 329), DOM4-130-117 (SEC ID Nº 330), DOM4-130-118 (SEC ID Nº 331), DOM4-130-119 (SEC ID Nº 332), DOM4-130-120 (SEC ID Nº 333), DOM4-130-121 (SEC ID Nº 334), DOM4-130-122 (SEC ID Nº 335), DOM4-130-123 (SEC ID Nº 336), DOM4-130-124 (SEC ID Nº 337), DOM4-130-125 (SEC ID Nº 338), DOM4-130-126 (SEC ID Nº 339), DOM4-130-127 (SEC ID Nº 340), DOM4-130-128 (SEC ID Nº 341), DOM4-130-129 (SEC ID Nº 342), DOM4-130-130 (SEC ID Nº 343), DOM4-130-131 (SEC ID Nº 344), DOM4-130-132 (SEC ID Nº 345), DOM4-130-133 (SEC ID Nº 346), DOM4-131 (SEC ID Nº 347), DOM4-132 (SEC ID Nº 348), y DOM4-133 (SEC ID Nº 349).

En otras realizaciones, el antagonista de IL-1R1 comprende un dAb que tiene especificidad de unión por IL-1R1 y comprende las CDR de cualquiera de las secuencias de aminoácidos anteriores.

Anticuerpos y Partes de Anticuerpos que se Unen a un Polipéptido que Potencia la Vida Media en Suero

Como se describe en este documento, en algunas realizaciones, el antagonista de IL-1R1 comprende un resto que se une a un polipéptido que potencia la vida media en suero (por ejemplo, albúmina sérica, receptor Fc neonatal). El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno que tiene especificidad de unión por el polipéptido que potencia la vida media en suero generalmente tiene especificidad de unión por un polipéptido de un animal al que se administrará el antagonista de IL-1R1. Preferiblemente, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno tiene especificidad de unión por albúmina sérica humana o receptor Fc neonatal humano. Sin embargo, se contemplan aplicaciones veterinarias y el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno puede tener especificidad de unión por un polipéptido que potencia la vida media en suero de un animal deseado, por ejemplo albúmina sérica de perro, gato, caballo, vaca, pollo, oveja, cerdo, cabra, ciervo, visón, y similares. En algunas realizaciones, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno tiene especificidad de unión por un polipéptido que potencia la

vida media en suero de más de una especie. Dichos anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno proporcionan la ventaja de permitir que se diseñen y ejecuten estudios preclínicos y clínicos usando el mismo antagonista de IL-1R1, y obvian la necesidad de realizar estudios preclínicos con un antagonista sucedáneo adecuado de IL-1R1.

Los anticuerpos adecuados y fragmentos de unión a antígeno de anticuerpos que se unen a un polipéptido que potencia la vida media en suero pueden tener las características y propiedades descritas con detalle en este documento con respecto a anticuerpos y partes de unión a antígeno de los mismos que se unen a IL-1R1, y pueden prepararse usando cualquier método adecuado. Por ejemplo, pueden prepararse anticuerpos y fragmentos de unión a antígeno de los mismos que se unen a un polipéptido que potencia la vida media en suero (por ejemplo, albúmina sérica, receptor Fc neonatal) por inmunización y/o exploración usando un polipéptido seleccionado que potencia la vida media en suero (por ejemplo, albúmina sérica, receptor Fc neonatal).

En ciertas realizaciones, el antagonista de IL-1R1 no contiene un anticuerpo de ratón, rata y/o conejo que se une a albúmina sérica o fragmento de unión a antígeno de dicho anticuerpo.

El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno puede unirse a albúmina sérica con cualquier afinidad, o velocidad de unión y velocidad de disociación deseada. La afinidad (KD), velocidad de unión (K_{on} o k_a) y velocidad de disociación (K_{off} o k_d) pueden seleccionarse para obtener una vida media en suero deseada para un fármaco particular. Por ejemplo, puede ser deseable obtener una vida media en suero máxima para tratar una inflamación crónica o un trastorno inflamatorio crónico, mientras que puede ser deseable una vida media más corta para aplicaciones de diagnóstico o para tratar inflamación aguda o un trastorno agudo. Generalmente, se prefiere una velocidad de unión rápida y una velocidad de disociación rápida o moderada para la unión a albúmina sérica. Los antagonistas de IL-1R1 que comprenden un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a albúmina sérica con estas características se unirán rápidamente a albúmina sérica después de administrarse, y se disociarán y volverán a unirse a albúmina sérica rápidamente. Estas características reducirán la eliminación rápida del antagonista de IL-1R1 (por ejemplo, a través de los riñones) pero aún proporcionará un suministro eficaz y acceso a la diana del fármaco.

El fragmento de unión a antígeno que se une a albúmina sérica (por ejemplo, dAb) generalmente se une con una KD de aproximadamente 1 nM a aproximadamente 500 μM. En algunas realizaciones, el fragmento de unión a antígeno se une a albúmina sérica con una KD (KD = K_{off} (kd)/K_{on} (ka)) de aproximadamente 10 a aproximadamente 100 nM, o de aproximadamente 100 nM a aproximadamente 500 nM, o de aproximadamente 500 nM a aproximadamente 5 mM, determinada por resonancia de plasmón superficial (por ejemplo, usando un instrumento BIACORE). En realizaciones particulares, el conjugado de fármaco, el conjugado de fármaco no covalente o la fusión de fármaco comprende un fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo (por ejemplo, un dAb) que se une a albúmina sérica (por ejemplo, albúmina sérica humana) con una KD de aproximadamente 50 nM, o aproximadamente 70 nM, o aproximadamente 100 nM, o aproximadamente 150 nM o aproximadamente 200 nM. Las propiedades farmacocinéticas mejoradas (por ejemplo, t1/2β prolongado, AUC aumentada) de conjugados de fármacos, conjugados de fármacos no covalentes y fusiones de fármacos descritos en este documento pueden correlacionarse con la afinidad del fragmento de unión a antígeno que se une a albúmina sérica. Por consiguiente, los conjugados de fármaco, conjugados de fármaco no covalentes y fusiones de fármaco que tienen propiedades farmacocinéticas mejoradas generalmente pueden prepararse usando un fragmento de unión a antígeno que se une a albúmina sérica (por ejemplo, albúmina sérica humana) con elevada afinidad (por ejemplo, KD de aproximadamente 500 nM o menos, aproximadamente 250 nM o menos, aproximadamente 100 nM o menos, aproximadamente 50 nM o menos, aproximadamente 10 nM o menos, o aproximadamente 1 nM o menos, o aproximadamente 100 pM o menos).

Preferiblemente, el fármaco que se conjuga o fusiona al fragmento de unión a antígeno que se une a albúmina sérica, se une a su diana (la diana del fármaco) con una afinidad (KD) que es más fuerte que la afinidad del fragmento de unión a antígeno para albúmina sérica y/o una K_{off} (kd) que es más rápida que la K_{off} del fragmento de unión a antígeno para albúmina sérica, medida por resonancia de plasmón superficial (por ejemplo, usando un instrumento BIACORE). Por ejemplo, el fármaco puede unirse a su diana con una afinidad que es aproximadamente 1 a aproximadamente 100000, o aproximadamente 100 a aproximadamente 100000, o aproximadamente 1000 a aproximadamente 100000, o aproximadamente 10000 a aproximadamente 100000 veces más fuerte que la afinidad del fragmento de

unión a antígeno que se une a SA para SA. Por ejemplo, el fragmento de unión a antígeno del anticuerpo que se une a SA puede unirse con una afinidad de aproximadamente 10 μM, mientras que el fármaco se une a su diana con una afinidad de aproximadamente 100 pM.

En realizaciones particulares, el fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo que se une a albúmina sérica es un dAb que se una a albúmina sérica humana. Por ejemplo, un dAb de V_κ que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo compuesto por DOM7h-2 (SEC ID Nº 732), DOM7h-3 (SEC ID Nº 733), DOM7h-4 (SEC ID Nº 734), DOM7h-6 (SEC ID Nº 735), DOM7h-1 (SEC ID Nº 736), DOM7h-7 (SEC ID Nº 737), DOM7h-8 (SEC ID Nº 746), DOM7r-13 (SEC ID Nº 747), y DOM7r-14 (SEC ID Nº 748), o un dAb de V_H que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo compuesto por DOM7h-22 (DOM7h-22 (SEC ID Nº 739), DOM7h-23 (SEC ID Nº 740), DOM7h-24 (SEC ID Nº 741), DOM7h-25 (SEC ID Nº 742), DOM7h-26 (SEC ID Nº 743), DOM7h-21 (SEC ID Nº 744), y DOM7h-27 (SEC ID Nº 745). En otras realizaciones, el fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo que se une a albúmina sérica es un dAb que se une a albúmina sérica humana y comprende las CDR de cualquiera de las secuencias de aminoácidos anteriores.

En otras realizaciones, el fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo que se une a albúmina sérica es un dAb que se une a albúmina sérica humana y comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente un 80%, o al menos aproximadamente un 85%, o al menos aproximadamente un 90%, o al menos aproximadamente un 95%, o al menos aproximadamente un 96%, o al menos aproximadamente un 97%, o al menos aproximadamente un 98%, o al menos aproximadamente un 99% de identidad de secuencia de aminoácidos con DOM7m-16 (SEC ID Nº 723), DOM7m-12 (SEC ID Nº 724), DOM7m-26 (SEC ID Nº 725), DOM7r-1 (SEC ID Nº 726), DOM7r-3 (SEC ID Nº 727), DOM7r-4 (SEC ID Nº 728), DOM7r-5 (SEC ID Nº 729), DOM7r-7 (SEC ID Nº 730), DOM7r-8 (SEC ID Nº 731), DOM7h-2 (SEC ID Nº 732), DOM7h-3 (SEC ID Nº 733), DOM7h-4 (SEC ID Nº 734), DOM7h-6 (SEC ID Nº 735), DOM7h-1 (SEC ID Nº 736), DOM7h-7 (SEC ID Nº 737), DOM7h-22 (SEC ID Nº 739), DOM7h-23 (SEC ID Nº 740), DOM7h-24 (SEC ID Nº 741), DOM7h-25 (SEC ID Nº 742), DOM7h-26 (SEC ID Nº 743), DOM7h-21 (SEC ID Nº 744), DOM7h-27 (SEC ID Nº 745), DOM7h-8 (SEC ID Nº 746), DOM7r-13 (SEC ID Nº 747), DOM7r-14 (SEC ID Nº 748), DOM7r-15 (SEC ID Nº 749), DOM7r-16 (SEC ID Nº 750), DOM7r-17

(SEC ID Nº 751), DOM7r-18 (SEC ID Nº 752), DOM7r-19 (SEC ID Nº 753), DOM7r-20 (SEC ID Nº 754), DOM7r-21 (SEC ID Nº 755), DOM7r-22 (SEC ID Nº 756), DOM7r-23 (SEC ID Nº 757), DOM7r-24 (SEC ID Nº 758), DOM7r-25 (SEC ID Nº 759), DOM7r-26 (SEC ID Nº 760), DOM7r-27 (SEC ID Nº 761), DOM7r-28 (SEC ID Nº 762), DOM7r-29 (SEC ID Nº 763), DOM7r-30 (SEC ID Nº 764), DOM7r-31 (SEC ID Nº 765), DOM7r-32 (SEC ID Nº 766), DOM7r-33 (SEC ID Nº 767), Secuencia A (SEC ID Nº 768), Secuencia B (SEC ID Nº 769), Secuencia C (SEC ID Nº 770), Secuencia D (SEC ID Nº 771), Secuencia E (SEC ID Nº 772), Secuencia F (SEC ID Nº 773), Secuencia G (SEC ID Nº 774), Secuencia H (SEC ID Nº 775), Secuencia I (SEC ID Nº 776), Secuencia J (SEC ID Nº 777), Secuencia K (SEC ID Nº 778), Secuencia L (SEC ID Nº 779), Secuencia M (SEC ID Nº 780), Secuencia N (SEC ID Nº 781), Secuencia O (SEC ID Nº 782), Secuencia P (SEC ID Nº 783), y Secuencia Q (SEC ID Nº 784).

La identidad de secuencia de aminoácidos se determina preferiblemente usando un algoritmo de alineación de secuencias adecuado y parámetros de defecto, tal como BLAST P (Karlin y Altschul, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87*(6): 2264-2268 (1990)).

Antagonista de Formatos IL-1R1

El antagonista de restos IL-1R1 (por ejemplo, IL-1ra o una variante funcional del mismo, dAb) puede darse forma en una diversidad de estructuras adecuada para su uso en la invención. Por ejemplo, como se describe con detalle en este documento, un antagonista del resto IL-1R1 (por ejemplo, un dAb que se une a IL-1R1 e inhibe una función de IL-1R1) puede darse forma como un conjugado y los antagonistas proteicos, polipeptídicos, y peptídicos de restos IL-1R1 pueden darse forma como una proteína de fusión. Un antagonista proteico, polipeptídico o peptídico de IL-1R1 (por ejemplo, un dAb que se une a IL-1R1 e inhibe una función de IL-1R1) puede darse forma como un anticuerpo o fragmento de anticuerpo mono o multiespecífico, o en una estructura no de anticuerpo mono o multiespecífica. Los formatos adecuados incluyen cualquier estructura polipeptídica adecuada en la que IL-1ra, una variante funcional de IL-1ra, un dominio variable de anticuerpo o una o más de la CDR del mismo pueden incorporarse, para conferir especificidad de unión por IL-1R1 en la estructura. Se conoce una diversidad de formatos de anticuerpo adecuados en la técnica, tales como formatos tipo IgG, anticuerpos quiméricos, anticuerpos humanizados, anticuerpos humanos, anticuerpos de cadena sencilla, anticuerpos biespecíficos,

cadenas pesadas de anticuerpos, cadenas ligeras de anticuerpos, homodímeros y heterodímeros de cadenas pesadas y/o cadenas ligeras de anticuerpos, fragmentos de unión a antígeno de cualquiera de los anteriores (por ejemplo, un fragmento Fv (por ejemplo, Fv de cadena sencilla (scFv), un Fv con puente disulfuro) un fragmento Fab, un fragmento Fab', un fragmento $F(ab')_2$), un dominio variable sencillo (por ejemplo, V_H, V_L, V_{HH}), un dAb, y versiones modificadas de cualquiera de los anteriores (por ejemplo, modificados por la unión covalente de polialquilenglicol (por ejemplo, polietilenglicol, polipropilenglicol, polibutilenglicol) u otro polímero adecuado). Véase, el documento PCT/GB03/002804, presentado el 30 de junio de 2003, que designa los Estados Unidos, (documento WO 2004/081026) con respecto a dominios variables sencillos y dAb PEGilados, métodos adecuados para preparar los mismos, vida media *in vivo* aumentada de los dominios variables sencillos y monómeros y multímeros dAb PEGilados, PEG adecuados, tamaños hidrodinámicos preferidos de PEG, y tamaños hidrodinámicos preferidos de dominios variables sencillos y monómeros y multímeros dAb PEGilados. El contenido completo del documento PCT/GB03/002804 (documento WO 2004/081026), incluyendo las partes mencionadas anteriormente, se incorporan en este documento como referencia.

El antagonista de IL-1R1 puede darse forma como un dímero, trímero o polímero de un monómero dAb deseado que se une a IL-1R1, por ejemplo, usando un enlazador adecuado tal como $(Gly_4Ser)_n$, donde n = de 1 a 8, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8. Si se desea, puede unirse un antagonista proteico, polipeptídico o peptídico del resto IL-1R1 (incluyendo monómeros, dímeros y trímeros dAb, IL-1ra y variantes funcionales del mismo) a una región Fc de anticuerpo. Por ejemplo, puede unirse un antagonista proteico, polipeptídico o peptídico a una IgG humana (región Fc) que comprende uno o ambos dominios C_H2 y C_H3, y opcionalmente una región bisagra, y que contiene opcionalmente mutaciones que reducen la capacidad de la región Fc de fijar el complemento y/o unirse receptores Fc. Dichas mutaciones son bien conocidas en la técnica y se describen, por ejemplo, en el documento GB 2.209.757 B (Winter *et al.*), el documento WO 89/07142 (Morrison *et al.*) y documento WO 94/29351 (Morgan *et al.*), cuyos contenidos completos de estos documentos con respecto a las mutaciones de aminoácidos en las regiones Fc que reducen la unión al receptor Fc y/o la capacidad de fijar el complemento se incorporan en este documento como referencia.

También pueden combinarse antagonistas proteicos, polipeptídicos o peptídicos de restos IL-1R1 (por ejemplo, monómeros dAb, IL-1ra o variantes funcionales del mismo) y/o darse forma en complejos multivalentes que no son anticuerpos que comprenden dos o más copias del mismo antagonista del resto IL-1R1 o dos o más antagonistas diferentes de restos IL-1R1, y que se unen a células que expresan IL-1R1 con avidez superior. Por ejemplo, pueden usarse receptores bacterianos naturales tales como SpA como estructuras para el injerto de CDR para generar formatos que no son anticuerpos que se unen específicamente a uno o más epítopos de IL-1R1. Se describen detalles de este procedimiento en el documento US 5.831.012. Otras estructuras adecuadas incluyen las basadas en fibronectina y affibody. Se describen detalles de procedimientos adecuados en el documento WO 98/58965. Otras estructuras adecuadas incluyen lipocalina y CTLA4, como se describe en van den Beuken *et al.*, J. *Mol. Biol.* 310: 591-601 (2001), y estructuras tales como las descritas en el documento WO 00/69907 (Medical Research Council), que se basan por ejemplo en la estructura de anillo de GroEL bacteriano u otros polipéptidos de chaperona. Pueden combinarse estructuras proteicas; por ejemplo, pueden injertarse CDR en una estructura CTLA4 y usarse junto con los dominios V_H o V_L de inmunoglobulina para formar un antagonista de IL-1R1 adecuado para su uso en la invención. Asimismo, pueden combinarse estructuras de fibronectina, lipocalina y otras estructuras.

Se conoce en la técnica una diversidad de métodos adecuados para preparar cualquier formato deseado. Por ejemplo, pueden prepararse cadenas y formatos de anticuerpos (por ejemplo, formatos tipo IgG, anticuerpos quiméricos, anticuerpos humanizados, anticuerpos humanos, anticuerpos de cadena sencilla, anticuerpos biespecíficos, cadenas pesadas de anticuerpos, cadenas ligeras de anticuerpos, homodímeros y heterodímeros de cadenas pesadas y/o cadenas ligeras de anticuerpos) por expresión de construcciones de expresión adecuadas y/o cultivo de células adecuadas (por ejemplo, hibridomas, heterohibridomas, células hospedadoras recombinantes que contienen construcciones recombinantes que codifican el formato). Además, pueden prepararse formatos tales como fragmentos de unión a antígeno de anticuerpos o cadenas de anticuerpos (por ejemplo, un fragmento Fv (por ejemplo, Fv de cadena sencilla (scFv), un Fv con puente disulfuro), un fragmento Fab, un fragmento Fab', un fragmento $F(ab')_2$), por expresión de construcciones de expresión adecuadas o

por digestión enzimática de anticuerpos, por ejemplo usando papaína o pepsina.

Puede darse forma a un antagonista proteico, polipeptídico o peptídico del resto IL-1R1 como un "ligando de especificidad doble" o un "ligando de especificidad múltiple", como se describe en el documento WO 03/002609, cuyos contenidos completos se incorporan en este documento como referencia. El ligando de especificidad doble comprende dominios variables sencillos de inmunoglobulina que tienen diferentes especificidades de unión. Dichos ligandos de especificidad doble pueden comprender combinaciones de dominios de cadena pesada y ligera. Por ejemplo, el ligando de especificidad doble puede comprender un dominio V_H y un dominio V_L, que pueden unirse juntos en forma de un scFv (por ejemplo, usando un enlazador adecuado tal como Gly_4Ser), o darse forma en un anticuerpo biespecífico o fragmento de unión a antígeno del mismo (por ejemplo, fragmento $F(ab')_2$). Los ligandos de especificidad doble no comprenden pares V_H/V_L complementarios que forman un sitio de unión a antígeno de anticuerpo de dos cadenas convencional que se une a un antígeno o epítopo de forma cooperativa. En su lugar, los ligandos de formato doble comprenden un par V_H/V_L de complementariedad, donde los dominios V tienen diferentes especificidades de unión. Un ligando de especificidad doble puede comprender uno o más dominios C_H o C_L si se desea. También puede incluirse si se desea un dominio de región bisagra. Dichas combinaciones de dominios pueden, por ejemplo, imitar anticuerpos naturales, tales como IgG o IgM, o fragmentos de los mismos, tales como moléculas Fv, scFv, Fab o $F(ab')_2$. Se prevén otras estructuras, tales como un brazo único de una molécula IgG que comprende dominios V_H, V_L, C_H1 y C_L. Preferiblemente, el ligando de especificidad doble comprende solamente dos dominios variables aunque pueden incorporarse varios de dichos ligandos juntos en la misma proteína, por ejemplo, pueden incorporarse dos de dichos ligandos en una IgG o una inmunoglobulina multimérica, tal como IgM. Como alternativa, puede combinarse una pluralidad de ligandos de especificidad doble para formar un multímero. Por ejemplo, pueden combinarse dos ligandos de especificidad doble diferentes para crear una molécula tetra-específica. Un especialista en la técnica apreciará que las regiones variables ligera y pesada del ligando de especificidad doble pueden estar en la misma cadena polipeptídica, o como alternativa, en diferentes cadenas polipeptídicas. En el caso de que las regiones variables estén en diferentes cadenas polipeptídicas, entonces pueden unirse por un enlazador, generalmente un enlazador flexible (tal

como una cadena polipeptídica), un grupo enlazador químico, o cualquier otro método conocido en la técnica.

Un ligando multiespecífico tiene más de una especificidad de unión a epítopo. Generalmente, el ligando de especificidad múltiple comprende dos o más dominios de unión a epítopo, tal como dAb o un dominio proteico que no es un anticuerpo que comprende un sitio de unión para un epítopo, por ejemplo, un affibody, un dominio SpA, un dominio del receptor de clase A de LDL, un dominio EGF, una proteína avimer. Los ligandos de especificidad múltiple pueden darse forma adicionalmente como se describe en este documento.

En algunas realizaciones, el antagonista de IL-1R1 es un formato de tipo IgG. Dichos formatos tienen la estructura de cuatro cadenas convencional de una molécula IgG (2 cadenas pesadas y dos cadenas ligeras), en la que una o más de las regiones variables (V_H y/o V_L) se han reemplazado con un dAb o dominio variable sencillo que tiene especificidad de unión por IL-1R1. Preferiblemente, cada una de las regiones variables (2 regiones V_H y 2 regiones V_L) se reemplaza con un dAb o dominio variable sencillo. El o los dAb o el o los dominios variables sencillos que se incluyen en un formato de tipo IgG pueden tener la misma especificidad o diferentes especificidades. En algunas realizaciones, el formato de tipo IgG es tetravalente y puede tener una, dos, tres o cuatro especificidades. Por ejemplo, el formato tipo IgG puede ser monoespecífico y comprender 4 dAb que tienen la misma especificidad (por ejemplo, para el mismo epítopo en IL-1R1); biespecífico y comprender 3 dAb que tienen la misma especificidad y otro dAb que tiene una especificidad diferente; biespecífico y comprender 2 dAb que tienen la misma especificidad y dos dAb que tienen una especificidad común pero diferente; triespecífico y comprender un primer y segundo dAb que tienen la misma especificidad, un tercer dAb que tiene una diferente especificidad y un cuarto dAb con una especificidad diferente del primer, segundo y tercer dAb; o tetraespecífico y comprender cuatro dAb que tienen cada uno una especificidad diferente. Pueden prepararse fragmentos de unión a antígeno de formatos tipo IgG (por ejemplo, Fab, $F(ab')_2$, Fab', Fv, scFv). Preferiblemente, los formatos tipo IgG o fragmentos de unión a antígeno de los mismos no se entrecruzan con IL-1R1.

Formatos de Vida Media Prolongada

Puede darse forma a un antagonista de IL-1R1 o un antagonista del resto IL-1R1 (por ejemplo, monómero, dímero o multímero dAb, formato de especificidad doble, formato de especificidad múltiple) para prolongar su vida

media en suero *in vivo*. La vida media *in vivo* aumentada es útil en aplicaciones *in vivo* de polipéptidos, tales como inmunoglobulinas, especialmente anticuerpos y mucho más especialmente fragmentos de anticuerpo de pequeño tamaño tales como dAb. Dichos fragmentos (Fv, Fv con puente disulfuro, Fab, scFv, dAb) se eliminan rápidamente del cuerpo, que puede limitar gravemente las aplicaciones clínicas.

Puede darse forma a un antagonista de IL-1R1 o antagonista del resto IL-1R1 para que tenga un mayor tamaño hidrodinámico, por ejemplo, por unión de un grupo polialquilenglicol (por ejemplo, grupo polietilenglicol (PEG)), albúmina sérica, transferrina, receptor de transferrina o al menos la parte de unión a transferrina del mismo, una región Fc de anticuerpo, o por conjugación con un dominio de anticuerpo. En algunas realizaciones, el antagonista de IL-1R1 (por ejemplo, ligando, monómero dAb) está PEGilado. Preferiblemente, el antagonista de IL-1R1 PEGilado (por ejemplo, ligando, monómero dAb) se une a IL-1R1 con sustancialmente la misma afinidad que el mismo antagonista que no está PEGilado. Por ejemplo, el antagonista de IL-1R1 puede ser un monómero dAb PEGilado que se une a IL-1R1, donde el monómero dAb PEGilado se une a IL-1R1 con una afinidad que difiere de la afinidad de dAb en una forma no PEGilada en no más de un factor de aproximadamente 1000, preferiblemente no más de un factor de aproximadamente 100, más preferiblemente no más de un factor de aproximadamente 10, o con afinidad sustancialmente invariable con relación a la forma no PEGilada.

Ejemplos de albúmina, fragmentos de albúmina o variantes de albúmina adecuados para su uso en un antagonista de IL-1R1 se describen en el documento WO 2005/077042A2, que se incorpora en este documento como referencia en su totalidad. En particular, puede usarse la siguiente albúmina, fragmentos de albúmina o variantes de albúmina en la presente invención:

- SEC ID Nº 1 (como se describe en el documento WO 2005/077042A2, estando esta secuencia explícitamente incorporada en la presente descripción como referencia);
- Fragmento o variante de albúmina que comprende o consta de 1-387 aminoácidos de la SEC ID Nº 1 en el documento WO 2005/077042A2;
- Albúmina, o fragmento o variante de la misma, que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo compuesto por: (a) aminoácidos 54 a 61 de la SEC ID Nº 1 en el documento WO 2005/077042A2; (b)

aminoácidos 76 a 89 de la SEC ID Nº 1 en el documento WO 2005/077042A2; (c) aminoácidos 92 a 100 de la SEC ID Nº 1 en el documento WO 2005/077042A2; (d) aminoácidos 170 a 176 de la SEC ID Nº 1 en el documento WO 2005/077042A2; (e) aminoácidos 247 a 252 de la SEC ID Nº 1 en el documento WO 2005/077042A2; (f) aminoácidos 266 a 277 de la SEC ID Nº 1 en el documento WO 2005/077042A2; (g) aminoácidos 280 a 288 de la SEC ID Nº 1 en el documento WO 2005/077042A2; (h) aminoácidos 362 a 368 de la SEC ID Nº 1 en el documento WO 2005/077042A2; (i) aminoácidos 439 a 447 de la SEC ID Nº 1 en el documento WO 2005/077042A2; (j) aminoácidos 462 a 475 de la SEC ID Nº 1 en el documento WO 2005/077042A2; (k) aminoácidos 478 a 486 de la SEC ID Nº 1 en el documento WO 2005/077042A2; y (l) aminoácidos 560 a 566 de la SEC ID Nº 1 en el documento WO 2005/077042A2.

Se describen ejemplos adicionales de albúmina, fragmentos y análogos de la misma adecuados para su uso en un antagonista de IL-1R1 de acuerdo con la invención en el documento WO 03/076567A2, que se incorpora en este documento como referencia en su totalidad. En particular, puede usarse la siguiente albúmina, fragmentos o variantes en la presente invención:

- Albúmina sérica humana como se describe en el documento WO 03/076567A2, por ejemplo, en la figura 3 (estando esta información de secuencia explícitamente incorporada en la presente descripción como referencia);
- Albúmina sérica humana (HA) compuesta por una única cadena polipeptídica no glicosilada de 585 aminoácidos con un peso molecular de la fórmula de 66.500 (Véase, Meloun, *et al., FEBS Letters 58*: 136 (1975); Behrens, *et al., Fed. Proc. 34*: 591 (1975); Lawn, *et al., Nucleic Acids Research 9*: 6102-6114 (1981); Minghetti, *et al.*, *J. Biol. Chem. 261*: 6747 (1986));
- Una variante polimórfica o análogo o fragmento de albúmina como se describe en Weitkamp, *et al., Ann. Hum. Genet. 37*: 219 (1973);
- Un fragmento o variante de albúmina como se describe en el documento EP 322094, por ejemplo, HA(1-373), HA(1-388), HA (1-389), HA(1-369), y HA (1-419) y fragmentos entre 1-369 y 1-419;
- Un fragmento o variante de albúmina como se describe en el documento EP 399666, por ejemplo, HA(1-177) y HA(1-200) y fragmentos entre HA(1-X), donde X es cualquier número de 178 a 199.

Cuando se usa un (uno o más) resto que prolonga la vida media (por ejemplo, albúmina, transferrina y fragmentos y análogos de los mismos) en el

antagonista de IL-1R1, puede conjugarse usando cualquier método adecuado, tal como, por fusión directa a un antagonista de un resto IL-1R1, por ejemplo usando una única construcción de nucleótidos que codifica una proteína de fusión, donde la proteína de fusión está codificada por una única cadena polipeptídica con el resto que prolonga la vida media localizado en el extremo N o C al antagonista del resto IL-1R1. Como alternativa, puede conseguirse la conjugación usando un enlazador peptídico entre los restos, por ejemplo, un enlazador peptídico como se describe en el documento WO 03/076567A1 o el documento WO 2004/003019 (estando estas descripciones de enlazadores incorporadas como referencia en la presente descripción para proporcionar ejemplos para su uso en la presente invención).

Puede darse forma a pequeños antagonistas de IL-1R1 o antagonistas de restos IL-1R1, tales como un monómero dAb, como un fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo más grande o como un anticuerpo (por ejemplo, en forma de Fab, Fab', $F(ab)_2$, $F(ab')_2$, IgG, scFv). El tamaño hidrodinámico de un antagonista de IL-1R1 (por ejemplo, monómero dAb) y su vida media en suero también puede aumentarse conjugando o uniendo el antagonista de IL-1R1 a un dominio de unión (por ejemplo, anticuerpo o fragmento de anticuerpo) que se une a un antígeno o epítopo que aumenta la vida media *in vivo*, como se describe en este documento. Por ejemplo, el antagonista de IL-1R1 (por ejemplo, monómero dAb) puede conjugarse o unirse a un anticuerpo o fragmento de anticuerpo anti-albúmina sérica o anti-receptor Fc neonatal, por ejemplo, un dAb, Fab, Fab' o scFv anti-SA o anti-receptor Fc neonatal, o a un affibody anti-SA o affibody anti-receptor Fc neonatal.

Típicamente, un polipéptido que potencia la vida media en suero *in vivo* es un polipéptido que existe de forma natural *in vivo* y que resiste la degradación o retirada por mecanismos endógenos que retiran el material indeseado del organismo (por ejemplo, ser humano). Por ejemplo, puede seleccionarse un polipéptido que potencia la vida media en suero *in vivo* de proteínas de la matriz extracelular, proteínas encontradas en la sangre, proteínas encontradas en la barrera hemato-encefálica o en tejido neural, proteínas localizadas en el riñón, hígado, pulmón, corazón, piel o hueso, proteínas de estrés, proteínas específicas de enfermedad, o proteínas implicadas en el transporte Fc.

Los polipéptidos adecuados que potencian la vida media en suero *in vivo* incluyen, por ejemplo, proteínas de fusión de ligando específico para el receptor

de transferrina-agente neurofarmacéutico (véase la Patente de Estados Unidos Nº 5.977.307, cuyos contenidos se incorporan en este documento como referencia), el receptor de células endoteliales capilares del cerebro, transferrina, receptor de transferrina (por ejemplo, receptor de transferrina soluble), insulina, receptor del factor de crecimiento 1 tipo insulina (IGF 1), el receptor del factor de crecimiento 2 tipo insulina (IGF 2), receptor de insulina, factor X de coagulación sanguínea, α1-antitripsina y HNF 1α. Los polipéptidos adecuados que potencian la vida media en suero también incluyen alfa-1 glicoproteína (orosomucoide; AAG), alfa-1 antiquimotripsina (ACT), alfa-1 microglobulina (proteína HC; AIM), antitrombina III (AT III), apolipoproteína A-1 (Apo A-1), apolipoproteína B (Apo B), ceruloplasmina (Cp), componente C3 del complemento (C3), componente C4 del complemento (C4), inhibidor de la esterasa C1 (C1 INH), proteína reactiva C (CRP), ferritina (FER), hemopexina (HPX), lipoproteína(a) (Lp(a)), proteína de unión a manosa (MBP), mioglobina (Myo), prealbúmina (transtiretina; PAL), proteína de unión a retinol (RBP), y factor reumatoide (RF).

Las proteínas adecuadas de la matriz extracelular incluyen, por ejemplo, colágenos, lamininas, integrinas y fibronectina. Los colágenos son las proteínas principales de la matriz extracelular. Actualmente se conocen aproximadamente 15 tipos de moléculas de colágeno, encontrados en diferentes partes del cuerpo, por ejemplo, colágeno tipo I (que representa el 90% del colágeno corporal) encontrado en hueso, piel, tendón, ligamentos, córnea, órganos internos o colágeno tipo II encontrado en cartílago, discos vertebrales, notocorda, y humor vítreo del ojo.

Las proteínas adecuadas de la sangre incluyen, por ejemplo, proteínas plasmáticas (por ejemplo, fibrina, α-2 macroglobulina, albúmina sérica, fibrinógeno (por ejemplo, fibrinógeno A, fibrinógeno B), proteína amiloide A sérica, haptoglobina, profilina, ubiquitina, uteroglobulina y β-2 microglobulina), enzimas e inhibidores enzimáticos (por ejemplo, plasminógeno, lisozima, cistatina C, alfa-1-antitripsina e inhibidor de tripsina pancreático), proteínas del sistema inmune, tales como proteínas inmunoglobulina (por ejemplo, IgA, IgD, IgE, IgG, IgM, cadenas ligeras de inmunoglobulina (kappa/lambda)), proteínas de transporte (por ejemplo, proteína de unión a retinol, α-1 microglobulina), defensinas (por ejemplo, beta-defensina 1, defensina 1 de neutrófilos, defensina 2 de neutrófilos y defensina 3 de neutrófilos) y similares.

Las proteínas adecuadas encontradas en la barrera hemato-encefálica o en

tejido neural incluyen, por ejemplo, receptor de melanocortina, mielina, transportador de ascorbato y similares.

Polipéptidos adecuados que potencian la vida media en suero *in vivo* también incluyen proteínas localizadas en el riñón (por ejemplo, policistina, colágeno tipo IV, transportador de aniones orgánicos K1, antígeno de Heymann), proteínas localizadas en el hígado (por ejemplo, alcohol deshidrogenasa, G250), proteínas localizadas en el pulmón (por ejemplo, componente de secreción, que se une a IgA), proteínas localizadas en el corazón (por ejemplo, HSP 27, que está asociada con cardiomiopatía dilatada), proteínas localizadas en la piel (por ejemplo, queratina), proteínas específicas de hueso tales como proteínas morfogénicas (BMP), que son un subconjunto de la superfamilia del factor de crecimiento β transformante de proteínas que demuestran actividad osteogénica (por ejemplo, BMP-2, BMP-4, BMP-5, BMP-6, BMP-7, BMP-8), proteínas específicas de tumor (por ejemplo, antígeno de trofoblastos, receptor de herceptina, receptor de estrógenos, catepsinas (por ejemplo, catepsina B, que puede encontrarse en el hígado y el bazo)).

Las proteínas específicas de enfermedad adecuadas incluyen, por ejemplo, antígenos expresados solamente en células T activadas, incluyendo LAG-3 (gen de activación de linfocitos), ligando de osteoprotegerina (OPGL; véase *Nature* 402, 304-309 (1999)), OX40 (un miembro de la familia del receptor de TNF, expresado en células T activadas y regulado positivamente de forma específica en células que producen virus de la leucemia tipo 1 (HTLV-1) de células T humanas; véase *Immunol.* 165 (1): 263-70 (2000)). Las proteínas específicas de enfermedad adecuadas también incluyen, por ejemplo, metaloproteasas (asociadas con artritis/cánceres) incluyendo CG6512 de Drosophila, paraplegina humana, FtsH humana, AFG3L2 humana, ftsH murina; y factores de crecimiento angiogénico, incluyendo el factor de crecimiento de fibroblastos ácido (FGF-1), el factor de crecimiento de fibroblastos básico (FGF-2), factor de crecimiento endotelial vascular/factor de permeabilidad vascular (VEGF/VPF), factor de crecimiento α transformante (TGF α), factor de necrosis tumoral-alfa (TNF-α), angiogenina, interleuquina-3 (IL-3), interleuquina-8 (IL-8), factor de crecimiento endotelial derivado de plaquetas (PD-ECGF), factor de crecimiento placentario (P1GF), factor de crecimiento BB derivado de plaquetas del mismo tipo (PDGF), y fractalquina.

Los polipéptidos adecuados que potencian la vida media en suero *in vivo*

también incluyen proteínas de estrés tales como proteínas de choque térmico (HSP). Las HSP se encuentran normalmente de forma intracelular. Cuando se encuentran de forma extracelular, es un indicador de que una célula ha muerto y vertido sus contenidos. Esta muerte celular no programada (necrosis) sucede cuando como resultado de un traumatismo, enfermedad o lesión, las HSP extracelulares desencadenan una respuesta del sistema inmune. La unión a HSP extracelular puede provocar la localización de las composiciones de la invención en un sitio enfermo.

Las proteínas adecuadas implicadas en el transporte Fc incluyen, por ejemplo, receptor Brambell (también conocido como FcRB). El receptor Fc tiene dos funciones, que son las dos potencialmente útiles para el suministro. Las funciones son (1) transporte de IgG de madres a hijos a través de la placenta, (2) protección de IgG de la degradación prolongando de este modo su vida media en suero. Se cree que el receptor recicla IgG de los endosomas. (Véase, Holliger *et al, Nat Biotechnol* 15 (7): 632-6 (1997).)

Los métodos para el análisis farmacocinético y la determinación de la vida media serán conocidos para los especialistas en la técnica. Pueden encontrarse detalles en *Kenneth, A et al:* Chemical Stability of Pharmaceuticals: A Handbook for Pharmacists y en *Peters et al,* Pharmacokinetic analysis: A Practical Approach (1996). Se hace también referencia a "Pharmacokinetics", M Gibaldi & D Perron, publicado por Marcel Dekker, 2ª Rev. ex edition (1982), que describe parámetros farmacocinéticos tales como vida media t alfa y t beta y el área bajo la curva (AUC).

A continuación se describen adicionalmente ejemplos particulares de formatos de vida media prolongada.

Antagonista de Proteínas de Fusión de IL-1R1

Un antagonista de proteínas de fusión IL-1R1 adecuado para su uso en la invención son proteínas de fusión que comprenden una cadena polipeptídica continua, comprendiendo dicha cadena un fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo que se une a un polipéptido que prolonga la vida media en suero (por ejemplo, albúmina sérica) como un primer resto, unido a un segundo resto (antagonista del resto IL-1R1) que es un antagonista polipeptídico de IL-1R1. El primer y segundo restos pueden unirse directamente entre sí a través de un enlace peptídico, o unirse a través de un aminoácido adecuado, o enlazador peptídico o polipeptídico. Restos adicionales (por ejemplo, tercero, cuarto) y/o

secuencias enlazadoras pueden estar presentes según sea apropiado. El primer resto puede estar en localización N-terminal, localización C-terminal o interna con relación al segundo resto (es decir, el antagonista polipeptídico de IL-1R1). Los restos pueden existir en la cadena polipeptídica continua en cualquier orden deseado. En ciertas realizaciones, cada resto puede estar presente en más de una copia. Por ejemplo, el antagonista de la fusión IL-1R1 puede comprender dos o más primeros restos comprendiendo cada uno un fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo que se une a un polipéptido que potencia la vida media en suero (por ejemplo, un V_H que se une a albúmina sérica humana y un V_L que se une a albúmina sérica humana o dos o más V_H o V_L que se unen a albúmina sérica humana).

En ciertas realizaciones, la proteína de fusión es una cadena polipeptídica continua que tiene la fórmula (amino-terminal a carboxi-terminal):

a-(P)n2-b-(X)n1-c-(Q)n3-d o a-(Q)n3-b-(X)n1-c-(P)n2-d

donde X es un antagonista polipeptídico del resto IL-1R1;

P y Q son cada uno independientemente un resto de unión a polipéptido que contiene un sitio de unión que tiene especificidad de unión por un polipéptido que potencia la vida media en suero *in vivo*;

a, b, c y d están cada uno independientemente ausentes o es de uno a aproximadamente 100 aminoácidos;

n1, n2 y n3 representan la cantidad de restos X, P o Q presentes, respectivamente;

n1 es uno a aproximadamente 10;

n2 es cero a aproximadamente 10; y

n3 es cero a aproximadamente 10,

con la condición de que tanto n2 como n3 no sean cero.

En algunas realizaciones, cuando n1 y n2 son ambos uno y n3 es cero, X no comprende una cadena de anticuerpo o un fragmento de una cadena de anticuerpo.

En algunas realizaciones, n2 es uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis, y n3 es cero. En otras realizaciones, n3 es uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis, y n2 es cero. En otras realizaciones, n1, n2 y n3 son uno cada uno.

En ciertas realizaciones, X no comprende una cadena de anticuerpo o un fragmento de una cadena de anticuerpo.

En realizaciones preferidas, P y Q son cada uno independientemente un

resto de unión a polipéptido que tiene especificidad de unión por albúmina sérica.

En algunas realizaciones, el antagonista de la proteína de fusión de IL-1R1 es una cadena polipeptídica continua que tiene la fórmula:

$$a\text{-}(X)_{n1}\text{-}b\text{-}(Y)_{n2}\text{-}c\text{-}(Z)_{n3}\text{-}d \quad o \quad a\text{-}(Z)_{n3}\text{-}b\text{-}(Y)_{n2}\text{-}c\text{-}(X)_{n1}\text{-}d;$$

donde X es un polipéptido que tiene especificidad de unión por IL-1R1;

Y es un fragmento de unión a antígeno de cadena sencilla de un anticuerpo que tiene especificidad de unión por albúmina sérica;

Z es un fármaco polipeptídico que tiene especificidad de unión por una segunda diana;

a, b, c y d están cada uno independientemente ausentes o son de uno a aproximadamente 100 restos aminoacídicos;

n1 es uno a aproximadamente 10;

n2 es uno a aproximadamente 10; y

n3 es cero a aproximadamente 10.

En algunas realizaciones, cuando n1 y n2 son ambos uno y n3 es cero, X no comprende una cadena de anticuerpo o un fragmento de una cadena de anticuerpo.

En una realización, ni X ni Z comprenden una cadena de anticuerpo o un fragmento de una cadena de anticuerpo. En una realización, n1 es uno, n3 es uno y n2 es dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho o nueve. Preferiblemente, Y es un dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina (V_H, V_{HH}) que tiene especificidad de unión por albúmina sérica, o un dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina (V_L) que tiene especificidad de unión por albúmina sérica. Más preferiblemente, Y es un dAb (por ejemplo, un V_H, V_λ) que se una a albúmina sérica humana. En una realización particular, X y Z son IL-1ra humano o una variante funcional de IL-1ra humano.

En ciertas realizaciones, Y comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo compuesto por DOM7h-2 (SEC ID Nº 732), DOM7h-3 (SEC ID Nº 733), DOM7h-4 (SEC ID Nº 734), DOM7h-6 (SEC ID Nº 735), DOM7h-1 (SEC ID Nº 736), DOM7h-7 (SEC ID Nº 737), DOM7h-8 (SEC ID Nº 746), DOM7r-13 (SEC ID Nº 747), y DOM7r-14 (SEC ID Nº 748). En otras realizaciones, Y comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo compuesto por DOM7h-22 (SEC ID Nº 739), DOM7h-23 (SEC ID Nº 740), DOM7h-24 (SEC ID Nº 741), DOM7h-25 (SEC ID Nº 742), DOM7h-26 (SEC ID Nº 743), DOM7h-21 (SEC ID Nº 744), y DOM7h-27 (SEC ID Nº 745).

En ciertas realizaciones, X y Z son independientemente un dominio de unión que tiene un sitio de unión con especificidad de unión por IL-1R1. En algunas realizaciones X y/o Z comprenden independientemente una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo compuesto por DOM4-122-23 (SEC ID Nº 1), DOM4-122-24 (SEC ID Nº 2), DOM4-130-30 (SEC ID Nº 3), DOM4-130-46 (SEC ID Nº 4), DOM4-130-51 (SEC ID Nº 5), DOM4-130-53 (SEC ID Nº 6), DOM4-130-54 (SEC ID Nº 7), DOM4-1 (SEC ID Nº 8), DOM4-2 (SEC ID Nº 9), DOM4-3 (SEC ID Nº 10), DOM4-4 (SEC ID Nº 11), DOM4-5 (SEC ID Nº 12), DOM4-6 (SEC ID Nº 13), DOM4-7 (SEC ID Nº 14), DOM4-8 (SEC ID Nº 15), DOM4-9 (SEC ID Nº 16), DOM4-10 (SEC ID Nº 17), DOM4-11 (SEC ID Nº 18), DOM4-12 (SEC ID Nº 19), DOM4-13 (SEC ID Nº 20), DOM4-14 (SEC ID Nº 21), DOM4-15 (SEC ID Nº 22), DOM4-20 (SEC ID Nº 23), DOM4-21 (SEC ID Nº 24), DOM4-22 (SEC ID Nº 25), DOM4-23 (SEC ID Nº 26), DOM4-25 (SEC ID Nº 27), DOM4-26 (SEC ID Nº 28), DOM4-27 (SEC ID Nº 29), DOM4-28 (SEC ID Nº 30), DOM4-29 (SEC ID Nº 31), DOM4-31 (SEC ID Nº 32), DOM4-32 (SEC ID Nº 33), DOM4-33 (SEC ID Nº 34), DOM4-34 (SEC ID Nº 35), DOM4-36 (SEC ID Nº 36), DOM4-37 (SEC ID Nº 37), DOM4-38 (SEC ID Nº 38), DOM4-39 (SEC ID Nº 39), DOM4-40 (SEC ID Nº 40), DOM4-41 (SEC ID Nº 41), DOM4-42 (SEC ID Nº 42), DOM4-44 (SEC ID Nº 43), DOM4-45 (SEC ID Nº 44), DOM4-46 (SEC ID Nº 45), DOM4-49 (SEC ID Nº 46), DOM4-50 (SEC ID Nº 47), DOM4-74 (SEC ID Nº 48), DOM4-75 (SEC ID Nº 49), DOM4-76 (SEC ID Nº 50), DOM4-78 (SEC ID Nº 51), DOM4-79 (SEC ID Nº 52), DOM4-80 (SEC ID Nº 53), DOM4-81 (SEC ID Nº 54), DOM4-82 (SEC ID Nº 55), DOM4-83 (SEC ID Nº 56), DOM4-84 (SEC ID Nº 57), DOM4-85 (SEC ID Nº 58), DOM4-86 (SEC ID Nº 59), DOM4-87 (SEC ID Nº 60), DOM4-88 (SEC ID Nº 61), DOM4-89 (SEC ID Nº 62), DOM4-90 (SEC ID Nº 63), DOM4-91 (SEC ID Nº 64), DOM4-92 (SEC ID Nº 65), DOM4-93 (SEC ID Nº 66), DOM4-94 (SEC ID Nº 67), DOM4-95 (SEC ID Nº 68), DOM4-96 (SEC ID Nº 69), DOM4-97 (SEC ID Nº 70), DOM4-98 (SEC ID Nº 71), DOM4-99 (SEC ID Nº 72), DOM4-100 (SEC ID Nº 73), DOM4-101 (SEC ID Nº 74), DOM4-102 (SEC ID Nº 75), DOM4-103 (SEC ID Nº 76), DOM4-104 (SEC ID Nº 77), DOM4-105 (SEC ID Nº 78), DOM4-106 (SEC ID Nº 79), DOM4-107 (SEC ID Nº 80), DOM4-108 (SEC ID Nº 81), DOM4-109 (SEC ID Nº 82), DOM4-110 (SEC ID Nº 83), DOM4-111 (SEC ID Nº 84), DOM4-112 (SEC ID Nº 85), DOM4-113 (SEC ID Nº 86), DOM4-114 (SEC ID Nº 87), DOM4-115 (SEC ID Nº 88), DOM4-116 (SEC ID Nº 89), DOM4-117 (SEC ID Nº 90), DOM4-118 (SEC ID Nº 91), DOM4-119 (SEC ID Nº 92), DOM4-120 (SEC ID

Nº 93), DOM4-121 (SEC ID Nº 94), DOM4-122 (SEC ID Nº 95), DOM4-122-1 (SEC ID Nº 96), DOM4-122-2 (SEC ID Nº 97), DOM4-122-3 (SEC ID Nº 98), DOM4-122-4 (SEC ID Nº 99), DOM4-122-5 (SEC ID Nº 100), DOM4-122-6 (SEC ID Nº 101), DOM4-122-7 (SEC ID Nº 102), DOM4-122-8 (SEC ID Nº 103), DOM4-122-9 (SEC ID Nº 104), DOM4-122-10 (SEC ID Nº 105), DOM4-122-11 (SEC ID Nº 106), DOM4-122-12 (SEC ID Nº 107), DOM4-122-13 (SEC ID Nº 108), DOM4-122-14 (SEC ID Nº 109), DOM4-122-15 (SEC ID Nº 110), DOM4-122-16 (SEC ID Nº 111), DOM4-122-17 (SEC ID Nº 112), DOM4-122-18 (SEC ID Nº 113), DOM4-122-19 (SEC ID Nº 114), DOM4-122-20 (SEC ID Nº 115), DOM4-122-21 (SEC ID Nº 116), DOM4-122-22 (SEC ID Nº 117), DOM4-122-25 (SEC ID Nº 118), DOM4-122-26 (SEC ID Nº 119), DOM4-122-27 (SEC ID Nº 120), DOM4-122-28 (SEC ID Nº 121), DOM4-122-29 (SEC ID Nº 122), DOM4-122-30 (SEC ID Nº 123), DOM4-122-31 (SEC ID Nº 124), DOM4-122-32 (SEC ID Nº 125), DOM4-122-33 (SEC ID Nº 126), DOM4-122-34 (SEC ID Nº 127), DOM4-122-35 (SEC ID Nº 128), DOM4-122-36 (SEC ID Nº 129), DOM4-122-37 (SEC ID Nº 130), DOM4-122-38 (SEC ID Nº 131), DOM4-122-39 (SEC ID Nº 132), DOM4-122-40 (SEC ID Nº 133), DOM4-122-41 (SEC ID Nº 134), DOM4-122-42 (SEC ID Nº 135), DOM4-122-43 (SEC ID Nº 136), DOM4-122-44 (SEC ID Nº 137), DOM4-122-45 (SEC ID Nº 138), DOM4-122-46 (SEC ID Nº 139), DOM4-122-47 (SEC ID Nº 140), DOM4-122-48 (SEC ID Nº 141), DOM4-122-49 (SEC ID Nº 142), DOM4-122-50 (SEC ID Nº 143), DOM4-122-51 (SEC ID Nº 144), DOM4-122-52 (SEC ID Nº 145), DOM4-122-54 (SEC ID Nº 146), DOM4-122-55 (SEC ID Nº 147), DOM4-122-56 (SEC ID Nº 148), DOM4-122-57 (SEC ID Nº 149), DOM4-122-58 (SEC ID Nº 150), DOM4-122-59 (SEC ID Nº 151), DOM4-122-60 (SEC ID Nº 152), DOM4-122-61 (SEC ID Nº 153), DOM4-122-62 (SEC ID Nº 154), DOM4-122-63 (SEC ID Nº 155), DOM4-122-64 (SEC ID Nº 156), DOM4-122-65 (SEC ID Nº 157), DOM4-122-66 (SEC ID Nº 158), DOM4-122-67 (SEC ID Nº 159), DOM4-122-68 (SEC ID Nº 160), DOM4-122-69 (SEC ID Nº 161), DOM4-122-70 (SEC ID Nº 162), DOM4-122-71 (SEC ID Nº 163), DOM4-122-72 (SEC ID Nº 164), DOM4-122-73 (SEC ID Nº 165), DOM4-123 (SEC ID Nº 166), DOM4-124 (SEC ID Nº 167), DOM4-125 (SEC ID Nº 168), DOM4-126 (SEC ID Nº 169), DOM4-127 (SEC ID Nº 170), DOM4-128 (SEC ID Nº 171), DOM4-129 (SEC ID Nº 172), DOM4-129-1 (SEC ID Nº 173), DOM4-129-2 (SEC ID Nº 174), DOM4-129-3 (SEC ID Nº 175), DOM4-129-4 (SEC ID Nº 176), DOM4-129-5 (SEC ID Nº 177), DOM4-129-6 (SEC ID Nº 178), DOM4-129-7 (SEC ID Nº 179), DOM4-129-8 (SEC ID Nº 180), DOM4-129-9 (SEC ID Nº 181), DOM4-129-10 (SEC ID Nº

182), DOM4-129-11 (SEC ID Nº 183), DOM4-129-12 (SEC ID Nº 184), DOM4-129-13 (SEC ID Nº 185), DOM4-129-14 (SEC ID Nº 186), DOM4-129-15 (SEC ID Nº 187), DOM4-129-16 (SEC ID Nº 188), DOM4-129-17 (SEC ID Nº 189), DOM4-129-18 (SEC ID Nº 190), DOM4-129-19 (SEC ID Nº 191), DOM4-129-20 (SEC ID Nº 192), DOM4-129-21 (SEC ID Nº 193), DOM4-129-22 (SEC ID Nº 194), DOM4-129-23 (SEC ID Nº 195), DOM4-129-24 (SEC ID Nº 196), DOM4-129-25 (SEC ID Nº 197), DOM4-129-26 (SEC ID Nº 198), DOM4-129-27 (SEC ID Nº 199), DOM4-129-28 (SEC ID Nº 200), DOM4-129-29 (SEC ID Nº 201), DOM4-129-31 (SEC ID Nº 202), DOM4-129-32 (SEC ID Nº 203), DOM4-129-33 (SEC ID Nº 204), DOM4-129-34 (SEC ID Nº 205), DOM4-129-35 (SEC ID Nº 206), DOM4-129-37 (SEC ID Nº 207), DOM4-129-38 (SEC ID Nº 208), DOM4-129-39 (SEC ID Nº 209), DOM4-129-40 (SEC ID Nº 210), DOM4-129-41 (SEC ID Nº 211), DOM4-129-42 (SEC ID Nº 212), DOM4-129-43 (SEC ID Nº 213), DOM4-129-44 (SEC ID Nº 214), DOM4-130 (SEC ID Nº 215), DOM4-130-1 (SEC ID Nº 216), DOM4-130-2 (SEC ID Nº 217), DOM4-130-3 (SEC ID Nº 218), DOM4-130-4 (SEC ID Nº 219), DOM4-130-5 (SEC ID Nº 220), DOM4-130-6 (SEC ID Nº 221), DOM4-130-7 (SEC ID Nº 222), DOM4-130-8 (SEC ID Nº 223), DOM4-130-9 (SEC ID Nº 224), DOM4-130-10 (SEC ID Nº 225), DOM4-130-11 (SEC ID Nº 226), DOM4-130-12 (SEC ID Nº 227), DOM4-130-13 (SEC ID Nº 228), DOM4-130-14 (SEC ID Nº 229), DOM4-130-15 (SEC ID Nº 230), DOM4-130-16 (SEC ID Nº 231), DOM4-130-17 (SEC ID Nº 232), DOM4-130-18 (SEC ID Nº 233), DOM4-130-19 (SEC ID Nº 234), DOM4-130-20 (SEC ID Nº 235), DOM4-130-21 (SEC ID Nº 236), DOM4-130-22 (SEC ID Nº 237), DOM4-130-23 (SEC ID Nº 238), DOM4-130-24 (SEC ID Nº 239), DOM4-130-25 (SEC ID Nº 240), DOM4-130-26 (SEC ID Nº 241), DOM4-130-27 (SEC ID Nº 242), DOM4-130-28 (SEC ID Nº 243), DOM4-130-31 (SEC ID Nº 244), DOM4-130-32 (SEC ID Nº 245), DOM4-130-33 (SEC ID Nº 246), DOM4-130-34 (SEC ID Nº 247), DOM4-130-35 (SEC ID Nº 248), DOM4-130-36 (SEC ID Nº 249), DOM4-130-37 (SEC ID Nº 250), DOM4-130-38 (SEC ID Nº 251), DOM4-130-39 (SEC ID Nº 252), DOM4-130-40 (SEC ID Nº 253), DOM4-130-41 (SEC ID Nº 254), DOM4-130-42 (SEC ID Nº 255), DOM4-130-43 (SEC ID Nº 256), DOM4-130-44 (SEC ID Nº 257), DOM4-130-45 (SEC ID Nº 258), DOM4-130-46 (SEC ID Nº 259), DOM4-130-47 (SEC ID Nº 260), DOM4-130-48 (SEC ID Nº 261), DOM4-130-49 (SEC ID Nº 262), DOM4-130-50 (SEC ID Nº 263), DOM4-130-51 (SEC ID Nº 264), DOM4-130-52 (SEC ID Nº 265), DOM4-130-53 (SEC ID Nº 266), DOM4-130-54 (SEC ID Nº 267), DOM4-130-55 (SEC ID Nº 268), DOM4-130-56 (SEC ID Nº 269), DOM4-130-57

(SEC ID Nº 270), DOM4-130-58 (SEC ID Nº 271), DOM4-130-59 (SEC ID Nº 272), DOM4-130-60 (SEC ID Nº 273), DOM4-130-61 (SEC ID Nº 274), DOM4-130-62 (SEC ID Nº 275), DOM4-130-63 (SEC ID Nº 276), DOM4-130-64 (SEC ID Nº 277), DOM4-130-65 (SEC ID Nº 278), DOM4-130-66 (SEC ID Nº 279), DOM4-130-67 (SEC ID Nº 280), DOM4-130-68 (SEC ID Nº 281), DOM4-130-69 (SEC ID Nº 282), DOM4-130-70 (SEC ID Nº 283), DOM4-130-71 (SEC ID Nº 284), DOM4-130-72 (SEC ID Nº 285), DOM4-130-73 (SEC ID Nº 286), DOM4-130-74 (SEC ID Nº 287), DOM4-130-75 (SEC ID Nº 288), DOM4-130-76 (SEC ID Nº 289), DOM4-130-77 (SEC ID Nº 290), DOM4-130-78 (SEC ID Nº 291), DOM4-130-79 (SEC ID Nº 292), DOM4-130-80 (SEC ID Nº 293), DOM4-130-81 (SEC ID Nº 294), DOM4-130-82 (SEC ID Nº 295), DOM4-130-83 (SEC ID Nº 296), DOM4-130-84 (SEC ID Nº 297), DOM4-130-85 (SEC ID Nº 298), DOM4-130-86 (SEC ID Nº 299), DOM4-130-87 (SEC ID Nº 300), DOM4-130-88 (SEC ID Nº 301), DOM4-130-89 (SEC ID Nº 302), DOM4-130-90 (SEC ID Nº 303), DOM4-130-91 (SEC ID Nº 304), DOM4-130-92 (SEC ID Nº 305), DOM4-130-93 (SEC ID Nº 306), DOM4-130-94 (SEC ID Nº 307), DOM4-130-95 (SEC ID Nº 308), DOM4-130-96 (SEC ID Nº 309), DOM4-130-97 (SEC ID Nº 310), DOM4-130-98 (SEC ID Nº 311), DOM4-130-99 (SEC ID Nº 312), DOM4-130-100 (SEC ID Nº 313), DOM4-130-101 (SEC ID Nº 314), DOM4-130-102 (SEC ID Nº 315), DOM4-130-103 (SEC ID Nº 316), DOM4-130-104 (SEC ID Nº 317), DOM4-130-105 (SEC ID Nº 318), DOM4-130-106 (SEC ID Nº 319), DOM4-130-107 (SEC ID Nº 320), DOM4-130-108 (SEC ID Nº 321), DOM4-130-109 (SEC ID Nº 322), DOM4-130-110 (SEC ID Nº 323), DOM4-130-111 (SEC ID Nº 324), DOM4-130-112 (SEC ID Nº 325), DOM4-130-113 (SEC ID Nº 326), DOM4-130-114 (SEC ID Nº 327), DOM4-130-115 (SEC ID Nº 328), DOM4-130-116 (SEC ID Nº 329), DOM4-130-117 (SEC ID Nº 330), DOM4-130-118 (SEC ID Nº 331), DOM4-130-119 (SEC ID Nº 332), DOM4-130-120 (SEC ID Nº 333), DOM4-130-121 (SEC ID Nº 334), DOM4-130-122 (SEC ID Nº 335), DOM4-130-123 (SEC ID Nº 336), DOM4-130-124 (SEC ID Nº 337), DOM4-130-125 (SEC ID Nº 338), DOM4-130-126 (SEC ID Nº 339), DOM4-130-127 (SEC ID Nº 340), DOM4-130-128 (SEC ID Nº 341), DOM4-130-129 (SEC ID Nº 342), DOM4-130-130 (SEC ID Nº 343), DOM4-130-131 (SEC ID Nº 344), DOM4-130-132 (SEC ID Nº 345), DOM4-130-133 (SEC ID Nº 346), DOM4-131 (SEC ID Nº 347), DOM4-132 (SEC ID Nº 348), y DOM4-133 (SEC ID Nº 349).

En otras realizaciones, la fusión de fármaco comprende restos X' e Y', donde X' es un antagonista polipeptídico de IL-1R1, con la condición de que X' no

comprenda una cadena de anticuerpo o un fragmento de una cadena de anticuerpo; e Y' es un fragmento de unión a antígeno de cadena sencilla de un anticuerpo que tiene especificidad de unión por albúmina sérica. Preferiblemente, Y' es un dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina (V_H, V_{HH}) que tiene especificidad de unión por albúmina sérica, o un dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina (V_L) que tiene especificidad de unión por albúmina sérica. Más preferiblemente, Y' es un dAb (por ejemplo, un V_H, V_κ o V_λ) que se une a albúmina sérica humana. X' puede localizarse en el extremo amino a Y', o Y' puede localizarse en el extremo amino a X'. En algunas realizaciones, X' e Y' están separadas por un aminoácido, o por un enlazador peptídico o polipeptídico que comprende de dos a aproximadamente 100 aminoácidos. En una realización particular, X' es IL-1ra humano o una variante funcional de IL-1ra humano.

En otras realizaciones, X' es un dominio de unión que tiene un sitio de unión con especificidad de unión por IL-1R1. En realizaciones particulares, el antagonista de la fusión IL-1R1 comprende un dAb que se une a albúmina sérica e IL-1ra humano (por ejemplo, SEC ID Nº 786). Preferiblemente, el dAb se une a albúmina sérica humana y comprende regiones flanqueantes humanas. En algunas realizaciones, X' comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo compuesto por DOM4-122-23 (SEC ID Nº 1), DOM4-122-24 (SEC ID Nº 2), DOM4-130-30 (SEC ID Nº 3), DOM4-130-46 (SEC ID Nº 4), DOM4-130-51 (SEC ID Nº 5), DOM4-130-53 (SEC ID Nº 6), DOM4-130-54 (SEC ID Nº 7), DOM4-1 (SEC ID Nº 8), DOM4-2 (SEC ID Nº 9), DOM4-3 (SEC ID Nº 10), DOM4-4 (SEC ID Nº 11), DOM4-5 (SEC ID Nº 12), DOM4-6 (SEC ID Nº 13), DOM4-7 (SEC ID Nº 14), DOM4-8 (SEC ID Nº 15), DOM4-9 (SEC ID Nº 16), DOM4-10 (SEC ID Nº 17), DOM4-11 (SEC ID Nº 18), DOM4-12 (SEC ID Nº 19), DOM4-13 (SEC ID Nº 20), DOM4-14 (SEC ID Nº 21), DOM4-15 (SEC ID Nº 22), DOM4-20 (SEC ID Nº 23), DOM4-21 (SEC ID Nº 24), DOM4-22 (SEC ID Nº 25), DOM4-23 (SEC ID Nº 26), DOM4-25 (SEC ID Nº 27), DOM4-26 (SEC ID Nº 28), DOM4-27 (SEC ID Nº 29), DOM4-28 (SEC ID Nº 30), DOM4-29 (SEC ID Nº 31), DOM4-31 (SEC ID Nº 32), DOM4-32 (SEC ID Nº 33), DOM4-33 (SEC ID Nº 34), DOM4-34 (SEC ID Nº 35), DOM4-36 (SEC ID Nº 36), DOM4-37 (SEC ID Nº 37), DOM4-38 (SEC ID Nº 38), DOM4-39 (SEC ID Nº 39), DOM4-40 (SEC ID Nº 40), DOM4-41 (SEC ID Nº 41), DOM4-42 (SEC ID Nº 42), DOM4-44 (SEC ID Nº 43), DOM4-45 (SEC ID Nº 44), DOM4-46 (SEC ID Nº 45), DOM4-49 (SEC ID Nº 46), DOM4-50 (SEC ID Nº 47), DOM4-74 (SEC ID Nº 48), DOM4-75 (SEC ID Nº 49), DOM4-76

(SEC ID Nº 50), DOM4-78 (SEC ID Nº 51), DOM4-79 (SEC ID Nº 52), DOM4-80 (SEC ID Nº 53), DOM4-81 (SEC ID Nº 54), DOM4-82 (SEC ID Nº 55), DOM4-83 (SEC ID Nº 56), DOM4-84 (SEC ID Nº 57), DOM4-85 (SEC ID Nº 58), DOM4-86 (SEC ID Nº 59), DOM4-87 (SEC ID Nº 60), DOM4-88 (SEC ID Nº 61), DOM4-89 (SEC ID Nº 62), DOM4-90 (SEC ID Nº 63), DOM4-91 (SEC ID Nº 64), DOM4-92 (SEC ID Nº 65), DOM4-93 (SEC ID Nº 66), DOM4-94 (SEC ID Nº 67), DOM4-95 (SEC ID Nº 68), DOM4-96 (SEC ID Nº 69), DOM4-97 (SEC ID Nº 70), DOM4-98 (SEC ID Nº 71), DOM4-99 (SEC ID Nº 72), DOM4-100 (SEC ID Nº 73), DOM4-101 (SEC ID Nº 74), DOM4-102 (SEC ID Nº 75), DOM4-103 (SEC ID Nº 76), DOM4-104 (SEC ID Nº 77), DOM4-105 (SEC ID Nº 78), DOM4-106 (SEC ID Nº 79), DOM4-107 (SEC ID Nº 80), DOM4-108 (SEC ID Nº 81), DOM4-109 (SEC ID Nº 82), DOM4-110 (SEC ID Nº 83), DOM4-111 (SEC ID Nº 84), DOM4-112 (SEC ID Nº 85), DOM4-113 (SEC ID Nº 86), DOM4-114 (SEC ID Nº 87), DOM4-115 (SEC ID Nº 88), DOM4-116 (SEC ID Nº 89), DOM4-117 (SEC ID Nº 90), DOM4-118 (SEC ID Nº 91), DOM4-119 (SEC ID Nº 92), DOM4-120 (SEC ID Nº 93), DOM4-121 (SEC ID Nº 94), DOM4-122 (SEC ID Nº 95), DOM4-122-1 (SEC ID Nº 96), DOM4-122-2 (SEC ID Nº 97), DOM4-122-3 (SEC ID Nº 98), DOM4-122-4 (SEC ID Nº 99), DOM4-122-5 (SEC ID Nº 100), DOM4-122-6 (SEC ID Nº 101), DOM4-122-7 (SEC ID Nº 102), DOM4-122-8 (SEC ID Nº 103), DOM4-122-9 (SEC ID Nº 104), DOM4-122-10 (SEC ID Nº 105), DOM4-122-11 (SEC ID Nº 106), DOM4-122-12 (SEC ID Nº 107), DOM4-122-13 (SEC ID Nº 108), DOM4-122-14 (SEC ID Nº 109), DOM4-122-15 (SEC ID Nº 110), DOM4-122-16 (SEC ID Nº 111), DOM4-122-17 (SEC ID Nº 112), DOM4-122-18 (SEC ID Nº 113), DOM4-122-19 (SEC ID Nº 114), DOM4-122-20 (SEC ID Nº 115), DOM4-122-21 (SEC ID Nº 116), DOM4-122-22 (SEC ID Nº 117), DOM4-122-25 (SEC ID Nº 118), DOM4-122-26 (SEC ID Nº 119), DOM4-122-27 (SEC ID Nº 120), DOM4-122-28 (SEC ID Nº 121), DOM4-122-29 (SEC ID Nº 122), DOM4-122-30 (SEC ID Nº 123), DOM4-122-31 (SEC ID Nº 124), DOM4-122-32 (SEC ID Nº 125), DOM4-122-33 (SEC ID Nº 126), DOM4-122-34 (SEC ID Nº 127), DOM4-122-35 (SEC ID Nº 128), DOM4-122-36 (SEC ID Nº 129), DOM4-122-37 (SEC ID Nº 130), DOM4-122-38 (SEC ID Nº 131), DOM4-122-39 (SEC ID Nº 132), DOM4-122-40 (SEC ID Nº 133), DOM4-122-41 (SEC ID Nº 134), DOM4-122-42 (SEC ID Nº 135), DOM4-122-43 (SEC ID Nº 136), DOM4-122-44 (SEC ID Nº 137), DOM4-122-45 (SEC ID Nº 138), DOM4-122-46 (SEC ID Nº 139), DOM4-122-47 (SEC ID Nº 140), DOM4-122-48 (SEC ID Nº 141), DOM4-122-49 (SEC ID Nº 142), DOM4-122-50 (SEC ID Nº 143), DOM4-122-51 (SEC ID Nº 144),

DOM4-122-52 (SEC ID Nº 145), DOM4-122-54 (SEC ID Nº 146), DOM4-122-55 (SEC ID Nº 147), DOM4-122-56 (SEC ID Nº 148), DOM4-122-57 (SEC ID Nº 149), DOM4-122-58 (SEC ID Nº 150), DOM4-122-59 (SEC ID Nº 151), DOM4-122-60 (SEC ID Nº 152), DOM4-122-61 (SEC ID Nº 153), DOM4-122-62 (SEC ID Nº 154), DOM4-122-63 (SEC ID Nº 155), DOM4-122-64 (SEC ID Nº 156), DOM4-122-65 (SEC ID Nº 157), DOM4-122-66 (SEC ID Nº 158), DOM4-122-67 (SEC ID Nº 159), DOM4-122-68 (SEC ID Nº 160), DOM4-122-69 (SEC ID Nº 161), DOM4-122-70 (SEC ID Nº 162), DOM4-122-71 (SEC ID Nº 163), DOM4-122-72 (SEC ID Nº 164), DOM4-122-73 (SEC ID Nº 165), DOM4-123 (SEC ID Nº 166), DOM4-124 (SEC ID Nº 167), DOM4-125 (SEC ID Nº 168), DOM4-126 (SEC ID Nº 169), DOM4-127 (SEC ID Nº 170), DOM4-128 (SEC ID Nº 171), DOM4-129 (SEC ID Nº 172), DOM4-129-1 (SEC ID Nº 173), DOM4-129-2 (SEC ID Nº 174), DOM4-129-3 (SEC ID Nº 175), DOM4-129-4 (SEC ID Nº 176), DOM4-129-5 (SEC ID Nº 177), DOM4-129-6 (SEC ID Nº 178), DOM4-129-7 (SEC ID Nº 179), DOM4-129-8 (SEC ID Nº 180), DOM4-129-9 (SEC ID Nº 181), DOM4-129-10 (SEC ID Nº 182), DOM4-129-11 (SEC ID Nº 183), DOM4-129-12 (SEC ID Nº 184), DOM4-129-13 (SEC ID Nº 185), DOM4-129-14 (SEC ID Nº 186), DOM4-129-15 (SEC ID Nº 187), DOM4-129-16 (SEC ID Nº 188), DOM4-129-17 (SEC ID Nº 189), DOM4-129-18 (SEC ID Nº 190), DOM4-129-19 (SEC ID Nº 191), DOM4-129-20 (SEC ID Nº 192), DOM4-129-21 (SEC ID Nº 193), DOM4-129-22 (SEC ID Nº 194), DOM4-129-23 (SEC ID Nº 195), DOM4-129-24 (SEC ID Nº 196), DOM4-129-25 (SEC ID Nº 197), DOM4-129-26 (SEC ID Nº 198), DOM4-129-27 (SEC ID Nº 199), DOM4-129-28 (SEC ID Nº 200), DOM4-129-29 (SEC ID Nº 201), DOM4-129-31 (SEC ID Nº 202), DOM4-129-32 (SEC ID Nº 203), DOM4-129-33 (SEC ID Nº 204), DOM4-129-34 (SEC ID Nº 205), DOM4-129-35 (SEC ID Nº 206), DOM4-129-37 (SEC ID Nº 207), DOM4-129-38 (SEC ID Nº 208), DOM4-129-39 (SEC ID Nº 209), DOM4-129-40 (SEC ID Nº 210), DOM4-129-41 (SEC ID Nº 211), DOM4-129-42 (SEC ID Nº 212), DOM4-129-43 (SEC ID Nº 213), DOM4-129-44 (SEC ID Nº 214), DOM4-130 (SEC ID Nº 215), DOM4-130-1 (SEC ID Nº 216), DOM4-130-2 (SEC ID Nº 217), DOM4-130-3 (SEC ID Nº 218), DOM4-130-4 (SEC ID Nº 219), DOM4-130-5 (SEC ID Nº 220), DOM4-130-6 (SEC ID Nº 221), DOM4-130-7 (SEC ID Nº 222), DOM4-130-8 (SEC ID Nº 223), DOM4-130-9 (SEC ID Nº 224), DOM4-130-10 (SEC ID Nº 225), DOM4-130-11 (SEC ID Nº 226), DOM4-130-12 (SEC ID Nº 227), DOM4-130-13 (SEC ID Nº 228), DOM4-130-14 (SEC ID Nº 229), DOM4-130-15 (SEC ID Nº 230), DOM4-130-16 (SEC ID Nº 231), DOM4-130-17 (SEC ID Nº 232), DOM4-130-18

(SEC ID Nº 233), DOM4-130-19 (SEC ID Nº 234), DOM4-130-20 (SEC ID Nº 235), DOM4-130-21 (SEC ID Nº 236), DOM4-130-22 (SEC ID Nº 237), DOM4-130-23 (SEC ID Nº 238), DOM4-130-24 (SEC ID Nº 239), DOM4-130-25 (SEC ID Nº 240), DOM4-130-26 (SEC ID Nº 241), DOM4-130-27 (SEC ID Nº 242), DOM4-130-28 (SEC ID Nº 243), DOM4-130-31 (SEC ID Nº 244), DOM4-130-32 (SEC ID Nº 245), DOM4-130-33 (SEC ID Nº 246), DOM4-130-34 (SEC ID Nº 247), DOM4-130-35 (SEC ID Nº 248), DOM4-130-36 (SEC ID Nº 249), DOM4-130-37 (SEC ID Nº 250), DOM4-130-38 (SEC ID Nº 251), DOM4-130-39 (SEC ID Nº 252), DOM4-130-40 (SEC ID Nº 253), DOM4-130-41 (SEC ID Nº 254), DOM4-130-42 (SEC ID Nº 255), DOM4-130-43 (SEC ID Nº 256), DOM4-130-44 (SEC ID Nº 257), DOM4-130-45 (SEC ID Nº 258), DOM4-130-46 (SEC ID Nº 259), DOM4-130-47 (SEC ID Nº 260), DOM4-130-48 (SEC ID Nº 261), DOM4-130-49 (SEC ID Nº 262), DOM4-130-50 (SEC ID Nº 263), DOM4-130-51 (SEC ID Nº 264), DOM4-130-52 (SEC ID Nº 265), DOM4-130-53 (SEC ID Nº 266), DOM4-130-54 (SEC ID Nº 267), DOM4-130-55 (SEC ID Nº 268), DOM4-130-56 (SEC ID Nº 269), DOM4-130-57 (SEC ID Nº 270), DOM4-130-58 (SEC ID Nº 271), DOM4-130-59 (SEC ID Nº 272), DOM4-130-60 (SEC ID Nº 273), DOM4-130-61 (SEC ID Nº 274), DOM4-130-62 (SEC ID Nº 275), DOM4-130-63 (SEC ID Nº 276), DOM4-130-64 (SEC ID Nº 277), DOM4-130-65 (SEC ID Nº 278), DOM4-130-66 (SEC ID Nº 279), DOM4-130-67 (SEC ID Nº 280), DOM4-130-68 (SEC ID Nº 281), DOM4-130-69 (SEC ID Nº 282), DOM4-130-70 (SEC ID Nº 283), DOM4-130-71 (SEC ID Nº 284), DOM4-130-72 (SEC ID Nº 285), DOM4-130-73 (SEC ID Nº 286), DOM4-130-74 (SEC ID Nº 287), DOM4-130-75 (SEC ID Nº 288), DOM4-130-76 (SEC ID Nº 289), DOM4-130-77 (SEC ID Nº 290), DOM4-130-78 (SEC ID Nº 291), DOM4-130-79 (SEC ID Nº 292), DOM4-130-80 (SEC ID Nº 293), DOM4-130-81 (SEC ID Nº 294), DOM4-130-82 (SEC ID Nº 295), DOM4-130-83 (SEC ID Nº 296), DOM4-130-84 (SEC ID Nº 297), DOM4-130-85 (SEC ID Nº 298), DOM4-130-86 (SEC ID Nº 299), DOM4-130-87 (SEC ID Nº 300), DOM4-130-88 (SEC ID Nº 301), DOM4-130-89 (SEC ID Nº 302), DOM4-130-90 (SEC ID Nº 303), DOM4-130-91 (SEC ID Nº 304), DOM4-130-92 (SEC ID Nº 305), DOM4-130-93 (SEC ID Nº 306), DOM4-130-94 (SEC ID Nº 307), DOM4-130-95 (SEC ID Nº 308), DOM4-130-96 (SEC ID Nº 309), DOM4-130-97 (SEC ID Nº 310), DOM4-130-98 (SEC ID Nº 311), DOM4-130-99 (SEC ID Nº 312), DOM4-130-100 (SEC ID Nº 313), DOM4-130-101 (SEC ID Nº 314), DOM4-130-102 (SEC ID Nº 315), DOM4-130-103 (SEC ID Nº 316), DOM4-130-104 (SEC ID Nº 317), DOM4-130-105 (SEC ID Nº 318), DOM4-130-106 (SEC ID Nº 319), DOM4-130-107 (SEC

ID Nº 320), DOM4-130-108 (SEC ID Nº 321), DOM4-130-109 (SEC ID Nº 322), DOM4-130-110 (SEC ID Nº 323), DOM4-130-111 (SEC ID Nº 324), DOM4-130-112 (SEC ID Nº 325), DOM4-130-113 (SEC ID Nº 326), DOM4-130-114 (SEC ID Nº 327), DOM4-130-115 (SEC ID Nº 328), DOM4-130-116 (SEC ID Nº 329), DOM4-130-117 (SEC ID Nº 330), DOM4-130-118 (SEC ID Nº 331), DOM4-130-119 (SEC ID Nº 332), DOM4-130-120 (SEC ID Nº 333), DOM4-130-121 (SEC ID Nº 334), DOM4-130-122 (SEC ID Nº 335), DOM4-130-123 (SEC ID Nº 336), DOM4-130-124 (SEC ID Nº 337), DOM4-130-125 (SEC ID Nº 338), DOM4-130-126 (SEC ID Nº 339), DOM4-130-127 (SEC ID Nº 340), DOM4-130-128 (SEC ID Nº 341), DOM4-130-129 (SEC ID Nº 342), DOM4-130-130 (SEC ID Nº 343), DOM4-130-131 (SEC ID Nº 344), DOM4-130-132 (SEC ID Nº 345), DOM4-130-133 (SEC ID Nº 346), DOM4-131 (SEC ID Nº 347), DOM4-132 (SEC ID Nº 348), y DOM4-133 (SEC ID Nº 349).

En ciertas realizaciones, Y' comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo compuesto por DOM7h-2 (SEC ID Nº 732), DOM7h-3 (SEC ID Nº 733), DOM7h-4 (SEC ID Nº 734), DOM7h-6 (SEC ID Nº 735), DOM7h-1 (SEC ID Nº 736), DOM7h-7 (SEC ID Nº 737), DOM7h-8 (SEC ID Nº 746), DOM7r-13 (SEC ID Nº 747), y DOM7r-14 (SEC ID Nº 748). En otras realizaciones, Y' comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo compuesto por DOM7h-22 (SEC ID Nº 739), DOM7h-23 (SEC ID Nº 740), DOM7h-24 (SEC ID Nº 741), DOM7h-25 (SEC ID Nº 742), DOM7h-26 (SEC ID Nº 743), DOM7h-21 (SEC ID Nº 744), y DOM7h-27 (SEC ID Nº 745).

En otras realizaciones, el antagonista de la fusión IL-1R1 o conjugado de IL-1R1 comprende una variante funcional de IL-1ra humano que tiene al menos aproximadamente un 80%, o al menos aproximadamente un 85%, o al menos aproximadamente un 90%, o al menos aproximadamente un 95%, o al menos aproximadamente un 96%, o al menos aproximadamente un 97%, o al menos aproximadamente un 98%, o al menos aproximadamente un 99% de identidad de secuencia de aminoácidos con la forma de 152 aminoácidos madura de IL-1ra human y antagoniza el receptor tipo 1 de Interleuquina-1 humano. (Véase, Eisenberg *et al., Nature* 343:341-346 (1990).) La variante de IL-1ra puede comprender uno o más aminoácidos adicionales (por ejemplo, comprende 153 ó 154 o más aminoácidos).

En otras realizaciones, el antagonista de la fusión IL-1R1 o un conjugado IL-1R1 comprende un dAb que se une a IL-1R1 humano e inhibe una función de

IL-1R1 humano, y tiene una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente un 80%, o al menos aproximadamente un 85%, o al menos aproximadamente un 90%, o al menos aproximadamente un 95%, o al menos aproximadamente un 96%, o al menos aproximadamente un 97%, o al menos aproximadamente un 98%, o al menos aproximadamente un 99% de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos de DOM4-122-23 (SEC ID Nº 1), DOM4-122-24 (SEC ID Nº 2), DOM4-130-30 (SEC ID Nº 3), DOM4-130-46 (SEC ID Nº 4), DOM4-130-51 (SEC ID Nº 5), DOM4-130-53 (SEC ID Nº 6), DOM4-130-54 (SEC ID Nº 7), DOM4-1 (SEC ID Nº 8), DOM4-2 (SEC ID Nº 9), DOM4-3 (SEC ID Nº 10), DOM4-4 (SEC ID Nº 11), DOM4-5 (SEC ID Nº 12), DOM4-6 (SEC ID Nº 13), DOM4-7 (SEC ID Nº 14), DOM4-8 (SEC ID Nº 15), DOM4-9 (SEC ID Nº 16), DOM4-10 (SEC ID Nº 17), DOM4-11 (SEC ID Nº 18), DOM4-12 (SEC ID Nº 19), DOM4-13 (SEC ID Nº 20), DOM4-14 (SEC ID Nº 21), DOM4-15 (SEC ID Nº 22), DOM4-20 (SEC ID Nº 23), DOM4-21 (SEC ID Nº 24), DOM4-22 (SEC ID Nº 25), DOM4-23 (SEC ID Nº 26), DOM4-25 (SEC ID Nº 27), DOM4-26 (SEC ID Nº 28), DOM4-27 (SEC ID Nº 29), DOM4-28 (SEC ID Nº 30), DOM4-29 (SEC ID Nº 31), DOM4-31 (SEC ID Nº 32), DOM4-32 (SEC ID Nº 33), DOM4-33 (SEC ID Nº 34), DOM4-34 (SEC ID Nº 35), DOM4-36 (SEC ID Nº 36), DOM4-37 (SEC ID Nº 37), DOM4-38 (SEC ID Nº 38), DOM4-39 (SEC ID Nº 39), DOM4-40 (SEC ID Nº 40), DOM4-41 (SEC ID Nº 41), DOM4-42 (SEC ID Nº 42), DOM4-44 (SEC ID Nº 43), DOM4-45 (SEC ID Nº 44), DOM4-46 (SEC ID Nº 45), DOM4-49 (SEC ID Nº 46), DOM4-50 (SEC ID Nº 47), DOM4-74 (SEC ID Nº 48), DOM4-75 (SEC ID Nº 49), DOM4-76 (SEC ID Nº 50), DOM4-78 (SEC ID Nº 51), DOM4-79 (SEC ID Nº 52), DOM4-80 (SEC ID Nº 53), DOM4-81 (SEC ID Nº 54), DOM4-82 (SEC ID Nº 55), DOM4-83 (SEC ID Nº 56), DOM4-84 (SEC ID Nº 57), DOM4-85 (SEC ID Nº 58), DOM4-86 (SEC ID Nº 59), DOM4-87 (SEC ID Nº 60), DOM4-88 (SEC ID Nº 61), DOM4-89 (SEC ID Nº 62), DOM4-90 (SEC ID Nº 63), DOM4-91 (SEC ID Nº 64), DOM4-92 (SEC ID Nº 65), DOM4-93 (SEC ID Nº 66), DOM4-94 (SEC ID Nº 67), DOM4-95 (SEC ID Nº 68), DOM4-96 (SEC ID Nº 69), DOM4-97 (SEC ID Nº 70), DOM4-98 (SEC ID Nº 71), DOM4-99 (SEC ID Nº 72), DOM4-100 (SEC ID Nº 73), DOM4-101 (SEC ID Nº 74), DOM4-102 (SEC ID Nº 75), DOM4-103 (SEC ID Nº 76), DOM4-104 (SEC ID Nº 77), DOM4-105 (SEC ID Nº 78), DOM4-106 (SEC ID Nº 79), DOM4-107 (SEC ID Nº 80), DOM4-108 (SEC ID Nº 81), DOM4-109 (SEC ID Nº 82), DOM4-110 (SEC ID Nº 83), DOM4-111 (SEC ID Nº 84), DOM4-112 (SEC ID Nº 85), DOM4-113 (SEC ID Nº 86), DOM4-

114 (SEC ID Nº 87), DOM4-115 (SEC ID Nº 88), DOM4-116 (SEC ID Nº 89), DOM4-117 (SEC ID Nº 90), DOM4-118 (SEC ID Nº 91), DOM4-119 (SEC ID Nº 92), DOM4-120 (SEC ID Nº 93), DOM4-121 (SEC ID Nº 94), DOM4-122 (SEC ID Nº 95), DOM4-122-1 (SEC ID Nº 96), DOM4-122-2 (SEC ID Nº 97), DOM4-122-3 (SEC ID Nº 98), DOM4-122-4 (SEC ID Nº 99), DOM4-122-5 (SEC ID Nº 100), DOM4-122-6 (SEC ID Nº 101), DOM4-122-7 (SEC ID Nº 102), DOM4-122-8 (SEC ID Nº 103), DOM4-122-9 (SEC ID Nº 104), DOM4-122-10 (SEC ID Nº 105), DOM4-122-11 (SEC ID Nº 106), DOM4-122-12 (SEC ID Nº 107), DOM4-122-13 (SEC ID Nº 108), DOM4-122-14 (SEC ID Nº 109), DOM4-122-15 (SEC ID Nº 110), DOM4-122-16 (SEC ID Nº 111), DOM4-122-17 (SEC ID Nº 112), DOM4-122-18 (SEC ID Nº 113), DOM4-122-19 (SEC ID Nº 114), DOM4-122-20 (SEC ID Nº 115), DOM4-122-21 (SEC ID Nº 116), DOM4-122-22 (SEC ID Nº 117), DOM4-122-25 (SEC ID Nº 118), DOM4-122-26 (SEC ID Nº 119), DOM4-122-27 (SEC ID Nº 120), DOM4-122-28 (SEC ID Nº 121), DOM4-122-29 (SEC ID Nº 122), DOM4-122-30 (SEC ID Nº 123), DOM4-122-31 (SEC ID Nº 124), DOM4-122-32 (SEC ID Nº 125), DOM4-122-33 (SEC ID Nº 126), DOM4-122-34 (SEC ID Nº 127), DOM4-122-35 (SEC ID Nº 128), DOM4-122-36 (SEC ID Nº 129), DOM4-122-37 (SEC ID Nº 130), DOM4-122-38 (SEC ID Nº 131), DOM4-122-39 (SEC ID Nº 132), DOM4-122-40 (SEC ID Nº 133), DOM4-122-41 (SEC ID Nº 134), DOM4-122-42 (SEC ID Nº 135), DOM4-122-43 (SEC ID Nº 136), DOM4-122-44 (SEC ID Nº 137), DOM4-122-45 (SEC ID Nº 138), DOM4-122-46 (SEC ID Nº 139), DOM4-122-47 (SEC ID Nº 140), DOM4-122-48 (SEC ID Nº 141), DOM4-122-49 (SEC ID Nº 142), DOM4-122-50 (SEC ID Nº 143), DOM4-122-51 (SEC ID Nº 144), DOM4-122-52 (SEC ID Nº 145), DOM4-122-54 (SEC ID Nº 146), DOM4-122-55 (SEC ID Nº 147), DOM4-122-56 (SEC ID Nº 148), DOM4-122-57 (SEC ID Nº 149), DOM4-122-58 (SEC ID Nº 150), DOM4-122-59 (SEC ID Nº 151), DOM4-122-60 (SEC ID Nº 152), DOM4-122-61 (SEC ID Nº 153), DOM4-122-62 (SEC ID Nº 154), DOM4-122-63 (SEC ID Nº 155), DOM4-122-64 (SEC ID Nº 156), DOM4-122-65 (SEC ID Nº 157), DOM4-122-66 (SEC ID Nº 158), DOM4-122-67 (SEC ID Nº 159), DOM4-122-68 (SEC ID Nº 160), DOM4-122-69 (SEC ID Nº 161), DOM4-122-70 (SEC ID Nº 162), DOM4-122-71 (SEC ID Nº 163), DOM4-122-72 (SEC ID Nº 164), DOM4-122-73 (SEC ID Nº 165), DOM4-123 (SEC ID Nº 166), DOM4-124 (SEC ID Nº 167), DOM4-125 (SEC ID Nº 168), DOM4-126 (SEC ID Nº 169), DOM4-127 (SEC ID Nº 170), DOM4-128 (SEC ID Nº 171), DOM4-129 (SEC ID Nº 172), DOM4-129-1 (SEC ID Nº 173), DOM4-129-2 (SEC ID Nº 174), DOM4-129-3 (SEC ID Nº 175), DOM4-129-4 (SEC ID Nº

176), DOM4-129-5 (SEC ID Nº 177), DOM4-129-6 (SEC ID Nº 178), DOM4-129-7 (SEC ID Nº 179), DOM4-129-8 (SEC ID Nº 180), DOM4-129-9 (SEC ID Nº 181), DOM4-129-10 (SEC ID Nº 182), DOM4-129-11 (SEC ID Nº 183), DOM4-129-12 (SEC ID Nº 184), DOM4-129-13 (SEC ID Nº 185), DOM4-129-14 (SEC ID Nº 186), DOM4-129-15 (SEC ID Nº 187), DOM4-129-16 (SEC ID Nº 188), DOM4-129-17 (SEC ID Nº 189), DOM4-129-18 (SEC ID Nº 190), DOM4-129-19 (SEC ID Nº 191), DOM4-129-20 (SEC ID Nº 192), DOM4-129-21 (SEC ID Nº 193), DOM4-129-22 (SEC ID Nº 194), DOM4-129-23 (SEC ID Nº 195), DOM4-129-24 (SEC ID Nº 196), DOM4-129-25 (SEC ID Nº 197), DOM4-129-26 (SEC ID Nº 198), DOM4-129-27 (SEC ID Nº 199), DOM4-129-28 (SEC ID Nº 200), DOM4-129-29 (SEC ID Nº 201), DOM4-129-31 (SEC ID Nº 202), DOM4-129-32 (SEC ID Nº 203), DOM4-129-33 (SEC ID Nº 204), DOM4-129-34 (SEC ID Nº 205), DOM4-129-35 (SEC ID Nº 206), DOM4-129-37 (SEC ID Nº 207), DOM4-129-38 (SEC ID Nº 208), DOM4-129-39 (SEC ID Nº 209), DOM4-129-40 (SEC ID Nº 210), DOM4-129-41 (SEC ID Nº 211), DOM4-129-42 (SEC ID Nº 212), DOM4-129-43 (SEC ID Nº 213), DOM4-129-44 (SEC ID Nº 2I4), DOM4-130 (SEC ID Nº 215), DOM4-130-1 (SEC ID Nº 216), DOM4-130-2 (SEC ID Nº 217), DOM4-130-3 (SEC ID Nº 218), DOM4-130-4 (SEC ID Nº 219), DOM4-130-5 (SEC ID Nº 220), DOM4-130-6 (SEC ID Nº 221), DOM4-130-7 (SEC ID Nº 222), DOM4-130-8 (SEC ID Nº 223), DOM4-130-9 (SEC ID Nº 224), DOM4-130-10 (SEC ID Nº 225), DOM4-130-11 (SEC ID Nº 226), DOM4-130-12 (SEC ID Nº 227), DOM4-130-13 (SEC ID Nº 228), DOM4-130-14 (SEC ID Nº 229), DOM4-130-15 (SEC ID Nº 230), DOM4-130-16 (SEC ID Nº 231), DOM4-130-17 (SEC ID Nº 232), DOM4-130-18 (SEC ID Nº 233), DOM4-130-19 (SEC ID Nº 234), DOM4-130-20 (SEC ID Nº 235), DOM4-130-21 (SEC ID Nº 236), DOM4-130-22 (SEC ID Nº 237), DOM4-130-23 (SEC ID Nº 238), DOM4-130-24 (SEC ID Nº 239), DOM4-130-25 (SEC ID Nº 240), DOM4-130-26 (SEC ID Nº 241), DOM4-130-27 (SEC ID Nº 242), DOM4-130-28 (SEC ID Nº 243), DOM4-130-31 (SEC ID Nº 244), DOM4-130-32 (SEC ID Nº 245), DOM4-130-33 (SEC ID Nº 246), DOM4-130-34 (SEC ID Nº 247), DOM4-130-35 (SEC ID Nº 248), DOM4-130-36 (SEC ID Nº 249), DOM4-130-37 (SEC ID Nº 250), DOM4-130-38 (SEC ID Nº 251), DOM4-130-39 (SEC ID Nº 252), DOM4-130-40 (SEC ID Nº 253), DOM4-130-41 (SEC ID Nº 254), DOM4-130-42 (SEC ID Nº 255), DOM4-130-43 (SEC ID Nº 256), DOM4-130-44 (SEC ID Nº 257), DOM4-130-45 (SEC ID Nº 258), DOM4-130-46 (SEC ID Nº 259), DOM4-130-47 (SEC ID Nº 260), DOM4-130-48 (SEC ID Nº 261), DOM4-130-49 (SEC ID Nº 262), DOM4-130-50 (SEC ID Nº 263), DOM4-130-51 (SEC ID

Nº 264), DOM4-130-52 (SEC ID Nº 265), DOM4-130-53 (SEC ID Nº 266), DOM4-130-54 (SEC ID Nº 267), DOM4-130-55 (SEC ID Nº 268), DOM4-130-56 (SEC ID Nº 269), DOM4-130-57 (SEC ID Nº 270), DOM4-130-58 (SEC ID Nº 271), DOM4-130-59 (SEC ID Nº 272), DOM4-130-60 (SEC ID Nº 273), DOM4-130-61 (SEC ID Nº 274), DOM4-130-62 (SEC ID Nº 275), DOM4-130-63 (SEC ID Nº 276), DOM4-130-64 (SEC ID Nº 277), DOM4-130-65 (SEC ID Nº 278), DOM4-130-66 (SEC ID Nº 279), DOM4-130-67 (SEC ID Nº 280), DOM4-130-68 (SEC ID Nº 281), DOM4-130-69 (SEC ID Nº 282), DOM4-130-70 (SEC ID Nº 283), DOM4-130-71 (SEC ID Nº 284), DOM4-130-72 (SEC ID Nº 285), DOM4-130-73 (SEC ID Nº 286), DOM4-130-74 (SEC ID Nº 287), DOM4-130-75 (SEC ID Nº 288), DOM4-130-76 (SEC ID Nº 289), DOM4-130-77 (SEC ID Nº 290), DOM4-130-78 (SEC ID Nº 291), DOM4-130-79 (SEC ID Nº 292), DOM4-130-80 (SEC ID Nº 293), DOM4-130-81 (SEC ID Nº 294), DOM4-130-82 (SEC ID Nº 295), DOM4-130-83 (SEC ID Nº 296), DOM4-130-84 (SEC ID Nº 297), DOM4-130-85 (SEC ID Nº 298), DOM4-130-86 (SEC ID Nº 299), DOM4-130-87 (SEC ID Nº 300), DOM4-130-88 (SEC ID Nº 301), DOM4-130-89 (SEC ID Nº 302), DOM4-130-90 (SEC ID Nº 303), DOM4-130-91 (SEC ID Nº 304), DOM4-130-92 (SEC ID Nº 305), DOM4-130-93 (SEC ID Nº 306), DOM4-130-94 (SEC ID Nº 307), DOM4-130-95 (SEC ID Nº 308), DOM4-130-96 (SEC ID Nº 309), DOM4-130-97 (SEC ID Nº 310), DOM4-130-98 (SEC ID Nº 311), DOM4-130-99 (SEC ID Nº 312), DOM4-130-100 (SEC ID Nº 313), DOM4-130-101 (SEC ID Nº 314), DOM4-130-102 (SEC ID Nº 315), DOM4-130-103 (SEC ID Nº 316), DOM4-130-104 (SEC ID Nº 317), DOM4-130-105 (SEC ID Nº 318), DOM4-130-106 (SEC ID Nº 319), DOM4-130-107 (SEC ID Nº 320), DOM4-130-108 (SEC ID Nº 321), DOM4-130-109 (SEC ID Nº 322), DOM4-130-110 (SEC ID Nº 323), DOM4-130-111 (SEC ID Nº 324), DOM4-130-112 (SEC ID Nº 325), DOM4-130-113 (SEC ID Nº 326), DOM4-130-114 (SEC ID Nº 327), DOM4-130-115 (SEC ID Nº 328), DOM4-130-116 (SEC ID Nº 329), DOM4-130-117 (SEC ID Nº 330), DOM4-130-118 (SEC ID Nº 331), DOM4-130-119 (SEC ID Nº 332), DOM4-130-120 (SEC ID Nº 333), DOM4-130-121 (SEC ID Nº 334), DOM4-130-122 (SEC ID Nº 335), DOM4-130-123 (SEC ID Nº 336), DOM4-130-124 (SEC ID Nº 337), DOM4-130-125 (SEC ID Nº 338), DOM4-130-126 (SEC ID Nº 339), DOM4-130-127 (SEC ID Nº 340), DOM4-130-128 (SEC ID Nº 341), DOM4-130-129 (SEC ID Nº 342), DOM4-130-130 (SEC ID Nº 343), DOM4-130-131 (SEC ID Nº 344), DOM4-130-132 (SEC ID Nº 345), DOM4-130-133 (SEC ID Nº 346), DOM4-131 (SEC ID Nº 347), DOM4-132 (SEC ID Nº 348), y DOM4-133 (SEC ID Nº 349).

El antagonista de fusiones de IL-1R1 de la invención puede producirse usando cualquier método adecuado. Por ejemplo, algunas realizaciones pueden producirse por la inserción de un ácido nucleico que codifica el antagonista de la fusión IL-1R1 en un vector de expresión adecuado. La construcción resultante puede introducirse en una célula hospedadora adecuada para la expresión. Después de la expresión, la proteína de fusión puede aislarse o purificarse de un lisado celular o preferiblemente del medio de cultivo o periplasma usando cualquier método adecuado. (Véase, por ejemplo, *Current Protocols in Molecular Biology* (Ausubel, F.M. *et al.,* eds., Vol. 2, Supl. 26, páginas 16.4.1-16.7.8 (1991)).

Los vectores de expresión adecuados pueden contener varios componentes, por ejemplo, un origen de replicación, un gen marcador de selección, uno o más elementos de control de la expresión, tales como un elemento de control de la transcripción (por ejemplo, promotor, potenciador, terminador) y/o una o más señales de traducción, una secuencia señal o secuencia líder, y similares. Los elementos de control de la expresión y una secuencia señal, si están presentes, pueden proporcionarse por el vector u otra fuente. Por ejemplo, pueden usarse las secuencias de control de la transcripción y/o traducción de un ácido nucleico clonado que codifica una cadena de anticuerpo para dirigir la expresión.

Puede proporcionarse un promotor para la expresión en una célula hospedadora deseada. Los promotores pueden ser constitutivos o inducibles. Por ejemplo, puede unirse de forma operativa un promotor a un ácido nucleico que codifica un anticuerpo, cadena de anticuerpo o parte del mismo, de modo que dirija la transcripción del ácido nucleico. Está disponible una diversidad de promotores adecuados para hospedadores procariotas (por ejemplo, promotores lac, tac, T3, T7 para *E. coli*) y eucariotas (por ejemplo, promotor temprano o tardío del virus de simio 40, promotor de la repetición terrminal larga del virus de sarcoma de Rous, promotor de citomegalovirus, promotor perdido de adenovirus).

Además, los vectores de expresión típicamente comprenden un marcador de selección para la selección de células hospedadoras que llevan el vector y, en el caso de un vector de expresión replicable, un origen de replicación. Los genes que codifican productos que confieren resistencia a antibióticos o fármacos son marcadores de selección habituales y pueden usarse en células procariotas (por ejemplo, gen de la lactamasa (resistencia a ampicilina), gen *Tet* para resistencia a tetraciclina) y células eucariotas (por ejemplo, genes de resistencia a neomicina

(G418 o geneticina), gpt (ácido micofenólico), ampicilina, o higromicina). Los genes marcadores de hidrofolato reductasa permiten la selección con metotrexato en una diversidad de hospedadores. Los genes que codifican el producto génico de marcadores auxotróficos del hospedador (por ejemplo, *LEU2, URA3, HIS3*) a menudo se usan como marcadores de selección en levaduras. También se contempla el uso de vectores virales (por ejemplo, baculovirus) o fágicos, y vectores que son capaces de integrarse en el genoma de la célula hospedadora, tales como vectores retrovirales. Los vectores de expresión adecuados para la expresión en células de mamífero y células procariotas (*E. coli*), células de insecto (células de Drosophila Schnieder S2, Sf9) y levaduras (*P. methanolica, P. pastoris, S. cerevisiae*) son bien conocidos en la técnica.

El antagonista de fusiones de IL-1R1 puede producirse por la expresión de un ácido nucleico recombinante que codifica la proteína (por ejemplo, un vector de expresión) en una célula hospedadora adecuada, o usando otros métodos adecuados. Por ejemplo, las construcciones de expresión descritas en este documento pueden introducirse en una célula hospedadora adecuada, y la célula resultante puede mantenerse (por ejemplo, en cultivo, en un animal) en condiciones adecuadas para la expresión de las construcciones. El antagonista de la fusión IL-1R1 puede aislarse (por ejemplo, de los medios de cultivo) si se desea. Las células hospedadoras adecuadas pueden ser células procariotas, incluyendo bacterianas tales como *E. coli, B. subtilis* y/u otras células bacterianas, eucariotas, tales como hongos o de levaduras adecuadas (por ejemplo, *Pichia pastoris,* especies de *Aspergillus, Saccharomyces cerevisiae, Schizosaccharomyces pombe, Neurospora crassa*), u otras células eucariotas inferiores, y células de eucariota superiores tales como las de insectos (por ejemplo, células de insecto Sf9 (documento WO 94/26087 (O'Connor)) o células de mamífero (por ejemplo, células COS, tales como COS-1 (Nº de Acceso ATCC CRL-1650) y COS-7 (Nº de Acceso ATCC CRL-1651), CHO (por ejemplo, Nº de Acceso ATCC CRL-9096), 293 (Nº de Acceso ATCC CRL-1573), HeLa (Nº de Acceso ATCC CCL-2), CV1 (Nº de Acceso ATCC CCL-70), WOP (Dailey *et al., J. Virol. 54:* 739-749 (1985)), 3T3, 293T (Pear *et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 90:* 8392-8396 (1993)), NSO, SP2/0, HuT 78, y similares (véase, por ejemplo, Ausubel, F.M. *et al.,* eds. *Current Protocols in Molecular Biology,* Greene Publishing Associates and John Wiley & Sons Inc., (1993)).

Antagonista de Conjugados de IL-1R1

En otro aspecto, la invención proporciona conjugados que comprenden un fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo que se une a albúmina sérica que está unida a un antagonista de IL-1R1. Dichos conjugados incluyen "antagonista de conjugados de IL-1R1", que comprenden un fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo que se une a albúmina sérica a la que se une covalentemente un antagonista de IL-1R1, y un "antagonista no covalente de conjugados de IL-1R1", que comprende un fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo que se une a albúmina sérica a la que se une no covalentemente un antagonista de IL-1R1. Preferiblemente, los conjugados son suficientemente estables de modo que el fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo que se une a albúmina sérica y antagonista de IL-1R1 permanezcan sustancialmente unidos (covalente o no covalentemente) entre sí en condiciones *in vivo* (por ejemplo, cuando se administran a un ser humano). Preferiblemente, no más de aproximadamente el 20%, no más de aproximadamente el 15%, no más de aproximadamente el 10%, no más de aproximadamente el 9%, no más de aproximadamente el 8%, no más de aproximadamente el 7%, no más de aproximadamente el 6%, no más de aproximadamente el 5%, no más de aproximadamente el 4%, no más de aproximadamente el 3%, no más de aproximadamente el 2%, no más de aproximadamente el 1% o sustancialmente ninguno de los conjugados se disocian o rompen para liberar el fármaco y fragmento de unión a antígeno en condiciones *in vivo*. Por ejemplo, la estabilidad en condiciones "*in vivo*" pueden evaluarse convenientemente incubando el conjugado de fármaco o conjugado de fármaco no covalente durante 24 horas en suero (por ejemplo, suero humano) a 37°C. En un ejemplo de dicho método, se diluyen cantidades iguales de un conjugado de fármaco y el fármaco no conjugado en dos viales diferentes de suero. La mitad de los contenidos de cada vial se congela inmediatamente a -20°C, y la otra mitad se incuba durante 24 horas a 37°C. Las cuatro muestras después pueden analizarse usando cualquier método adecuado, tal como SDS-PAGE y/o transferencia de Western. Las transferencias de Western pueden sondearse usando un anticuerpo que se una al fármaco. Todo el fármaco en los carriles de conjugado de fármaco se procesará al tamaño de conjugado de fármaco si no hubiera disociación. Pueden usarse muchos otros métodos adecuados para evaluar la estabilidad en condiciones "*in vivo*", por ejemplo, analizando muestras preparadas como se ha descrito anteriormente usando métodos analíticos adecuados, tales como cromatografía (por ejemplo, filtración en gel, intercambio de iones, fase inversa),

ELISA, espectroscopía de masas y similares.

Antagonista Covalente de Conjugados IL-1R1

En otro aspecto, la invención proporciona un antagonista de conjugado IL-1R1 que comprende un fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo que tiene especificidad de unión por albúmina sérica, y un antagonista de IL-1R1 que está unido covalentemente a dicho fragmento de unión a antígeno, con la condición de que el antagonista del conjugado IL-1R1 no sea una cadena polipeptídica continua sencilla.

En algunas realizaciones, el antagonista de conjugado IL-1R1 comprende un dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina (V_H, V_{HH}) que tiene especificidad de unión por albúmina sérica, o un dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina (V_L) que tiene especificidad de unión por albúmina sérica, y un antagonista del resto IL-1R1 que está covalentemente unido a dicho V_H o V_L, con la condición de que el antagonista de conjugado IL-1R1 no sea una cadena polipeptídica continua sencilla. Preferiblemente, el antagonista de conjugado IL-1R1 comprende un único V_H que se une a albúmina sérica o un único V_L que se une a albúmina sérica. En ciertas realizaciones, el antagonista de conjugado IL-1R1 comprende un dAb de V_k que se une a albúmina sérica humana y comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo compuesto por DOM7h-2 (SEC ID Nº 732), DOM7h-3 (SEC ID Nº 733), DOM7h-4 (SEC ID Nº 734), DOM7h-6 (SEC ID Nº 735), DOM7h-1 (SEC ID Nº 736), DOM7h-7 (SEC ID Nº 737), DOM7h-8 (SEC ID Nº 746), DOM7r-13 (SEC ID Nº 747), y DOM7r-14 (SEC ID Nº 748). En otras realizaciones, el antagonista de conjugado IL-1R1 comprende un dAb de V_H que se une a albúmina sérica humana y comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo compuesto por DOM7h-22 (SEC ID Nº 739), DOM7h-23 (SEC ID Nº 740), DOM7h-24 (SEC ID Nº 741), DOM7h-25 (SEC ID Nº 742), DOM7h-26 (SEC ID Nº 743), DOM7h-21 (SEC ID Nº 744), y DOM7h-27 (SEC ID Nº 745).

El antagonista de conjugados IL-1R1 puede comprender cualquier antagonista deseado del resto IL-1R1 (por ejemplo, IL-1ra, variante funcional de IL-1ra, dAb) y puede prepararse usando cualquier método adecuado. Por ejemplo, el antagonista del resto IL-1R1 puede unirse al fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo que se une a albúmina sérica directa o indirectamente a través de un resto enlazador adecuado en una o más posiciones, tales como el extremo amino, el extremo carboxilo o a través de cadenas laterales de aminoácidos. En

una realización, el antagonista del conjugado IL-1R1 comprende un dAb que se une a albúmina sérica humana y un antagonista polipeptídico de IL-1R1 (por ejemplo, IL-1ra humano o una variante funcional de IL-1ra humano), y el extremo amino de los antagonistas polipeptídicos de IL-1R1 (por ejemplo, IL-1ra humano o una variante funcional de IL-1ra humano) se une al extremo carboxilo del dAb directamente o a través de un resto enlazador adecuado. En otras realizaciones, el conjugado comprende un dAb que se une a albúmina sérica humana y dos o más antagonistas diferentes de restos IL-1R1 se unen covalentemente al dAb. Por ejemplo, puede unirse covalentemente (directa o indirectamente) un primer antagonista del resto IL-1R1 al extremo carboxilo del dAb y un segundo antagonista del resto IL-1R1 puede unirse covalentemente (directa o indirectamente) al extremo amino o a través de un grupo amino de cadena lateral (por ejemplo, grupo ε amino de lisina). Dichos conjugados pueden prepararse usando métodos bien conocidos de unión selectiva. (Véase, por ejemplo, Hermanson, G.T., *Bioconjugate Techniques,* Academic Press: San Diego, CA (1996).)

Puede usarse una diversidad de métodos para conjugar antagonistas de IL-1R1 a un fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo que tiene especificidad de unión por albúmina sérica. El método particular seleccionado dependerá del antagonista de IL-1R1 a conjugar. Si se desea, pueden usarse enlazadores que contienen grupos funcionales terminales para unir el fragmento de unión a antígeno y el antagonista IL-1R1. Generalmente, la conjugación se consigue haciendo reaccionar un antagonista de IL-1R1 que contienen un grupo funcional reactivo (o está modificado para que contenga un grupo funcional reactivo) con un enlazador o directamente con un fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo que se une a albúmina sérica. Los enlaces covalentes se forman haciendo reaccionar un antagonista de IL-1R1 que contiene (o está modificado para que contenga) un resto químico o grupo funcional que puede, en condiciones apropiadas, reaccionar con un segundo grupo químico formando de este modo un enlace covalente. Si se desea, puede añadirse un grupo químico reactivo adecuado al fragmento de unión a antígeno o a un enlazador usando cualquier método adecuado. (Véase, por ejemplo, Hermanson, G.T., *Bioconjugate Techniques,* Academic Press: San Diego, CA (1996).) Se conocen en la técnica muchas combinaciones de grupos químicos reactivos adecuadas, por ejemplo un grupo amina puede reaccionar con un grupo electrófilo tal como tosilato, mesilato,

halo (cloro, bromo, fluoro, yodo), éster de N-hidroxisuccinimidilo (NHS), y similares. Los tioles pueden reaccionar con maleimida, yodoacetilo, acrilolilo, disulfuros piridilo, tiol del ácido 5-tiol-2-nitrobenzoico (TNB-tiol), y similares. Un grupo funcional aldehído puede acoplarse a moléculas que contienen amina o hidrazida, y un grupo azida puede reaccionar con un grupo fósforo trivalente para formar enlaces fosforamidato o fosforimida. Se conocen en la técnica métodos adecuados para introducir grupos de activación en moléculas (véase, por ejemplo, Hermanson G. T., *Bioconjugate Techniques,* Academic Press: San Diego, CA (1996)).

En algunas realizaciones, el fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo que tiene especificidad de unión por albúmina sérica se une a un antagonista del resto IL-1R1 por reacción de dos tioles para formar un enlace disulfuro. En otras realizaciones, el fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo que tiene especificidad de unión por albúmina sérica se une a un antagonista del resto IL-1R1 por reacción de un grupo isotiocianato y una amina primaria para producir un enlace isotiourea.

Los restos enlazadores adecuados pueden ser lineales o ramificados e incluir, por ejemplo, tetraetilenglicol, alquileno C_2-C_{12}, -NH-$(CH_2)_p$-NH- o -$(CH_2)_p$-NH- (donde p es uno a doce), -CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_2-O-CH-NH-, una cadena polipeptídica que comprende uno a aproximadamente 100 (preferiblemente uno a aproximadamente 12) aminoácidos y similares.

Antagonista No Covalente de Conjugados IL-1R1

Algunos enlaces no covalentes (por ejemplo, enlaces de hidrógeno, interacciones de van der Waals) pueden producir conexiones intermoleculares estables, altamente específicas. Por ejemplo, las interacciones de reconocimiento molecular conseguidas a través de enlaces no covalentes múltiples entre compañeros de unión complementarios sustentan muchas interacciones biológicas importantes, tales como la unión de enzimas a sus sustratos, el reconocimiento de antígenos por anticuerpos, la unión de ligandos a sus receptores, y estabilización de la estructura tridimensional de proteínas y péptidos. Por consiguiente, dichas interacciones no covalentes débiles (por ejemplo, enlaces de hidrógeno, interacciones de van Der Waals, interacciones electroestáticas, interacciones hidrófobas y similares) pueden utilizarse para unir un antagonista de IL-1R1 al fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo que tiene especificidad de unión por albúmina sérica.

Preferiblemente, el enlace no covalente que une el fragmento de unión a antígeno y el antagonista de IL-1R1 puede ser de suficiente fuerza para que el fragmento de unión a antígeno y el antagonista de IL-1R1 permanezcan sustancialmente unidos entre sí en condiciones *in vivo* (por ejemplo, cuando se administran a un ser humano). Generalmente, el enlace no covalente que une el fragmento de unión a antígeno y el antagonista de IL-1R1 tiene una fuerza de al menos aproximadamente 10^{10} M^{-1}. En realizaciones preferidas, la fuerza del enlace no covalente es al menos aproximadamente 10^{11} M^{-1}, al menos aproximadamente 10^{12} M^{-1}, al menos aproximadamente 10^{13} M^{-1}, al menos aproximadamente 10^{14} M^{-1} o al menos aproximadamente 10^{15} M^{-1}. Las interacciones entre biotina y avidina y entre biotina y estreptavidina son conocidas por ser muy eficaces y estables en muchas condiciones, y como se describe en este documento los enlaces no covalentes entre biotina y avidina o entre biotina y estreptavidina pueden usarse para preparar un antagonista no covalente de conjugado IL-1R1.

El enlace no covalente puede formarse directamente entre el fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo que tiene una especificidad por albúmina sérica y un antagonista de IL-1R1, o puede formarse entre compañeros de unión complementarios adecuados (por ejemplo, biotina y avidina o estreptavidina) donde un compañero se une covalentemente al agonista de IL-1R1 y el compañero de unión complementario se une covalentemente al fragmento de unión a antígeno. Cuando se emplean compañeros de unión complementarios, uno de los compañeros de unión puede unirse covalentemente al antagonista de IL-1R1 directamente o a través de un resto enlazador adecuado, y el compañero de unión complementario puede unirse covalentemente al fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo que se une a albúmina sérica directamente o a través de un resto enlazador adecuado.

Los compañeros de unión complementarios son pares de moléculas que se unen selectivamente entre sí. Se conocen en la técnica muchos compañeros de unión complementarios, por ejemplo, un anticuerpo (o un fragmento de unión a antígeno del mismo) y su antígeno o epítopo afín, enzimas y sus sustratos, y receptores y sus ligandos. Los compañeros de unión complementarios preferidos son biotina y avidina, y biotina y estreptavidina.

La unión covalente directa o indirecta de un miembro de un par de unión complementario a un fragmento de unión a antígeno que tiene especificidad de

unión por albúmina sérica o un antagonista de IL-1R1 puede conseguirse como se ha descrito anteriormente, por ejemplo, haciendo reaccionar un compañero de unión complementario que contiene un grupo funcional reactivo (o está modificado para que contenga un grupo funcional reactivo) con un fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo que se une a albúmina sérica, con o sin el uso de un enlazador. El método particular seleccionado dependerá de los compuestos (por ejemplo, antagonista de IL-1R1, compañero de unión complementario, fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo que se une a albúmina sérica) a conjugar. Si se desea, pueden usarse enlazadores (por ejemplo, enlazadores homobifuncionales, enlazadores heterobifuncionales) que contienen grupos funcionales reactivos terminales para unir el fragmento de unión a antígeno y/o el antagonista de IL-1R1 a un compañero de unión complementaria. En una realización, puede usarse un enlazador heterobifuncional que contiene dos restos reactivos diferentes. El enlazador heterobifuncional puede seleccionarse para que uno de los restos reactivos reaccione con el fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo que tiene especificidad de unión por albúmina sérica o el antagonista de IL-1R1, y el otro resto reactivo reaccione con el compañero de unión complementario. Puede usarse cualquier enlazador adecuado (por ejemplo, enlazador heterobifuncional) y muchos de dichos enlazadores son conocidos en la técnica y están disponibles de fuentes comerciales (por ejemplo, Pierce Biotechnology, Inc., IL).

EJEMPLOS

Ejemplo 1. Antagonistas de Dominio Variable de Inmunoglobulina de IL-1R1

Métodos

Selecciones y exploración

Para selecciones primarias, se seleccionó una biblioteca 4G-K2 de dAb de V_K frente a la proteína de fusión IL-1R1-Fc (Axxora, Nottingham, UK). Los anticuerpos de dominio de la selección primaria se sometieron a tres rondas adicionales de selección. La ronda 1 se realizó usando perlas magnéticas recubiertas con proteína G (Dynal, Noruega) e IL-1R1-Fc 100 nM; la ronda 2 se realizó usando perlas anti-IgG humano (Novagen, Merck Biosciences, Nottingham, UK) e IL-1R1-Fc 10 nM; y la ronda 3 se realizó usando perlas de proteína G e IL-1R1-Fc 1 nM. (Henderikx *et al.,* Selection of antibodies against biotinylated antigens. Antibody Phage Display: Methods and protocols, Ed. O'Brien and Atkin, Humana Press (2002).) La elución en cada fase fue con 1 mg/ml de tripsina-PBS.

Para las selecciones de maduración de afinidad, se usó el método anterior, pero con las siguientes modificaciones: se realizaron dos rondas de selección usando perlas de proteína G, la ronda 1 usando IL-1R1-Fc 1 nM, y la ronda 2 usando un IL-1R1-Fc 100 pM. Se aislaron vectores fágicos de los resultados de selección (rondas 2 y 3) por preparaciones plasmídicas (Qiagen) y se liberaron insertos de dAb por digestión de restricción con *Sal* I y *Not* I. Estos insertos se ligaron en un vector de expresión fágico (*Sal I/Not* I cortan pDOM5) y se usaron para transformar la cepa HB2151 de *E. coli* para la expresión soluble y exploración de dAb.

Ensayo de unión a receptor sobrenadante (RBA)

Se cogieron colonias de *E. coli* transformadas individuales en placas de 96 pocillos que contenían 2xTY suplementado con 100 μg/ml de carbenicilina y glucosa al 0,1% (p/v), cultivadas a 37°C a ~OD_{600} = 0,9 y se indujeron con IPTG 1 mM. Los sobrenadantes de inducciones de una noche a 30°C se exploraron en un ensayo de unión a receptor para la capacidad de inhibir la unión de IL-1β a IL-1R1 capturado en una placa ELISA. En resumen, se incubaron placas de inmunoensayo MaxiSorp™ (Nunc, Dinamarca) durante una noche con anticuerpo monoclonal de ratón anti-IL-1R1 (R&D Systems, Minneapolis, USA). Los pocillos se lavaron con solución salina tamponada con fosfato (PBS) que contenía Tween-20 al 0,1% (p/v) y después se bloquearon con BSA al 1% (p/v) en PBS antes de incubarse con IL-1R1 recombinante (500 ng/ml, R&D Systems). Los sobrenadantes de cultivo de *E. coli* que contenían dAb a explorar se colocaron en los pocillos lavados de la placa de ensayo, la placa se incubó durante 30 min, después se añadió IL-1β (4 ng/ml, R&D Systems) a cada pocillo y se mezclaron. Se detectó la unión de IL-1β usando anticuerpo anti-IL-1β biotinilado (R&D Systems), seguido por anticuerpo anti-biotina marcado con peroxidasa (Stratech, Soham, UK) y después, incubación con sustrato 3,3',5,5'-tetrametilbencidina (TMB) (KPL, Gaithersburg, USA). La reacción se detuvo por la adición de HCl y se leyó la absorbancia a 450 nm. La actividad dAb anti-IL-1R1 causó una disminución en la unión de IL-1β y por lo tanto una disminución en la absorbancia en comparación con el control solamente de IL-1β.

Ensayo celular

Se ensayaron dAb aislados para su capacidad de inhibir la liberación de IL-8 inducida por IL-1 de células MRC-5 cultivadas (Nº de catálogo ATCC CCL-171).

En resumen, se colocaron 5000 células MRC-5 tratadas con tripsina en medio RPMI en el pocillo de una placa de microtitulación de cultivo tisular y se mezclaron con IL-1α o β (R&D Systems, concentración final de 200 pg/ml) y una dilución del dAb a ensayar. La mezcla de incubó durante una noche a 37°C y la IL-8 liberada por las células en el medio de cultivo se cuantificó en un ELISA (DuoSet®, R&D Systems). La actividad dAb anti-IL-1R1 causó una disminución en la unión de IL-1 y una reducción correspondiente en la liberación de IL-8.

Ensayo de sangre completa humana

Se incubó sangre humana completa con una serie de dilución del dAb a ensayar, y la mezcla se incubó durante 30 min a 37°C/CO_2 al 5%. A continuación se añadió IL-1α o IL-1β 270 o 900 pM (concentración final) y la mezcla, y después se incubaron las mezclas a 37°C/CO_2 al 5% durante 20 horas más. La sangre después se centrifugó (500 x g, 5 min) y se cuantificó la IL-6 liberada en el sobrenadante en un ELISA (DuoSet®, R&D Systems). La actividad dAb anti-IL-1R1 causó una disminución en la unión de IL-1 y una reducción correspondiente en la liberación de IL-6.

Exploración de la velocidad de disociación

Estos experimentos se realizaron en un instrumento de resonancia de plasmón superficial BIACORE 3000, usando un chip CM5 (Biacore) acoplado con ~600 RU de IL-1R1 (R&D Systems). Los analitos se pasaron sobre una célula de flujo recubierta con IL-1R1, con una diferencia en línea frente a una célula de flujo blanco, a un caudal de 30 µl/min en tampón de procesamiento HBS-EP (Bioacore). Se diluyeron diez microlitros de sobrenadante que contenía dAb soluble 1:1 en tampón de procesamiento, se inyectaron (Kinject) a un caudal de 10 µl/min y se dejaron disociar en tampón. Los clones con velocidades de disociación mejoradas en comparación con clones parentales se identificaron visualmente, o por medida usando el software BIAevaluation v4.1.

Construcción de una biblioteca de fagos de maduración de afinidad

Se construyeron dos tipos de bibliotecas: bibliotecas con CDR re-diversificadas y bibliotecas propensas a error. Para el primer tipo de biblioteca, se realizaron reacciones de PCR, usando oligonucleótidos degenerados que contenían codones NNK o NNS, para diversificar las posiciones necesarias en el dAb a madurar su afinidad. Después se usó PCR de ensamblaje para generar un inserto diversificado de longitud completa. Para la biblioteca propensa a error, se amplificó un ADN plasmídico que codifica el dAb a madurar su afinidad por PCR,

usando el kit GeneMorph® II Random Mutagenesis (Stratagene). Los insertos producidos por el método se digirieron con *Sal* I y *Not* I y se usaron en una reacción de ligamiento con un vector fágico cortado. Este ligamiento después se usó para transformar la cepa TB1 de *E. coli* por electroporación y las células transformadas se sembraron en agar 2xTY que contenía 15 μg/ml de tetraciclina, produciendo bibliotecas de tamaños de $>1x10^8$ clones.

Resultados

Selección y exploración primaria

Se realizaron selecciones de fagos primarias usando la biblioteca 4G-K2 y los resultados se subclonaron en un vector de expresión soluble. Se identificaron clones dAb que inhibían la unión de IL-1 a IL-1R1 por RBA sobrenadante (resultados no mostrados), después se expresaron, se purificaron por proteína L y se ensayaron para su capacidad de inhibir la liberación de IL-8 inducida por IL-1 en un ensayo de células MRC-5. La FIG. 1A muestra una curva de respuesta a dosis típica para dAb anti-IL-1R1 conocido como DOM4-130 en dicho ensayo celular. La ND_{50} de DOM4-130 en este ensayo fue aproximadamente 500 - 1000 nM. La FIG. 1B muestra una curva de respuesta a dosis para dAb anti-IL-1R1 conocido como DOM4-122 y DOM4-129 en dicho ensayo celular. Los valores de ND_{50} de ambos dAb fueron de aproximadamente 1 μM. DOM4-122 y DOM4-129 tienen la misma secuencia de aminoácidos en las CDR 1 y 2, y tienen dos de los cinco restos aminoacídicos idénticos en la CDR3, y por lo tanto se predijo que se unían al mismo epítopo (tiene la misma especificidad epitópica) en IL-1R1.

Maduración de afinidad

DOM4-130

Maduración de fase I

Usando DOM4-130 como molde, se construyó una biblioteca de maduración con diversidad que codifica los 20 aminoácidos en las posiciones 30, 34, 93 y 94. La biblioteca de fagos resultante se usó en selecciones solubles para la unión a IL-1R1 usando IL-1R1-Fc. El resultado de la selección de la ronda 2 se clonó en el vector de expresión de fago (pDOM5), se expresaron dAb en *E. coli*, y se exploraron los sobrenadantes de expresión para velocidades de disociación mejoradas en comparación con el dAb parental. Los clones con velocidades de disociación mejorada se expresaron, se purificaron y se ensayaron en el ensayo MRC-5/IL-8. La FIG. 2A representa una curva de respuesta a dosis para la variante mejorada DOM4-130-3, que tenía una ND_{50} de aproximadamente 30 nM.

Maduración de fase II

Usando DOM4-130-3 como molde, se construyó una biblioteca de maduración como se ha descrito anteriormente, excepto que esta vez se introdujo diversidad en los restos aminoacídicos 49, 50, 51 y 53 en CDR2. La biblioteca resultante se exploró de nuevo para variantes con velocidades de disociación mejoradas, que se ensayaron en el ensayo celular MRC-5/IL-8. La FIG. 2B representa una curva de respuesta a dosis para el clon mejorado DOM4-130-46 (ND_{50} de aproximadamente 1 nM), junto con una variante adicional, DOM4-130-51. DOM4-130-51 se obtuvo de DOM4-130-46, con la mutación S67Y añadida para mejorar la potencia adicionalmente (ND_{50} de aproximadamente 300 pM). Se produjeron variantes adicionales de estos dos dAb introduciendo el reemplazo de aminoácido R107K, para revertir la secuencia de aminoácidos a la secuencia de la línea germinal en esta posición, generando DOM4-130-53 y DOM4-130-54, respectivamente.

DOM4-122 y DOM4-129

Maduración de fase I

Usando DOM4-122 como molde, se construyó una biblioteca de maduración con diversidad que codifica los 20 aminoácidos en las posiciones 28, 30, 31, 92 y 93. En paralelo, se maduró la afinidad de DOM4-129 por mutagénesis por PCR propensa a error. Las bibliotecas de fagos resultantes se usaron en selecciones solubles para la unión a IL-1R1 usando IL-1R1-Fc. Los resultados de la selección de la ronda 2 y 3 se clonaron en el vector de expresión de fago (pDOM5), se expresaron dAb en *E. coli*, y se exploraron los sobrenadantes de expresión para velocidades de disociación mejoradas en comparación con el parental. Los clones con velocidades de disociación mejoradas se expresaron, se purificaron y se ensayaron en el ensayo MRC-5/IL-8. La FIG. 3 representa una curva de respuesta a dosis para la variante mejorada DOM4-122-6 y DOM4-129-1, que tenían ambas un valor de ND_{50} de aproximadamente 10 nM.

Maduración de fase II

DOM4-129-1 y DOM4-122-6 consiguieron un reemplazo de aminoácido, L46F, en común durante la maduración. DOM4-129-1 tiene un reemplazo de aminoácido adiciona, S56R. Ambos cambios se encontraron frecuentemente en clones aislados de selecciones de maduración, por lo tanto se introdujo el reemplazo S56R en DOM4-122-6, produciendo DOM4-122-23. DOM4-122-23 tiene una ND_{50} de aproximadamente 1 nM. Un reemplazo de aminoácido

adicional, K45M, conseguido tanto en DOM4-122 como en DOM4-129 demostró ser no esencial cuando se revertía al aminoácido de la línea germinal en DOM4-122-23, produciendo DOM4-122-24.

Ejemplo 2. Antagonistas de IL-1R1 son Eficaces en un Modelo Subcrónico de COPD en ratones C57BL/6.

En este estudio, se administró un antagonista de IL-1R1 (y proteína de fusión de vida media prolongada que comprende IL-1ra y un dAb que se une a albúmina sérica de ratón), solo o en combinación con antagonistas de TNFR1 por inyección intraperitoneal cada 48 horas comenzando 24 horas antes de la exposición de fumar tabaco (TS) inicial. Los efectos en los cambios inducidos por TS en los índices de inflamación pulmonar por 11 exposiciones a TS diarias consecutivas se examinaron 14 horas después de la exposición final. Los resultados demuestran que el antagonista de IL-1R1 era eficaz en el modelo de ratón. ENBREL® (etanercept; Immunex Corporation), que se une a TNF y por lo tanto antagoniza TNFR1, se incluyó como comparador.

Compuesto de Ensayo 1: ENBREL® (etanercept; Immunex Corporation)

Compuesto de Ensayo 2: IL-1ra/dAb anti-SA (IL-1ra fusionado a DOM7m16)

Compuesto de Ensayo 3: mezcla 1:1 de PEG DOM1m (dAb anti-TNFR1 comprende un resto de polietilenglicol ramificado de 40 kDa, TAR2m-21-23) y IL-1ra/dAb anti-SA. Para todas las sustancias de ensayo, el vehículo fue solución salina estéril. El volumen de dosis fue 10 ml/kg para las sustancias de ensayo 1 - 3 y 20 ml/kg para la sustancia de ensayo 4.

La secuencia de aminoácidos de IL-1ra/dAb anti-SA es

RPSGRKSSKMQAFRIWDVNQKTFYLRNNQLVAGYLQGPNVNLEEKIDVVPIEPH
ALFLGIHGGKMCLSCVKSGDETRLQLEAVNITDLSENRKQDKRFAFIRSDSGPTT
SFESAACPGWFLCTAMEADQPVSLTNMPDEGVMVTKFYFQEDESSGGGGSGG
GGSGGGGSGGGGSGGGGSTDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIIKHLK
WYQQKPGKAPKLLIYGASRLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ
QGARWPQTFGQGTKVEIKR (SEC ID Nº 787)

Métodos

Se alojaron ratones hembra (C57BL/6) que se habían reproducido aislados y se habían certificado libres de microorganismos específicos en el receptor (16-20 g) (Charles River) en grupos de hasta 5 en jaulas de fondo sólido, individualmente ventiladas (IVC) con lecho de virutas de álamo. Se controlaron los entornos (flujo de aire, temperatura y humedad) en las jaulas por el sistema IVC

(Techniplast).

Había 5 grupos de tratamiento, los grupos 1-4 contenían 10 animales y el grupo 5 contenía 5 animales. Los grupos de tratamiento se resumen en la Tabla 1. Todos los tratamientos se administraron por vía intraperitoneal, y el volumen de dosis para los grupos 1-4 fue10 ml/kg y fue 20 ml/kg para el grupo 5. Los tratamiento se administraron cada 48 horas, y la dosis inicial se administró 24 horas antes de la exposición a TS inicial o al aire. Las dosis de tratamiento posteriores se administraron 1 hora antes de cada exposición a TS o al aire.

Tabla 1

Nº Grupo	Exposición a TS / aire	Nº Compuesto	Dosis mg/kg
1	Simulado	Vehículo	0
2	TS	Vehículo	0
3	TS	1	10
4	TS	2	10
5	TS	3	20

Exposición a TS

Se expusieron ratones (máximo 5 por cámara de exposición) a TS generado por cigarrillos (Tipo 1R1, suministrados por la University of Kentucky). La exposición inicial fue a 4 cigarrillos en el día 1, aumentando a un máximo de 6 cigarrillos por día en el día 6/7. Después la exposición hasta el día 11 fue de 6 cigarrillos/día. La velocidad de aumento se reguló con respecto a la tolerancia observada diariamente de los ratones. El grupo de control de los ratones se expuso a aire durante un periodo equivalente de tiempo en cada día de exposición (controles de exposición al aire).

Control de la salud:

Se pesaron los animales antes del inicio del estudio, en el día 6 del protocolo de exposición, y en el momento de la finalización. Todos los animales se controlaron durante y después de cada administración de sustancia de ensayo y exposición a TS.

Procedimientos terminales:

Se sacrificaron los animales por sobredosis de anestesia (pentobarbitona Na, 100 mg/kg i.p.) del siguiente modo: Todos los grupos se sacrificaron 24 horas después de la exposición a TS 11ª y final. Los ratones de todos los grupos de tratamiento se trataron del siguiente modo: Se tomaron muestras de sangre de la

arteria subclavia, se colocan en un tubo de microcentrífuga y se dejan coagular durante una noche a 4°C. Se retiró el coágulo y se centrifugó el fluido restante a 2900 rpm en una microcentrífuga durante 6 minutos. El suero sobrenadante resultante se decantó y almacenó a -40°C para el posible análisis PK. Se realizó un lavado broncoalveolar (BAL) usando 0,4 ml de solución salina tamponada con fosfato (PBS). Las células recuperadas del BAL se cuantificaron por recuentos celulares totales y diferenciales. Se retiraron los pulmones, se congelaron rápidamente en nitrógeno líquido y se almacenaron a -80°C para el posible análisis PK.

Análisis de Datos

Se realizó un ensayo para la normalidad sobre los datos. Si el ensayo era positivo, entonces se realizaba un ensayo preliminar usando un análisis de una vía del ensayo de la varianza (ANOVA de una vía) seguido de un post ensayo de comparación múltiple de Bonferroni para comparar los grupos de control y tratamiento. Si los datos no se distribuían de forma normal, entonces se empleaba un ensayo de Kruskal-Wallis seguido de comparaciones múltiples de Dunn. Los datos se consideraron significativos cuando $p<0,05$.

Resultados

Los grupos de tratamiento IL-1ra/dAb SA, muestran infiltrados celulares significativamente reducidos en el pulmón en comparación con el grupo de control expuesto a TS y tratado con vehículo (FIG. 5). El nivel de células en el pulmón se redujo en un 58% para células totales ($p < 0,01$), 56% para macrófagos ($p < 0,001$), 59% para células nucleares polimórficas ($p < 0,01$), 70% para eosinófilos ($p < 0,01$), y 65% para linfocitos ($p < 0,01$). Se observó una reducción del 29% en células epiteliales pero este cambio no fue significativo.

El grupo de tratamiento de combinación con IL1ra/dAb SA y dAb anti-TNFR1 PEGilado, muestra infiltrados celulares significativamente reducidos en el pulmón. Inhibición del 88% para células totales ($p <0,001$), 82% para macrófagos, 94% para células epiteliales, 93% para células nucleares polimórficas, 93% para eosinófilos y 86% para linfocitos. No se observaron reducciones significativas en ninguna de las poblaciones celulares en el grupo tratado con ENBREL® (etanercept; Immunex Corporation). ENBREL® (etanercept; Immunex Corporation) incluso condujo a una cantidad aumentada de células totales, aunque el aumento no fue estadísticamente significativo (FIG. 5).

Ejemplo 3. Administración Local de un Dominio Variable de Inmunoglobulina al

Tejido Pulmonar.

En este estudio, se administró un anticuerpo de dominio (V_H) que se une a lisozima de huevo de gallina localmente al tejido pulmonar por administración intranasal, y se determinó la farmacocinética. Los resultados demuestran que los anticuerpos de dominio pueden suministrarse localmente a un modelo de tejido pulmonar.

Métodos

Se alojaron ratones hembra (C57BL/6) que se habían criado aislados y se habían certificado libres de microorganismos específicos en el receptor (16-20 g) (Charles River) en grupos de hasta 5 en jaulas de fondo sólido, individualmente ventiladas (IVC) con lecho de virutas de álamo. Se controlaron los entornos (flujo de aire, temperatura y humedad) en las jaulas por el sistema IVC (Techniplast).

El anticuerpo de dominio HEL4 es un V_H que se une a lisozima de huevo de gallina. (Véase, Jespers et al. J. Mol. Biol., 337:893-903 (2004)). El monómero HEL-4 (12 mg/ml) que contenía una marca HA para la detección se diluyó en citrato sódico 20 mM pH 6,0, NaCl 100 mM. Los ratones se anestesiaron ligeramente (Isofluorano/O_2) y se echó gota a gota 50 microlitros de solución dAb o control de vehículo con cuidado en las fosas nasales. Los animales se mantuvieron en posición erguida durante unos pocos segundos mientras respiraban espontáneamente la solución antes de permitir que se recuperaran y volvieran a sus jaulas.

Grupos de Tratamiento

Había 17 grupos, los grupos a los que se administró HEL-4 contenían cada uno 3 ratones, mientras que los grupos de control de vehículo contenían cada uno dos ratones. El volumen de dosis fue 50 µl (25 µl/fosa nasal), y todos ratones se trataron en el mismo día. Los ratones se sacrificaron 1, 2, 5, 8 ó 24 horas después de que se administrara el tratamiento (8 horas y 24 horas después del tratamiento para grupos de vehículo). El protocolo del estudio se resume en la Tabla 2.

Tabla 2

Nº Grupo	Tratamiento	Dosis	Concentración mg/ml	Momento de sacrificio después de la administración
1	HEL-4	30 mg/kg	12 mg/ml	1
2	HEL-4	30 mg/kg	12 mg/ml	2
3	HEL-4	30 mg/kg	12 mg/ml	5

4	HEL-4	30 mg/kg	12 mg/ml	8
5	HEL-4	30 mg/kg	12 mg/ml	24
6	HEL-4	3 mg/kg	1,2 mg/ml	1
7	HEL-4	3 mg/kg	1,2 mg/ml	2
8	HEL-4	3 mg/kg	1,2 mg/ml	5
9	HEL-4	3 mg/kg	1,2 mg/ml	8
10	HEL-4	3 mg/kg	1,2 mg/ml	24
11	HEL-4	1 mg/kg	0,4 mg/ml	1
12	HEL-4	1 mg/kg	0,4 mg/ml	2
13	HEL-4	1 mg/kg	0,4 mg/ml	5
14	HEL-4	1 mg/kg	0,4 mg/ml	8
15	HEL-4	1 mg/kg	0,4 mg/ml	24
16	Vehículo	50 µl/ratón	0	8
17	Vehículo	50 µl/ ratón	0	24

Control de la salud

Se pesaron los animales antes del inicio del estudio. Todos animales se controlaron durante y después de cada administración. Los animales en los grupos de 24 horas se controlaron a intervalos regulares durante una noche.

Procedimientos terminales

Se sacrificaron los animales por sobredosis de anestesia (pentobarbitona Na, 100 mg/kg i.p.). Se tomó sangre de la vena subclavia, se colocó en un tuvo de microcentrífuga y se dejó coagular durante una noche a 4°C. El coágulo se retiró con cuidado y se centrifugó el fluido restante a 2900 rpm en una microcentrífuga durante 6 minutos. El sobrenadante resultante se decantó, se colocó en un tubo reciente, se congeló y se almacenó a -40°C antes del análisis. Se realizó un lavado broncoalveolar (BAL) usando 0,4 ml de solución salina tamponada con fosfato (PBS) que se infundió y retiró 3 veces. El BAL se centrifugó a 2700 rpm en una microcentrífuga durante 6 minutos y se retiró el sobrenadante y se almacenó a -40°C antes del análisis. Se resuspendió el sedimento celular en un volumen adecuado de PBS y se determinó el recuento celular total usando un hemocitómetro. Se prepararon portaobjetos Cytospin para determinaciones celulares diferenciales. Se escindieron los pulmones, se congelaron rápidamente y se almacenaron a -80°C antes del análisis. Se pulverizaron los pulmones usando

un mortero y una mano de mortero en nitrógeno líquido y se disolvieron en Reactivo de Extracción de Proteínas Tisulares T-PER® (Pierce) y se homogeneizaron usando 40 golpes con un homogeneizador dounce.

ELISA para detectar HEL-4 marcado con HA

Se cubrió una placa de ensayo Maxisorp (Nunc) de 96 pocillos durante una noche a 4°C con 100 µl por pocillo de anticuerpo policlonal de cabra anti-marca HA (Abcam) a 2 µg/ml en tampón carbonato. Los pocillos se lavaron 3 veces con tween al 0,05%/PBS y 3 veces con PBS. Se añadieron 200 µl por pocillo de BSA al 2% en PBS para bloquear la placa. Después del bloqueo, se lavaron los pocillos y después se añadieron 100 µl de patrón dAb marcado con HA o muestra. Los pocillos se lavaron y después se añadieron 100 µl de Proteína A - HRP (dilución 1:5000; Amersham) a cada pocillo. Las placas se revelaron añadiendo 100 µl de solución SureBlue 1-Component TMB MicroWell Peroxidase (KPL, Gaithersburg, USA) a cada pocillo, y se dejó la placa a temperatura ambiente hasta que se hubo revelado una señal adecuada. La reacción se detuvo por la adición de HCl y se leyó la absorbancia a 450 nm.

Resultados

Los recuentos celulares BAL totales mostraron que administrar el anticuerpo de dominio HEL-4 a dosis de 1, 3 ó 30 mg/kg no causó inflamación significativa en los pulmones. Algunos de los animales tuvieron infiltrados celulares aumentados pero éstos no fueron significativamente diferentes de los animales tratados con el vehículo solo. Los niveles de HEL-4 en el BAL muestran que los dAb se suministran de forma eficaz en el pulmón profundo (FIG. 6). Se observó un efecto relacionado con la dosis. A las 2 horas después de la administración, se detectó un nivel máximo de 700 µg/ml en el pulmón con la dosificación de 30 mg/kg. Por tanto, aproximadamente el 48% (280 µg de los 600 µg totales suministrados) del material administrado se recuperó del pulmón, que significa que más del 48% del material que se administró se suministraba al pulmón pero no todos los dAb suministrados al pulmón pueden recuperarse, o está presente en los tejidos adyacentes. Los niveles en el BAL son elevados durante un periodo prolongado de tiempo y parece haber una liberación lenta en los tejidos adyacentes.

Se detectaron niveles en suero de HEL-4 en los grupos de dosis de 3 mg/kg y 30 mg/kg (FIG. 7). Los niveles en suero mostraron un patrón similar que

los niveles en BAL. Parece haber un nivel máximo 2 horas después de la administración, seguido de una disminución lenta. A las 2 horas después de la administración, se detectaron niveles máximos de 3,5 μg/ml en el suero con la dosis de 30 mg/kg. Esto significa que aproximadamente el 1% (5 μg de los 600 μg administrados) del material administrado se detectó en el suero.

Ejemplo 4. Administración Local de un Antagonista de IL-1R1 al Tejido Pulmonar.

En este estudio se administró el antagonista de IL-1R1, KINARET® (anakinra; Amgen) una forma recombinante, no glicosilada del antagonista del receptor de interleuquina-1 humano (IL-1Ra) que difiere del IL-1Ra humano nativo en que tiene la adición de un único resto de metionina en su extremo amino, por administración intra-nasal, y se evaluó la farmacocinética.

Métodos

Se diluyó KINARET® (anakinra; Amgen) en citrato sódico 20 mM pH 6,0, NaCl 100 mM. Todos los animales se trataron en el mismo día en 1 a 2 horas de calentamiento de la solución.

Se alojaron ratones hembra (C57BL/6) que se habían criado aislados y se habían certificado libres de microorganismos específicos en el receptor (16-20 g) (Charles River) en grupos de hasta 5 en jaulas de fondo sólido, individualmente ventiladas (IVC) con lecho de virutas de álamo. Se controlaron los entornos (flujo de aire, temperatura y humedad) en las jaulas por el sistema IVC (Techniplast).

Había 5 grupos de tratamiento, y cada grupo contenía 3 animales. Los grupos de tratamiento se resumen en la Tabla 3. Todos los tratamientos se administraron por vía intranasal, y el volumen de dosis fue 50 microlitros (25 microlitros por fosa nasal). Los ratones se sacrificaron 1, 2, 5, 8, ó 24 horas después de la administración.

Tabla 3

Nº Grupo	Dosis	Concentración mg/ml	Momento de sacrificio después de la administración
1	1 mg/kg	0,4mg/ml	1
2	1 mg/kg	0,4mg/ml	2
3	1 mg/kg	0,4mg/ml	5
4	1 mg/kg	0,4mg/ml	8
5	1 mg/kg	0,4mg/ml	24

ELISA para detectar IL1ra.

Se recubrió una placa de ensayo Maxisorp (Nunc) de 96 pocillos durante una noche a 4ºC con 50 µl por pocillo con anticuerpo de ratón anti-IL1R1 humano (R&D systems) a 4 µg/ml en tampón de recubrimiento carbonato pH 9,4. Los pocillos se lavaron 3 veces con tween al 0,05%/PBS y 3 veces con PBS. Se añadieron 200 µl por pocillo de BSA al 1% en PBS para bloquear la placa durante 1 hora. Los pocillos se lavaron y después se añadieron 100 µl de IL1 R1 a 500 ng/ml (R&D systems) en BSA al 0,1%/tween al 0,05%/PBS durante 1 hora. Los pocillos se lavaron y después se añadieron 100 µl de patrón IL1ra o muestra en BSA al 0,1%/tween al 0,05%/PBS. El patrón IL1ra y las muestras se incubaron con el receptor durante 30 minutos. Después se añadió IL-1β (R&D Systems) a una concentración final de 4 ng/ml y se incubaron las placas durante otra hora. Los pocillos se lavaron y se detectó la IL-1β unida con anticuerpo anti-IL-1β biotinilado (R&D systems) a 0,5 µg/ml en BSA al 0,1%/tween al 0,05%/PBS durante 1 hora. Los pocillos se lavaron y después se añadieron 100 µl de anticuerpo anti-biotina-HRP (Stratech) (1/5000 en BSA al 0,1%/tween al 0,05%/PBS) durante 1 hora. Las placas se revelaron con 100 µl de solución SureBlue 1-Component TMB MicroWell Peroxidase (KPL, Gaithersburg, USA) que se añadió a cada pocillo, y se dejó la placa a temperatura ambiente hasta que se reveló una señal adecuada (~15 minutos). La reacción se detuvo por la adición de HCl y se leyó la absorbancia a 450 nm.

Resultados

El nivel en el BAL (FIG. 8) fue máximo 1 hora después de la administración y fue ~11 µg/ml (~2,75 µg en 0,25 ml de fluido BAL). Esto significa que al menos el 14% (2,75 µg de los 20 µg totales administrados) del material administrado se suministra en el pulmón. Estará presente más material en los tejidos adyacentes pero éste no puede recuperarse. Los niveles en el BAL son elevados durante un periodo prolongado de tiempo y muestran una disminución gradual en 24 horas. (Disminución > 10 veces después de 24 horas).

Los niveles en el pulmón (FIG. 8) son máximos a 1 hora y fueron ~3,3 µg/ml. Esto significa que al menos el 16% (3,3 µg de los 20 µg totales administrados) del material administrado está presente en el pulmón. Los niveles en el pulmón son elevados durante un periodo prolongado de tiempo y muestran una disminución gradual en 24 horas. (Disminución > 10 veces después de 24 horas).

En nivel en el suero (FIG. 8) a 1 hora fue ~260 ng/ml. A 5 horas los niveles en el suero fueron máximos (350 ng/ml). Esto significa que el porcentaje de la dosis suministrada total presente en el suero a 5 horas es ~2,6% (La dosis total administrada fue 20 μg; 1,5 ml de volumen de sangre). Los niveles en el suero muestran una disminución lenta y después de 24 horas hay una disminución solamente de 5 veces en los niveles.

Ejemplo 5. Administración Local de Antagonistas de IL-1R1 al Tejido Pulmonar en un Modelo Subcrónico de COPD en ratones C57BL/6.

En vista de la capacidad demostrada de administrar localmente un antagonista al pulmón por administración intranasal, se realizó un estudio piloto para evaluar esta vía de suministro en un modelo de enfermedad. En este estudio, se administró IL1ra por vía intranasal 1 hora antes de cada exposición a aire o TS. Se examinaron los efectos en los cambios inducidos por fumar tabaco (TS) en los índices de inflamación pulmonar inducidos por 11 exposiciones a TS consecutivas diarias 24 h después de la exposición final. Se usó el compuesto anti-TNF ENBREL® (etanercept; Immunex Corporation) como control positivo.

Sustancia de Ensayo 1: ENBREL® (etanercept; Immunex Corporation)

Sustancia de Ensayo 2: KINARET® (anakinra; Amgen)

El vehículo fue citrato sódico estéril pH 6,0, NaCl 100 mM.

Métodos

Se alojaron ratones hembra (C57BL/6) que se habían criado aislados y se habían certificado libres de microorganismos específicos en el receptor (16-20 g) (Charles River) en grupos de hasta 5 en jaulas de fondo sólido, individualmente ventiladas (IVC) con lecho de virutas de álamo. Se controlaron los entornos (flujo de aire, temperatura y humedad) en las jaulas por el sistema IVC (Techniplast).

Había 4 grupos de tratamiento, y cada grupo contenía 10 animales. Los grupos de tratamiento se resumen en la Tabla 4. Todos los tratamientos se administraron por vía intranasal, y el volumen de dosis fue 50 microlitros (25 microlitros por fosa nasal). Los ratones se sacrificaron 1, 2, 5, 8, ó 24 horas después de la administración. Los tratamientos se administraron cada 1 hora antes de cada exposición a TS o al aire.

Tabla 4

Nº Grupo	Exposición TS / Aire	Nº Compuesto	Dosis mg/kg
1	Aire	Vehículo	0
2	TS	Vehículo	0
3	TS	1	1,0
4	TS	2	1,0

Exposición a TS

Se expusieron los ratones (máximo 5 por cámara de exposición) a TS generado por cigarrillos (Tipo 1R1, suministrados por la University of Kentucky). La exposición inicial fue a 4 cigarrillos en el día 1, aumentando hasta un máximo de 6 cigarrillos por día en el día 6/7. Después la exposición hasta el Día 11 fue a 6 cigarrillos por día. La velocidad de aumento se reguló con respecto a la tolerancia observada diariamente de los ratones. El grupo de control de ratones se expuso a aire durante un periodo equivalente de tiempo en cada día de exposición (Exposición al aire).

Control de la salud:

Se pesaron los animales antes del inicio del estudio, en el día 6 del protocolo de exposición, y en el momento de la finalización. Todos animales se controlaron durante y después de cada administración de sustancia de ensayo y Exposición a TS.

Procedimientos terminales:

Se sacrificaron los animales por sobredosis de anestesia (pentobarbitona Na, 100 mg/kg i.p.) del siguiente modo: Todos los grupos se sacrificaron 24 horas después de la exposición a TS 11ª y final. Los ratones de todos los grupos de tratamiento se trataron del siguiente modo: Se tomaron muestras de sangre de la arteria subclavia, se colocan en un tubo de microcentrífuga y se dejaron coagular durante una noche a 4ºC. Se retiró el coágulo y se centrifugó el fluido restante a 2900 rpm en una microcentrífuga durante 6 minutos. El suero sobrenadante resultante se decantó y almacenó a -40ºC para el posible análisis PK. Se realizó un lavado broncoalveolar (BAL) usando 0,4 ml de solución salina tamponada con fosfato (PBS). Las células recuperadas del BAL se cuantificaron por recuentos celulares totales y diferenciales. Se retiraron los pulmones, se congelaron rápidamente en nitrógeno líquido y se almacenaron a -80ºC para el posible análisis PK.

Análisis de datos

Se realizó un ensayo para la normalidad sobre los datos. Si el ensayo era positivo, entonces se realizaba un ensayo preliminar usando un análisis de una vía del ensayo de la varianza (ANOVA de una vía) seguido de un post ensayo de comparación múltiple de Bonferroni para comparar los grupos de control y tratamiento. Si los datos no estaban distribuidos normalmente, entonces se empleaba un ensayo de Kruskal-Wallis seguido de comparaciones múltiples de Dunn. Los datos se consideraron significativos cuando $p<0,05$.

Resultados

Este estudio piloto se realizó para evaluar el suministro local de antagonistas de IL-1R1 a tejido pulmonar en un modelo de enfermedad respiratoria. Los resultados mostraron que el nivel de células totales en el grupo tratado con KINARET® (anakinra; Amgen) era un 29% inferior (y un 11% inferior en el grupo tratado con ENBREL® (etanercept; Immunex Corporation)) que en el grupo de control que se expuso a TS por vehículo administrado. Aunque los cambios observados en este estudio piloto no consiguieron significado estadístico, los resultados indican que los antagonistas polipeptídicos pueden administrarse localmente al tejido pulmonar.

Aunque esta invención se ha mostrado y descrito particularmente con referencia a realizaciones preferidas de la misma, los especialistas en la técnica entenderán que pueden hacerse diversos cambios en la forma y los detalles sin alejarse del alcance de la invención abarcada por las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Uso de un antagonista del Receptor Tipo 1 de Interleuquina 1 (IL-1R1) para la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad respiratoria, donde dicho antagonista de IL-1R1 comprende un dominio polipeptídico que tiene especificidad de unión por el Receptor Tipo 1 de Interleuquina 1 (IL-1R1) e inhibe la unión de Interleuquina-1 (IL-1) a IL-1R1, y donde dicho dominio polipeptídico que tiene especificidad de unión por IL-1R1 se proporciona por un dominio variable sencillo de inmunoglobulina o fragmento de unión a antígeno del mismo, antagonista del receptor de Interleuquina-1 (IL-1ra) o una variante funcional de IL-1ra.

2. El uso de la reivindicación 1, donde dicho dominio polipeptídico que tiene especificidad de unión por IL-1R1 inhibe la unión de IL-1 a IL-1R1 con una IC50 que es $\leq$ 1 μM.

3. El uso de la reivindicación 1, donde dicho dominio polipeptídico que tiene especificidad de unión por IL-1R1 inhibe la liberación de Interleuquina-8 inducida por IL-1 por células MRC-5 (Nº de Acceso ATCC CCL-171) en un ensayo *in vitro* con una ND50 que es $\leq$ 1 μM.

4. El uso de la reivindicación 1, donde dicho dominio polipeptídico que tiene especificidad de unión por IL-1R1 inhibe la liberación de Interleuquina-8 inducida por IL-1 por células MRC-5 (Nº de Acceso ATCC CCL-171) en un ensayo *in vitro* con una ND50 que es $\leq$ 1 nM.

5. El uso de la reivindicación 1, donde dicho dominio polipeptídico que tiene especificidad de unión por IL-1R1 inhibe la liberación de Interleuquina-6 inducida por IL-1 en un ensayo de sangre completa con una ND50 que es $\leq$ 1 μM.

6. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde dicho dominio polipeptídico que tiene especificidad de unión por IL-1R1 es un fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo, y dicho fragmento de unión a antígeno es un dominio variable sencillo de inmunoglobulina.

7. El uso de la reivindicación 6, donde una o más de las regiones flanqueantes (FR) en dicho dominio variable sencillo de inmunoglobulina comprende (a) la secuencia de aminoácidos de una región flanqueante humana, (b) al menos 8 aminoácidos contiguos de la secuencia de aminoácidos de una región flanqueante humana, o (c) una secuencia de aminoácidos codificada por un segmento del gen de anticuerpo de la línea germinal humana, donde dichas regiones flanqueantes son como se define por Kabat.

8. El uso de la reivindicación 6, donde las secuencias de aminoácidos de una o más regiones flanqueantes en dicho dominio variable sencillo de inmunoglobulina son iguales que la secuencia de aminoácidos de una región flanqueante correspondiente codificada por un segmento del gen de anticuerpo de la línea germinal humana, o las secuencias de aminoácidos de una o más de dichas regiones flanqueantes comprenden colectivamente hasta 5 diferencias de aminoácidos con relación a las regiones flanqueantes correspondientes codificadas por un segmento del gen de anticuerpo de la línea germinal humana.

9. El uso de la reivindicación 6, donde las secuencias de aminoácidos de FR1, FR2, FR3 y FR4 en dicho dominio variable sencillo de inmunoglobulina son iguales que las secuencias de aminoácidos de regiones flanqueantes correspondientes codificadas por un segmento del gen de anticuerpo de la línea germinal humana, o las secuencias de aminoácidos de FR1, FR2, FR3 y FR4 contienen colectivamente hasta 10 diferencias de aminoácidos con relación a las regiones flanqueantes correspondientes codificadas por un segmento del gen de anticuerpo de la línea germinal humana.

10. El uso de la reivindicación 6, donde el dominio variable sencillo de inmunoglobulina comprende las regiones FR1, FR2 y FR3, y las secuencias de aminoácidos de dichas FR1, FR2 y FR3 son iguales que las secuencias de aminoácidos de regiones flanqueantes correspondientes codificadas por un segmento del gen de anticuerpo de la línea germinal humana.

11. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 7-10, donde dicho segmento del gen de anticuerpo de la línea germinal humana comprende DPK9 y JK1.

12. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 6-11, donde dicho dominio variable sencillo de inmunoglobulina compite por la unión a IL-1R1 con un dominio variable sencillo de inmunoglobulina seleccionado entre el grupo compuesto por DOM4-122-23 (SEC ID Nº 1), DOM4-122-24 (SEC ID Nº 2), DOM4-130-30 (SEC ID Nº 3), DOM4-130-46 (SEC ID Nº 4), DOM4-130-51 (SEC ID Nº 5), DOM4-130-53 (SEC ID Nº 6), DOM4-130-54 (SEC ID Nº 7), DOM4-1 (SEC ID Nº 8), DOM4-2 (SEC ID Nº 9), DOM4-3 (SEC ID Nº 10), DOM4-4 (SEC ID Nº 11), DOM4-5 (SEC ID Nº 12), DOM4-6 (SEC ID Nº 13), DOM4-7 (SEC ID Nº 14), DOM4-8 (SEC ID Nº 15), DOM4-9 (SEC ID Nº 16), DOM4-10 (SEC ID Nº 17),DOM4-11 (SEC ID Nº 18), DOM4-12 (SEC ID Nº 19), DOM4-13 (SEC ID Nº 20), DOM4-14 (SEC ID Nº 21), DOM4-15 (SEC ID Nº 22), DOM4-20 (SEC ID Nº 23), DOM4-21 (SEC ID Nº 24), DOM4-22 (SEC ID Nº 25), DOM4-23 (SEC ID Nº 26), DOM4-25 (SEC ID Nº 27), DOM4-26 (SEC ID Nº 28), DOM4-27 (SEC ID Nº 29), DOM4-28 (SEC ID Nº 30), DOM4-29 (SEC ID Nº 31), DOM4-31 (SEC ID Nº 32), DOM4-32 (SEC ID Nº 33), DOM4-33 (SEC ID Nº 34), DOM4-34 (SEC ID Nº 35), DOM4-36 (SEC ID Nº 36), DOM4-37 (SEC ID Nº 37), DOM4-38 (SEC ID Nº 38), DOM4-39 (SEC ID Nº 39), DOM4-40 (SEC ID Nº 40), DOM4-41 (SEC ID Nº 41), DOM4-42 (SEC ID Nº 42), DOM4-44 (SEC ID Nº 43), DOM4-45 (SEC ID Nº 44), DOM4-46 (SEC ID Nº 45), DOM4-49 (SEC ID Nº 46), DOM4-50 (SEC ID Nº 47), DOM4-74 (SEC ID Nº 48), DOM4-75 (SEC ID Nº 49), DOM4-76 (SEC ID Nº 50), DOM4-78 (SEC ID Nº 51), DOM4-79 (SEC ID Nº 52), DOM4-80 (SEC ID Nº 53), DOM4-81 (SEC ID Nº 54), DOM4-82 (SEC ID Nº 55), DOM4-83 (SEC ID Nº 56), DOM4-84 (SEC ID Nº 57), DOM4-85 (SEC ID Nº 58), DOM4-86 (SEC ID Nº 59), DOM4-87 (SEC ID Nº 60), DOM4-88 (SEC ID Nº 61), DOM4-89 (SEC ID Nº 62), DOM4-90 (SEC ID Nº 63), DOM4-91 (SEC ID Nº 64), DOM4-92 (SEC ID Nº 65), DOM4-93 (SEC ID Nº 66), DOM4-94 (SEC ID Nº 67), DOM4-95 (SEC ID Nº 68), DOM4-96 (SEC ID Nº 69), DOM4-97 (SEC ID Nº 70), DOM4-98 (SEC ID Nº 71), DOM4-99 (SEC ID Nº 72), DOM4-100 (SEC ID Nº 73), DOM4-101 (SEC ID Nº 74), DOM4-102 (SEC ID Nº 75), DOM4-103 (SEC ID Nº 76), DOM4-104 (SEC ID Nº 77), DOM4-105 (SEC ID Nº 78), DOM4-106 (SEC ID Nº 79), DOM4-107 (SEC ID Nº 80), DOM4-108 (SEC ID Nº 81), DOM4-109 (SEC ID Nº 82), DOM4-110 (SEC ID Nº 83), DOM4-111 (SEC ID Nº 84), DOM4-112 (SEC ID Nº 85), DOM4-113 (SEC ID Nº 86), DOM4-114 (SEC ID Nº 87), DOM4-115 (SEC ID Nº 88), DOM4-116 (SEC ID Nº 89), DOM4-117 (SEC ID Nº 90), DOM4-118 (SEC ID Nº 91), DOM4-119 (SEC ID Nº

92), DOM4-120 (SEC ID Nº 93), DOM4-121 (SEC ID Nº 94), DOM4-122 (SEC ID Nº 95), DOM4-122-1 (SEC ID Nº 96), DOM4-122-2 (SEC ID Nº 97), DOM4-122-3 (SEC ID Nº 98), DOM4-122-4 (SEC ID Nº 99), DOM4-122-5 (SEC ID Nº 100), DOM4-122-6 (SEC ID Nº 101), DOM4-122-7 (SEC ID Nº 102), DOM4-122-8 (SEC ID Nº 103), DOM4-122-9 (SEC ID Nº 104), DOM4-122-10 (SEC ID Nº 105), DOM4-122-11 (SEC ID Nº 106), DOM4-122-12 (SEC ID Nº 107), DOM4-122-13 (SEC ID Nº 108), DOM4-122-14 (SEC ID Nº 109), DOM4-122-15 (SEC ID Nº 110), DOM4-122-16 (SEC ID Nº 111), DOM4-122-17 (SEC ID Nº 112), DOM4-122-18 (SEC ID Nº 113), DOM4-122-19 (SEC ID Nº 114), DOM4-122-20 (SEC ID Nº 115), DOM4-122-21 (SEC ID Nº 116), DOM4-122-22 (SEC ID Nº 117), DOM4-122-25 (SEC ID Nº 118), DOM4-122-26 (SEC ID Nº 119), DOM4-122-27 (SEC ID Nº 120), DOM4-122-28 (SEC ID Nº 121), DOM4-122-29 (SEC ID Nº 122), DOM4-122-30 (SEC ID Nº 123), DOM4-122-31 (SEC ID Nº 124), DOM4-122-32 (SEC ID Nº 125), DOM4-122-33 (SEC ID Nº 126), DOM4-122-34 (SEC ID Nº 127), DOM4-122-35 (SEC ID Nº 128), DOM4-122-36 (SEC ID Nº 129), DOM4-122-37 (SEC ID Nº 130), DOM4-122-38 (SEC ID Nº 131), DOM4-122-39 (SEC ID Nº 132), DOM4-122-40 (SEC ID Nº 133), DOM4-122-41 (SEC ID Nº 134), DOM4-122-42 (SEC ID Nº 135), DOM4-122-43 (SEC ID Nº 136), DOM4-122-44 (SEC ID Nº 137), DOM4-122-45 (SEC ID Nº 138), DOM4-122-46 (SEC ID Nº 139), DOM4-122-47 (SEC ID Nº 140), DOM4-122-48 (SEC ID Nº 141), DOM4-122-49 (SEC ID Nº 142), DOM4-122-50 (SEC ID Nº 143), DOM4-122-51 (SEC ID Nº 144), DOM4-122-52 (SEC ID Nº 145), DOM4-122-54 (SEC ID Nº 146), DOM4-122-55 (SEC ID Nº 147), DOM4-122-56 (SEC ID Nº 148), DOM4-122-57 (SEC ID Nº 149), DOM4-122-58 (SEC ID Nº 150), DOM4-122-59 (SEC ID Nº 151), DOM4-122-60 (SEC ID Nº 152), DOM4-122-61 (SEC ID Nº 153), DOM4-122-62 (SEC ID Nº 154), DOM4-122-63 (SEC ID Nº 155), DOM4-122-64 (SEC ID Nº 156), DOM4-122-65 (SEC ID Nº 157), DOM4-122-66 (SEC ID Nº 158), DOM4-122-67 (SEC ID Nº 159), DOM4-122-68 (SEC ID Nº 160), DOM4-122-69 (SEC ID Nº 161), DOM4-122-70 (SEC ID Nº 162), DOM4-122-71 (SEC ID Nº 163), DOM4-122-72 (SEC ID Nº 164), DOM4-122-73 (SEC ID Nº 165), DOM4-123 (SEC ID Nº 166), DOM4-124 (SEC ID Nº 167) DOM4-125 (SEC ID Nº 168), DOM4-126 (SEC ID Nº 169), DOM4-127 (SEC ID Nº 170), DOM4-128 (SEC ID Nº 171), DOM4-129 (SEC ID Nº 172), DOM4-129-1 (SEC ID Nº 173,) DOM4-129-2 (SEC ID Nº 174), DOM4-129-3 (SEC ID Nº 175), DOM4-129-4 (SEC ID Nº 176), DOM4-129-5 (SEC ID Nº 177), DOM4-129-6 (SEC ID Nº 178), DOM4-129-7 (SEC ID Nº 179), DOM4-129-8 (SEC ID Nº 180), DOM4-129-9 (SEC ID Nº 181),

DOM4-129-10 (SEC ID Nº 182), DOM4-129-11 (SEC ID Nº 183), DOM4-129-12 (SEC ID Nº 184), DOM4-129-13 (SEC ID Nº 185), DOM4-129-14 (SEC ID Nº 186), DOM4-129-15 (SEC ID Nº 187), DOM4-129-16 (SEC ID Nº 188), DOM4-129-17 (SEC ID Nº 189), DOM4-129-18 (SEC ID Nº 190), DOM4-129-19 (SEC ID Nº 191), DOM4-129-20 (SEC ID Nº 192), DOM4-129-21 (SEC ID Nº 193), DOM4-129-22 (SEC ID Nº 194), DOM4-129-23 (SEC ID Nº 195), DOM4-129-24 (SEC ID Nº 196), DOM4-129-25 (SEC ID Nº 197), DOM4-129-26 (SEC ID Nº 198), DOM4-129-27 (SEC ID Nº 199), DOM4-129-28 (SEC ID Nº 200), DOM4-129-29 (SEC ID Nº 201), DOM4-129-31 (SEC ID Nº 202), DOM4-129-32 (SEC ID Nº 203), DOM4-129-33 (SEC ID Nº 204), DOM4-129-34 (SEC ID Nº 205), DOM4-129-35 (SEC ID Nº 206), DOM4-129-37 (SEC ID Nº 207), DOM4-129-38 (SEC ID Nº 208), DOM4-129-39 (SEC ID Nº 209), DOM4-129-40 (SEC ID Nº 210), DOM4-129-41 (SEC ID Nº 211), DOM4-129-42 (SEC ID Nº 212), DOM4-129-43 (SEC ID Nº 213), DOM4-129-44 (SEC ID Nº 214), DOM4-130 (SEC ID Nº 215), DOM4-130-1 (SEC ID Nº 216), DOM4-130-2 (SEC ID Nº 217), DOM4-130-3 (SEC ID Nº 218), DOM4-130-4 (SEC ID Nº 219), DOM4-130-5 (SEC ID Nº 220), DOM4-130-6 (SEC ID Nº 221), DOM4-130-7 (SEC ID Nº 222), DOM4-130-8 (SEC ID Nº 223), DOM4-130-9 (SEC ID Nº 224), DOM4-130-10 (SEC ID Nº 225), DOM4-130-11 (SEC ID Nº 226), DOM4-130-12 (SEC ID Nº 227), DOM4-130-13 (SEC ID Nº 228), DOM4-130-14 (SEC ID Nº 229), DOM4-130-15 (SEC ID Nº 230), DOM4-130-16 (SEC ID Nº 231), DOM4-130-17 (SEC ID Nº 232), DOM4-130-18 (SEC ID Nº 233), DOM4-130-19 (SEC ID Nº 234), DOM4-130-20 (SEC ID Nº 235), DOM4-130-21 (SEC ID Nº 236),DOM4-130-22 (SEC ID Nº 237),DOM4-130-23 (SEC ID Nº 238), DOM4-130-24 (SEC ID Nº 239), DOM4-130-25 (SEC ID Nº 240), DOM4-130-26 (SEC ID Nº 241), DOM4-130-27 (SEC ID Nº 242), DOM4-130-28 (SEC ID Nº 243), DOM4-130-31 (SEC ID Nº 244), DOM4-130-32 (SEC ID Nº 245), DOM4-130-33 (SEC ID Nº 246), DOM4-130-34 (SEC ID Nº 247), DOM4-130-35 (SEC ID Nº 248), DOM4-130-36 (SEC ID Nº 249), DOM4-130-37 (SEC ID Nº 250), DOM4-130-38 (SEC ID Nº 251), DOM4-130-39 (SEC ID Nº 252), DOM4-130-40 (SEC ID Nº 253), DOM4-130-41 (SEC ID Nº 254), DOM4-130-42 (SEC ID Nº 255), DOM4-130-43 (SEC ID Nº 256), DOM4-130-44 (SEC ID Nº 257), DOM4-130-45 (SEC ID Nº 258), DOM4-130-46 (SEC ID Nº 259), DOM4-130-47 (SEC ID Nº 260), DOM4-130-48 (SEC ID Nº 261), DOM4-130-49 (SEC ID Nº 262), DOM4-130-50 (SEC ID Nº 263), DOM4-130-51 (SEC ID Nº 264), DOM4-130-52 (SEC ID Nº 265), DOM4-130-53 (SEC ID Nº 266), DOM4-130-54 (SEC ID Nº 267), DOM4-130-55 (SEC ID Nº 268), DOM4-130-56 (SEC ID

Nº 269), DOM4-130-57 (SEC ID Nº 270), DOM4-130-58 (SEC ID Nº 271), DOM4-130-59 (SEC ID Nº 272), DOM4-130-60 (SEC ID Nº 273), DOM4-130-61 (SEC ID Nº 274), DOM4-130-62 (SEC ID Nº 275), DOM4-130-63 (SEC ID Nº 276), DOM4-130-64 (SEC ID Nº 277), DOM4-130-65 (SEC ID Nº 278), DOM4-130-66 (SEC ID Nº 279), DOM4-130-67 (SEC ID Nº 280), DOM4-130-68 (SEC ID Nº 281), DOM4-130-69 (SEC ID Nº 282), DOM4-130-70 (SEC ID Nº 283), DOM4-130-71 (SEC ID Nº 284), DOM4-130-72 (SEC ID Nº 285), DOM4-130-73 (SEC ID Nº 286), DOM4-130-74 (SEC ID Nº 287), DOM4-130-75 (SEC ID Nº 288), DOM4-130-76 (SEC ID Nº 289), DOM4-130-77 (SEC ID Nº 290), DOM4-130-78 (SEC ID Nº 291), DOM4-130-79 (SEC ID Nº 292), DOM4-130-80 (SEC ID Nº 293), DOM4-130-81 (SEC ID Nº 294), DOM4-130-82 (SEC ID Nº 295), DOM4-130-83 (SEC ID Nº 296), DOM4-130-84 (SEC ID Nº 297), DOM4-130-85 (SEC ID Nº 298), DOM4-130-86 (SEC ID Nº 299), DOM4-130-87 (SEC ID Nº 300), DOM4-130-88 (SEC ID Nº 301), DOM4-130-89 (SEC ID Nº 302), DOM4-130-90 (SEC ID Nº 303), DOM4-130-91 (SEC ID Nº 304), DOM4-130-92 (SEC ID Nº 305), DOM4-130-93 (SEC ID Nº 306), DOM4-130-94 (SEC ID Nº 307), DOM4-130-95 (SEC ID Nº 308), DOM4-130-96 (SEC ID Nº 309), DOM4-130-97 (SEC ID Nº 310), DOM4-130-98 (SEC ID Nº 311), DOM4-130-99 (SEC ID Nº 312), DOM4-130-100 (SEC ID Nº 313), DOM4-130-101 (SEC ID Nº 314), DOM4-130-102 (SEC ID Nº 315), DOM4-130-103 (SEC ID Nº 316), DOM4-130-104 (SEC ID Nº 317), DOM4-130-105 (SEC ID Nº 318), DOM4-130-106 (SEC ID Nº 319), DOM4-130-107 (SEC ID Nº 320), DOM4-130-108 (SEC ID Nº 321), DOM4-130-109 (SEC ID Nº 322), DOM4-130-110 (SEC ID Nº 323), DOM4-130-111 (SEC ID Nº 324), DOM4-130-112 (SEC ID Nº 325), DOM4-130-113 (SEC ID Nº 326), DOM4-130-114 (SEC ID Nº 327), DOM4-130-115 (SEC ID Nº 328), DOM4-130-116 (SEC ID Nº 329), DOM4-130-117 (SEC ID Nº 330), DOM4-130-118 (SEC ID Nº 331), DOM4-130-119 (SEC ID Nº 332), DOM4-130-120 (SEC ID Nº 333), DOM4-130-121 (SEC ID Nº 334), DOM4-130-122 (SEC ID Nº 335), DOM4-130-123 (SEC ID Nº 336), DOM4-130-124 (SEC ID Nº 337), DOM4-130-125 (SEC ID Nº 338), DOM4-130-126 (SEC ID Nº 339), DOM4-130-127 (SEC ID Nº 340), DOM4-130-128 (SEC ID Nº 341), DOM4-130-129 (SEC ID Nº 342), DOM4-130-130 (SEC ID Nº 343), DOM4-130-131 (SEC ID Nº 344), DOM4-130-132 (SEC ID Nº 345), DOM4-130-133 (SEC ID Nº 346), DOM4-131 (SEC ID Nº 347), DOM4-132 (SEC ID Nº 348), y DOM4-133 (SEC ID Nº 349).

13. El uso de la reivindicación 12, donde dicho dominio variable sencillo de

inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente una 90% de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo compuesto por DOM4-122-23 (SEC ID Nº 1), DOM4-122-24 (SEC ID Nº 2), DOM4-130-30 (SEC ID Nº 3), DOM4-130-46 (SEC ID Nº 4), DOM4-130-51 (SEC ID Nº 5), DOM4-130-53 (SEC ID Nº 6), DOM4-130-54 (SEC ID Nº 7), DOM4-1 (SEC ID Nº 8), DOM4-2 (SEC ID Nº 9), DOM4-3 (SEC ID Nº 10), DOM4-4 (SEC ID Nº 11), DOM4-5 (SEC ID Nº 12), DOM4-6 (SEC ID Nº 13), DOM4-7 (SEC ID Nº 14), DOM4-8 (SEC ID Nº 15), DOM4-9 (SEC ID Nº 16), DOM4-10 (SEC ID Nº 17),DOM4-11 (SEC ID Nº 18), DOM4-12 (SEC ID Nº 19), DOM4-13 (SEC ID Nº 20), DOM4-14 (SEC ID Nº 21), DOM4-15 (SEC ID Nº 22), DOM4-20 (SEC ID Nº 23), DOM4-21 (SEC ID Nº 24), DOM4-22 (SEC ID Nº 25), DOM4-23 (SEC ID Nº 26), DOM4-25 (SEC ID Nº 27), DOM4-26 (SEC ID Nº 28), DOM4-27 (SEC ID Nº 29), DOM4-28 (SEC ID Nº 30), DOM4-29 (SEC ID Nº 31), DOM4-31 (SEC ID Nº 32), DOM4-32 (SEC ID Nº 33), DOM4-33 (SEC ID Nº 34), DOM4-34 (SEC ID Nº 35), DOM4-36 (SEC ID Nº 36), DOM4-37 (SEC ID Nº 37), DOM4-38 (SEC ID Nº 38), DOM4-39 (SEC ID Nº 39), DOM4-40 (SEC ID Nº 40), DOM4-41 (SEC ID Nº 41), DOM4-42 (SEC ID Nº 42), DOM4-44 (SEC ID Nº 43), DOM4-45 (SEC ID Nº 44), DOM4-46 (SEC ID Nº 45), DOM4-49 (SEC ID Nº 46), DOM4-50 (SEC ID Nº 47), DOM4-74 (SEC ID Nº 48), DOM4-75 (SEC ID Nº 49), DOM4-76 (SEC ID Nº 50), DOM4-78 (SEC ID Nº 51), DOM4-79 (SEC ID Nº 52), DOM4-80 (SEC ID Nº 53), DOM4-81 (SEC ID Nº 54), DOM4-82 (SEC ID Nº 55), DOM4-83 (SEC ID Nº 56), DOM4-84 (SEC ID Nº 57), DOM4-85 (SEC ID Nº 58), DOM4-86 (SEC ID Nº 59), DOM4-87 (SEC ID Nº 60), DOM4-88 (SEC ID Nº 61), DOM4-89 (SEC ID Nº 62), DOM4-90 (SEC ID Nº 63), DOM4-91 (SEC ID Nº 64), DOM4-92 (SEC ID Nº 65), DOM4-93 (SEC ID Nº 66), DOM4-94 (SEC ID Nº 67), DOM4-95 (SEC ID Nº 68), DOM4-96 (SEC ID Nº 69), DOM4-97 (SEC ID Nº 70), DOM4-98 (SEC ID Nº 71), DOM4-99 (SEC ID Nº 72), DOM4-100 (SEC ID Nº 73), DOM4-101 (SEC ID Nº 74), DOM4-102 (SEC ID Nº 75), DOM4-103 (SEC ID Nº 76), DOM4-104 (SEC ID Nº 77), DOM4-105 (SEC ID Nº 78), DOM4-106 (SEC ID Nº 79), DOM4-107 (SEC ID Nº 80), DOM4-108 (SEC ID Nº 81), DOM4-109 (SEC ID Nº 82), DOM4-110 (SEC ID Nº 83), DOM4-111 (SEC ID Nº 84), DOM4-112 (SEC ID Nº 85), DOM4-113 (SEC ID Nº 86), DOM4-114 (SEC ID Nº 87), DOM4-115 (SEC ID Nº 88), DOM4-116 (SEC ID Nº 89), DOM4-117 (SEC ID Nº 90), DOM4-118 (SEC ID Nº 91), DOM4-119 (SEC ID Nº 92), DOM4-120 (SEC ID Nº 93), DOM4-121 (SEC ID Nº 94), DOM4-122 (SEC ID Nº 95), DOM4-122-1

(SEC ID Nº 96), DOM4-122-2 (SEC ID Nº 97), DOM4-122-3 (SEC ID Nº 98), DOM4-122-4 (SEC ID Nº 99), DOM4-122-5 (SEC ID Nº 100), DOM4-122-6 (SEC ID Nº 101), DOM4-122-7 (SEC ID Nº 102), DOM4-122-8 (SEC ID Nº 103), DOM4-122-9 (SEC ID Nº 104), DOM4-122-10 (SEC ID Nº 105), DOM4-122-11 (SEC ID Nº 106), DOM4-122-12 (SEC ID Nº 107), DOM4-122-13 (SEC ID Nº 108), DOM4-122-14 (SEC ID Nº 109), DOM4-122-15 (SEC ID Nº 110), DOM4-122-16 (SEC ID Nº 111), DOM4-122-17 (SEC ID Nº 112), DOM4-122-18 (SEC ID Nº 113), DOM4-122-19 (SEC ID Nº 114), DOM4-122-20 (SEC ID Nº 115), DOM4-122-21 (SEC ID Nº 116), DOM4-122-22 (SEC ID Nº 117), DOM4-122-25 (SEC ID Nº 118), DOM4-122-26 (SEC ID Nº 119), DOM4-122-27 (SEC ID Nº 120), DOM4-122-28 (SEC ID Nº 121), DOM4-122-29 (SEC ID Nº 122), DOM4-122-30 (SEC ID Nº 123), DOM4-122-31 (SEC ID Nº 124), DOM4-122-32 (SEC ID Nº 125), DOM4-122-33 (SEC ID Nº 126), DOM4-122-34 (SEC ID Nº 127), DOM4-122-35 (SEC ID Nº 128), DOM4-122-36 (SEC ID Nº 129), DOM4-122-37 (SEC ID Nº 130), DOM4-122-38 (SEC ID Nº 131), DOM4-122-39 (SEC ID Nº 132), DOM4-122-40 (SEC ID Nº 133), DOM4-122-41 (SEC ID Nº 134), DOM4-122-42 (SEC ID Nº 135), DOM4-122-43 (SEC ID Nº 136), DOM4-122-44 (SEC ID Nº 137), DOM4-122-45 (SEC ID Nº 138), DOM4-122-46 (SEC ID Nº 139), DOM4-122-47 (SEC ID Nº 140), DOM4-122-48 (SEC ID Nº 141), DOM4-122-49 (SEC ID Nº 142), DOM4-122-50 (SEC ID Nº 143), DOM4-122-51 (SEC ID Nº 144), DOM4-122-52 (SEC ID Nº 145), DOM4-122-54 (SEC ID Nº 146), DOM4-122-55 (SEC ID Nº 147), DOM4-122-56 (SEC ID Nº 148), DOM4-122-57 (SEC ID Nº 149), DOM4-122-58 (SEC ID Nº 150), DOM4-122-59 (SEC ID Nº 151), DOM4-122-60 (SEC ID Nº 152), DOM4-122-61 (SEC ID Nº 153), DOM4-122-62 (SEC ID Nº 154), DOM4-122-63 (SEC ID Nº 155), DOM4-122-64 (SEC ID Nº 156), DOM4-122-65 (SEC ID Nº 157), DOM4-122-66 (SEC ID Nº 158), DOM4-122-67 (SEC ID Nº 159), DOM4-122-68 (SEC ID Nº 160), DOM4-122-69 (SEC ID Nº 161), DOM4-122-70 (SEC ID Nº 162), DOM4-122-71 (SEC ID Nº 163), DOM4-122-72 (SEC ID Nº 164), DOM4-122-73 (SEC ID Nº 165), DOM4-123 (SEC ID Nº 166), DOM4-124 (SEC ID Nº 167) DOM4-125 (SEC ID Nº 168), DOM4-126 (SEC ID Nº 169), DOM4-127 (SEC ID Nº 170), DOM4-128 (SEC ID Nº 171), DOM4-129 (SEC ID Nº 172), DOM4-129-1 (SEC ID Nº 173,) DOM4-129-2 (SEC ID Nº 174), DOM4-129-3 (SEC ID Nº 175), DOM4-129-4 (SEC ID Nº 176), DOM4-129-5 (SEC ID Nº 177), DOM4-129-6 (SEC ID Nº 178), DOM4-129-7 (SEC ID Nº 179), DOM4-129-8 (SEC ID Nº 180), DOM4-129-9 (SEC ID Nº 181), DOM4-129-10 (SEC ID Nº 182), DOM4-129-11 (SEC ID Nº 183), DOM4-129-12 (SEC ID Nº 184), DOM4-

129-13 (SEC ID Nº 185), DOM4-129-14 (SEC ID Nº 186), DOM4-129-15 (SEC ID Nº 187), DOM4-129-16 (SEC ID Nº 188), DOM4-129-17 (SEC ID Nº 189), DOM4-129-18 (SEC ID Nº 190), DOM4-129-19 (SEC ID Nº 191), DOM4-129-20 (SEC ID Nº 192), DOM4-129-21 (SEC ID Nº 193), DOM4-129-22 (SEC ID Nº 194), DOM4-129-23 (SEC ID Nº 195), DOM4-129-24 (SEC ID Nº 196), DOM4-129-25 (SEC ID Nº 197), DOM4-129-26 (SEC ID Nº 198), DOM4-129-27 (SEC ID Nº 199), DOM4-129-28 (SEC ID Nº 200), DOM4-129-29 (SEC ID Nº 201), DOM4-129-31 (SEC ID Nº 202), DOM4-129-32 (SEC ID Nº 203), DOM4-129-33 (SEC ID Nº 204), DOM4-129-34 (SEC ID Nº 205), DOM4-129-35 (SEC ID Nº 206), DOM4-129-37 (SEC ID Nº 207), DOM4-129-38 (SEC ID Nº 208), DOM4-129-39 (SEC ID Nº 209), DOM4-129-40 (SEC ID Nº 210), DOM4-129-41 (SEC ID Nº 211), DOM4-129-42 (SEC ID Nº 212), DOM4-129-43 (SEC ID Nº 213), DOM4-129-44 (SEC ID Nº 214), DOM4-130 (SEC ID Nº 215), DOM4-130-1 (SEC ID Nº 216), DOM4-130-2 (SEC ID Nº 217), DOM4-130-3 (SEC ID Nº 218), DOM4-130-4 (SEC ID Nº 219), DOM4-130-5 (SEC ID Nº 220), DOM4-130-6 (SEC ID Nº 221), DOM4-130-7 (SEC ID Nº 222), DOM4-130-8 (SEC ID Nº 223), DOM4-130-9 (SEC ID Nº 224), DOM4-130-10 (SEC ID Nº 225), DOM4-130-11 (SEC ID Nº 226), DOM4-130-12 (SEC ID Nº 227), DOM4-130-13 (SEC ID Nº 228), DOM4-130-14 (SEC ID Nº 229), DOM4-130-15 (SEC ID Nº 230), DOM4-130-16 (SEC ID Nº 231), DOM4-130-17 (SEC ID Nº 232), DOM4-130-18 (SEC ID Nº 233), DOM4-130-19 (SEC ID Nº 234), DOM4-130-20 (SEC ID Nº 235), DOM4-130-21 (SEC ID Nº 236),DOM4-130-22 (SEC ID Nº 237),DOM4-130-23 (SEC ID Nº 238), DOM4-130-24 (SEC ID Nº 239), DOM4-130-25 (SEC ID Nº 240), DOM4-130-26 (SEC ID Nº 241), DOM4-130-27 (SEC ID Nº 242), DOM4-130-28 (SEC ID Nº 243), DOM4-130-31 (SEC ID Nº 244), DOM4-130-32 (SEC ID Nº 245), DOM4-130-33 (SEC ID Nº 246), DOM4-130-34 (SEC ID Nº 247), DOM4-130-35 (SEC ID Nº 248), DOM4-130-36 (SEC ID Nº 249), DOM4-130-37 (SEC ID Nº 250), DOM4-130-38 (SEC ID Nº 251), DOM4-130-39 (SEC ID Nº 252), DOM4-130-40 (SEC ID Nº 253), DOM4-130-41 (SEC ID Nº 254), DOM4-130-42 (SEC ID Nº 255), DOM4-130-43 (SEC ID Nº 256), DOM4-130-44 (SEC ID Nº 257), DOM4-130-45 (SEC ID Nº 258), DOM4-130-46 (SEC ID Nº 259), DOM4-130-47 (SEC ID Nº 260), DOM4-130-48 (SEC ID Nº 261), DOM4-130-49 (SEC ID Nº 262), DOM4-130-50 (SEC ID Nº 263), DOM4-130-51 (SEC ID Nº 264), DOM4-130-52 (SEC ID Nº 265), DOM4-130-53 (SEC ID Nº 266), DOM4-130-54 (SEC ID Nº 267), DOM4-130-55 (SEC ID Nº 268), DOM4-130-56 (SEC ID Nº 269), DOM4-130-57 (SEC ID Nº 270), DOM4-130-58 (SEC ID Nº 271), DOM4-130-59 (SEC ID

Nº 272), DOM4-130-60 (SEC ID Nº 273), DOM4-130-61 (SEC ID Nº 274), DOM4-130-62 (SEC ID Nº 275), DOM4-130-63 (SEC ID Nº 276), DOM4-130-64 (SEC ID Nº 277), DOM4-130-65 (SEC ID Nº 278), DOM4-130-66 (SEC ID Nº 279), DOM4-130-67 (SEC ID Nº 280), DOM4-130-68 (SEC ID Nº 281), DOM4-130-69 (SEC ID Nº 282), DOM4-130-70 (SEC ID Nº 283), DOM4-130-71 (SEC ID Nº 284), DOM4-130-72 (SEC ID Nº 285), DOM4-130-73 (SEC ID Nº 286), DOM4-130-74 (SEC ID Nº 287), DOM4-130-75 (SEC ID Nº 288), DOM4-130-76 (SEC ID Nº 289), DOM4-130-77 (SEC ID Nº 290), DOM4-130-78 (SEC ID Nº 291), DOM4-130-79 (SEC ID Nº 292), DOM4-130-80 (SEC ID Nº 293), DOM4-130-81 (SEC ID Nº 294), DOM4-130-82 (SEC ID Nº 295), DOM4-130-83 (SEC ID Nº 296), DOM4-130-84 (SEC ID Nº 297), DOM4-130-85 (SEC ID Nº 298), DOM4-130-86 (SEC ID Nº 299), DOM4-130-87 (SEC ID Nº 300), DOM4-130-88 (SEC ID Nº 301), DOM4-130-89 (SEC ID Nº 302), DOM4-130-90 (SEC ID Nº 303), DOM4-130-91 (SEC ID Nº 304), DOM4-130-92 (SEC ID Nº 305), DOM4-130-93 (SEC ID Nº 306), DOM4-130-94 (SEC ID Nº 307), DOM4-130-95 (SEC ID Nº 308), DOM4-130-96 (SEC ID Nº 309), DOM4-130-97 (SEC ID Nº 310), DOM4-130-98 (SEC ID Nº 311), DOM4-130-99 (SEC ID Nº 312), DOM4-130-100 (SEC ID Nº 313), DOM4-130-101 (SEC ID Nº 314), DOM4-130-102 (SEC ID Nº 315), DOM4-130-103 (SEC ID Nº 316), DOM4-130-104 (SEC ID Nº 317), DOM4-130-105 (SEC ID Nº 318), DOM4-130-106 (SEC ID Nº 319), DOM4-130-107 (SEC ID Nº 320), DOM4-130-108 (SEC ID Nº 321), DOM4-130-109 (SEC ID Nº 322), DOM4-130-110 (SEC ID Nº 323), DOM4-130-111 (SEC ID Nº 324), DOM4-130-112 (SEC ID Nº 325), DOM4-130-113 (SEC ID Nº 326), DOM4-130-114 (SEC ID Nº 327), DOM4-130-115 (SEC ID Nº 328), DOM4-130-116 (SEC ID Nº 329), DOM4-130-117 (SEC ID Nº 330), DOM4-130-118 (SEC ID Nº 331), DOM4-130-119 (SEC ID Nº 332), DOM4-130-120 (SEC ID Nº 333), DOM4-130-121 (SEC ID Nº 334), DOM4-130-122 (SEC ID Nº 335), DOM4-130-123 (SEC ID Nº 336), DOM4-130-124 (SEC ID Nº 337), DOM4-130-125 (SEC ID Nº 338), DOM4-130-126 (SEC ID Nº 339), DOM4-130-127 (SEC ID Nº 340), DOM4-130-128 (SEC ID Nº 341), DOM4-130-129 (SEC ID Nº 342), DOM4-130-130 (SEC ID Nº 343), DOM4-130-131 (SEC ID Nº 344), DOM4-130-132 (SEC ID Nº 345), DOM4-130-133 (SEC ID Nº 346), DOM4-131 (SEC ID Nº 347), DOM4-132 (SEC ID Nº 348), y DOM4-133 (SEC ID Nº 349).

14. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, donde dicho dominio polipeptídico que tiene especificidad de unión por IL-1R1 se une a IL-1R1 humano

con una afinidad (KD) de aproximadamente 300 nM a aproximadamente 5 pM, determinada por resonancia de plasmón superficial.

15. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, donde dicho antagonista de IL-1R1 comprende adicionalmente un resto que prolonga la vida media.

16. El uso de la reivindicación 15, donde dicho resto que prolonga la vida media es un resto de polialquilenglicol, albúmina sérica o un fragmento de la misma, el receptor de transferrina o una parte de unión a transferrina del mismo, o un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que comprende un sitio de unión para un polipéptido que potencia la vida media *in vivo*.

17. El uso de la reivindicación 16, donde dicho resto que prolonga la vida media es un resto de polietilenglicol.

18. El uso de la reivindicación 16, donde dicho resto que prolonga la vida media es un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que comprende un sitio de unión para albúmina sérica o receptor Fc neonatal.

19. El uso de la reivindicación 18, donde dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo es un fragmento de anticuerpo, y dicho fragmento de anticuerpo es un dominio variable sencillo de inmunoglobulina.

20. El uso de la reivindicación 19, donde dicho dominio variable sencillo de inmunoglobulina compite con un dominio variable sencillo de inmunoglobulina seleccionado entre el grupo compuesto por DOM7m-16 (SEC ID Nº 723), DOM7m-12 (SEC ID Nº 724), DOM7m-26 (SEC ID Nº 725), DOM7r-1 (SEC ID Nº 726), DOM7r-3 (SEC ID Nº 727), DOM7r-4 (SEC ID Nº 728), DOM7r-5 (SEC ID Nº 729), DOM7r-7 (SEC ID Nº 730), DOM7r-8 (SEC ID Nº 731), DOM7h-2 (SEC ID Nº 732), DOM7h-3 (SEC ID Nº 733), DOM7h-4 (SEC ID Nº 734), DOM7h-6 (SEC ID Nº 735), DOM7h-l (SEC ID Nº 736), DOM7h-7 (SEC ID Nº 737), DOM7h-22 (SEC ID Nº 739), DOM7h-23 (SEC ID Nº 740), DOM7h-24 (SEC ID Nº 741), DOM7h-25 (SEC ID Nº 742), DOM7h-26 (SEC ID Nº 743), DOM7h-21 (SEC ID Nº 744), DOM7h-27 (SEC ID Nº 745), DOM7h-8 (SEC ID Nº 746), DOM7r-13 (SEC ID Nº

747), DOM7r-14 (SEC ID Nº 748), DOM7r-15 (SEC ID Nº 749), DOM7r-16 (SEC ID Nº 750), DOM7r-17 (SEC ID Nº 751), DOM7r-18 (SEC ID Nº 752), DOM7r-19 (SEC ID Nº 753), DOM7r-20 (SEC ID Nº 754), DOM7r-21 (SEC ID Nº 755), DOM7r-22 (SEC ID Nº 756), DOM7r-23 (SEC ID Nº 757), DOM7r-24 (SEC ID Nº 758), DOM7r-25 (SEC ID Nº 759), DOM7r-26 (SEC ID Nº 760), DOM7r-27 (SEC ID Nº 761), DOM7r-28 (SEC ID Nº 762), DOM7r-29 (SEC ID Nº 763), DOM7r-30 (SEC ID Nº 764), DOM7r-31 (SEC ID Nº 765), DOM7r-32 (SEC ID Nº 766), DOM7r-33 (SEC ID Nº 767), Secuencia A (SEC ID Nº 768), Secuencia B (SEC ID Nº 769), Secuencia C (SEC ID Nº 770), Secuencia D (SEC ID Nº 771), Secuencia E (SEC ID Nº 772), Secuencia F (SEC ID Nº 773), Secuencia G (SEC ID Nº 774), Secuencia H (SEC ID Nº 775), Secuencia I (SEC ID Nº 776), Secuencia J (SEC ID Nº 777), Secuencia K (SEC ID Nº 778), Secuencia L (SEC ID Nº 779), Secuencia M (SEC ID Nº 780), Secuencia N (SEC ID Nº 781), Secuencia O (SEC ID Nº 782), Secuencia P (SEC ID Nº 783), y Secuencia Q (SEC ID Nº 784), por la unión a albúmina sérica humana.

21. El uso de la reivindicación 20, donde dicho dominio variable sencillo de inmunoglobulina se une a albúmina sérica humana y comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo compuesto por DOM7m-16 (SEC ID Nº 723), DOM7m-12 (SEC ID Nº 724), DOM7m-26 (SEC ID Nº 725), DOM7r-1 (SEC ID Nº 726), DOM7r-3 (SEC ID Nº 727), DOM7r-4 (SEC ID Nº 728), DOM7r-5 (SEC ID Nº 729), DOM7r-7 (SEC ID Nº 730), DOM7r-8 (SEC ID Nº 731), DOM7h-2 (SEC ID Nº 732), DOM7h-3 (SEC ID Nº 733), DOM7h-4 (SEC ID Nº 734), DOM7h-6 (SEC ID Nº 735), DOM7h-l (SEC ID Nº 736), DOM7h-7 (SEC ID Nº 737), DOM7h-22 (SEC ID Nº 739), DOM7h-23 (SEC ID Nº 740), DOM7h-24 (SEC ID Nº 741), DOM7h-25 (SEC ID Nº 742), DOM7h-26 (SEC ID Nº 743), DOM7h-21 (SEC ID Nº 744), DOM7h-27 (SEC ID Nº 745), DOM7h-8 (SEC ID Nº 746), DOM7r-13 (SEC ID Nº 747), DOM7r-14 (SEC ID Nº 748), DOM7r-15 (SEC ID Nº 749), DOM7r-16 (SEC ID Nº 750), DOM7r-17 (SEC ID Nº 751), DOM7r-18 (SEC ID Nº 752), DOM7r-19 (SEC ID Nº 753), DOM7r-20 (SEC ID Nº 754), DOM7r-21 (SEC ID Nº 755), DOM7r-22 (SEC ID Nº 756), DOM7r-23 (SEC ID Nº 757), DOM7r-24 (SEC ID Nº 758), DOM7r-25 (SEC ID Nº 759), DOM7r-26 (SEC ID Nº 760), DOM7r-27 (SEC ID Nº 761), DOM7r-28 (SEC ID Nº 762), DOM7r-29 (SEC ID Nº 763), DOM7r-30 (SEC ID Nº 764), DOM7r-31 (SEC ID Nº 765), DOM7r-32 (SEC ID Nº 766), DOM7r-33 (SEC ID Nº 767), Secuencia A (SEC ID Nº 768), Secuencia

B (SEC ID Nº 769), Secuencia C (SEC ID Nº 770), Secuencia D (SEC ID Nº 771), Secuencia E (SEC ID Nº 772), Secuencia F (SEC ID Nº 773), Secuencia G (SEC ID Nº 774), Secuencia H (SEC ID Nº 775), Secuencia I (SEC ID Nº 776), Secuencia J (SEC ID Nº 777), Secuencia K (SEC ID Nº 778), Secuencia L (SEC ID Nº 779), Secuencia M (SEC ID Nº 780), Secuencia N (SEC ID Nº 781), Secuencia O (SEC ID Nº 782), Secuencia P (SEC ID Nº 783), y Secuencia Q (SEC ID Nº 784).

22. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-21, donde dicho antagonista de IL-1R1 comprende adicionalmente un dominio de unión a polipéptido que tiene especificidad de unión por el Receptor del Factor de Necrosis Tumoral 1 (TNFR1, p55) e inhibe la unión del Factor de Necrosis Tumoral Alfa (TNFα) a TNFR1.

23. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-22, donde dicho antagonista de IL-1R1 se une a IL-1R1 humano con una afinidad (KD) de aproximadamente 300 nM a aproximadamente 5 pM, determinada por resonancia de plasmón superficial.

24. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-23, donde dicha enfermedad respiratoria se selecciona entre el grupo compuesto por inflamación pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, neumonía, neumonitis por hipersensibilidad, infiltrado pulmonar con eosinofilia, enfermedad pulmonar ambiental, neumonía, bronquiectasis, fibrosis quística, enfermedad pulmonar intersticial, hipertensión pulmonar primaria, tromboembolia pulmonar, trastornos de la pleura, trastornos del mediastino, trastornos de diafragma, hipoventilación, hiperventilación, apnea del sueño, síndrome de distrés respiratorio agudo, mesotelioma, sarcoma, rechazo de injerto, enfermedad de injerto contra hospedador, cáncer pulmonar, rinitis alérgica, alergia, asbestosis, aspergiloma, aspergilosis, bronquiectasis, bronquitis crónica, enfisema, neumonía eosinofílica, fibrosis pulmonar idiopática, enfermedad invasiva por neumococos, influenza, micobacterias no tuberculosas, efusión pleural, neumoconiosis, neumocitosis, neumonía, actinomicosis pulmonar, proteinosis alveolar pulmonar, ántrax pulmonar, edema pulmonar, trombo pulmonar, inflamación pulmonar, histiocitosis pulmonar X, hipertensión pulmonar, nocardiosis pulmonar, tuberculosis pulmonar,

enfermedad veno-oclusiva pulmonar, enfermedad pulmonar reumatoide, sarcoidosis, y granulomatosis de Wegener.

25. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-24, donde el medicamento es para su administración junto con un antagonista del Receptor de Factor de Necrosis Tumoral 1 (TNFR1, p55), o comprende adicionalmente un antagonista de TNFR1.

26. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-24, donde dicho medicamento es para tratar una enfermedad respiratoria por administración sistémica del medicamento.

27. El uso de la reivindicación 26, donde dicho medicamento es para tratar una enfermedad respiratoria por administración sistémica del medicamento, donde la administración sistémica es administración intraperitoneal o subcutánea.

28. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-24, donde dicho medicamento es para tratar una enfermedad respiratoria por administración local de dicho medicamento al tejido pulmonar.

29. El uso de la reivindicación 28, donde dicho medicamento es para tratar una enfermedad respiratoria por administración local de dicho medicamento al tejido pulmonar por inhalación o administración intranasal.

30. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-29, donde el nivel de células inflamatorias en el pulmón evaluado por recuentos celulares totales en lavado broncoalveolar, esputo o biopsia bronquial está reducido con relación a niveles antes del tratamiento.

31. El uso de la reivindicación 30, donde el nivel de células inflamatorias en el pulmón se evalúa por recuentos celulares de macrófagos, polimorfonucleados, linfocitos y/o eosinófilos en lavado broncoalveolar, esputo o biopsia bronquial.

32. Uso de un antagonista del Receptor Tipo 1 de Interleuquina-1 (IL-1R1) para la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad respiratoria, donde

dicho antagonista de IL-1R1 es una proteína de fusión o un conjugado que comprende un antagonista del resto IL-1R1 y un resto que prolonga la vida media, donde dicho antagonista del resto IL-1R1 se une a IL-1R1 humano e inhibe la unión de Interleuquina-1 a IL-1R1 humano, y dicho resto que prolonga la vida media es un resto de unión a polipéptido que contiene un sitio de unión con especificidad de unión por un polipéptido que potencia la vida media en suero *in vivo*.

33. El uso de la reivindicación 32, donde dicho antagonista del resto IL-1R1 es el antagonista del receptor de Interleuquina 1 humano (IL-1ra) o una variante funcional de IL-1ra humano.

34. El uso de la reivindicación 33, donde dicho antagonista del resto IL-1R1 es un dominio variable sencillo de inmunoglobulina que compite por la unión a IL-1R1 con un dominio variable sencillo de inmunoglobulina seleccionado entre el grupo compuesto por DOM4-122-23 (SEC ID Nº 1), DOM4-122-24 (SEC ID Nº 2), DOM4-130-30 (SEC ID Nº 3), DOM4-130-46 (SEC ID Nº 4), DOM4-130-51 (SEC ID Nº 5), DOM4-130-53 (SEC ID Nº 6), DOM4-130-54 (SEC ID Nº 7), DOM4-1 (SEC ID Nº 8), DOM4-2 (SEC ID Nº 9), DOM4-3 (SEC ID Nº 10), DOM4-4 (SEC ID Nº 11), DOM4-5 (SEC ID Nº 12), DOM4-6 (SEC ID Nº 13), DOM4-7 (SEC ID Nº 14), DOM4-8 (SEC ID Nº 15), DOM4-9 (SEC ID Nº 16), DOM4-10 (SEC ID Nº 17),DOM4-11 (SEC ID Nº 18), DOM4-12 (SEC ID Nº 19), DOM4-13 (SEC ID Nº 20), DOM4-14 (SEC ID Nº 21), DOM4-15 (SEC ID Nº 22), DOM4-20 (SEC ID Nº 23), DOM4-21 (SEC ID Nº 24), DOM4-22 (SEC ID Nº 25), DOM4-23 (SEC ID Nº 26), DOM4-25 (SEC ID Nº 27), DOM4-26 (SEC ID Nº 28), DOM4-27 (SEC ID Nº 29), DOM4-28 (SEC ID Nº 30), DOM4-29 (SEC ID Nº 31), DOM4-31 (SEC ID Nº 32), DOM4-32 (SEC ID Nº 33), DOM4-33 (SEC ID Nº 34), DOM4-34 (SEC ID Nº 35), DOM4-36 (SEC ID Nº 36), DOM4-37 (SEC ID Nº 37), DOM4-38 (SEC ID Nº 38), DOM4-39 (SEC ID Nº 39), DOM4-40 (SEC ID Nº 40), DOM4-41 (SEC ID Nº 41), DOM4-42 (SEC ID Nº 42), DOM4-44 (SEC ID Nº 43), DOM4-45 (SEC ID Nº 44), DOM4-46 (SEC ID Nº 45), DOM4-49 (SEC ID Nº 46), DOM4-50 (SEC ID Nº 47), DOM4-74 (SEC ID Nº 48), DOM4-75 (SEC ID Nº 49), DOM4-76 (SEC ID Nº 50), DOM4-78 (SEC ID Nº 51), DOM4-79 (SEC ID Nº 52), DOM4-80 (SEC ID Nº 53), DOM4-81 (SEC ID Nº 54), DOM4-82 (SEC ID Nº 55), DOM4-83 (SEC ID Nº 56), DOM4-84 (SEC ID Nº 57), DOM4-85 (SEC ID Nº 58), DOM4-86 (SEC ID Nº

59), DOM4-87 (SEC ID Nº 60), DOM4-88 (SEC ID Nº 61), DOM4-89 (SEC ID Nº 62), DOM4-90 (SEC ID Nº 63), DOM4-91 (SEC ID Nº 64), DOM4-92 (SEC ID Nº 65), DOM4-93 (SEC ID Nº 66), DOM4-94 (SEC ID Nº 67), DOM4-95 (SEC ID Nº 68), DOM4-96 (SEC ID Nº 69), DOM4-97 (SEC ID Nº 70), DOM4-98 (SEC ID Nº 71), DOM4-99 (SEC ID Nº 72), DOM4-100 (SEC ID Nº 73), DOM4-101 (SEC ID Nº 74), DOM4-102 (SEC ID Nº 75), DOM4-103 (SEC ID Nº 76), DOM4-104 (SEC ID Nº 77), DOM4-105 (SEC ID Nº 78), DOM4-106 (SEC ID Nº 79), DOM4-107 (SEC ID Nº 80), DOM4-108 (SEC ID Nº 81), DOM4-109 (SEC ID Nº 82), DOM4-110 (SEC ID Nº 83), DOM4-111 (SEC ID Nº 84), DOM4-112 (SEC ID Nº 85), DOM4-113 (SEC ID Nº 86), DOM4-114 (SEC ID Nº 87), DOM4-115 (SEC ID Nº 88), DOM4-116 (SEC ID Nº 89), DOM4-117 (SEC ID Nº 90), DOM4-118 (SEC ID Nº 91), DOM4-119 (SEC ID Nº 92), DOM4-120 (SEC ID Nº 93), DOM4-121 (SEC ID Nº 94), DOM4-122 (SEC ID Nº 95), DOM4-122-1 (SEC ID Nº 96), DOM4-122-2 (SEC ID Nº 97), DOM4-122-3 (SEC ID Nº 98), DOM4-122-4 (SEC ID Nº 99), DOM4-122-5 (SEC ID Nº 100), DOM4-122-6 (SEC ID Nº 101), DOM4-122-7 (SEC ID Nº 102), DOM4-122-8 (SEC ID Nº 103), DOM4-122-9 (SEC ID Nº 104), DOM4-122-10 (SEC ID Nº 105), DOM4-122-11 (SEC ID Nº 106), DOM4-122-12 (SEC ID Nº 107), DOM4-122-13 (SEC ID Nº 108), DOM4-122-14 (SEC ID Nº 109), DOM4-122-15 (SEC ID Nº 110), DOM4-122-16 (SEC ID Nº 111), DOM4-122-17 (SEC ID Nº 112), DOM4-122-18 (SEC ID Nº 113), DOM4-122-19 (SEC ID Nº 114), DOM4-122-20 (SEC ID Nº 115), DOM4-122-21 (SEC ID Nº 116), DOM4-122-22 (SEC ID Nº 117), DOM4-122-25 (SEC ID Nº 118), DOM4-122-26 (SEC ID Nº 119), DOM4-122-27 (SEC ID Nº 120), DOM4-122-28 (SEC ID Nº 121), DOM4-122-29 (SEC ID Nº 122), DOM4-122-30 (SEC ID Nº 123), DOM4-122-31 (SEC ID Nº 124), DOM4-122-32 (SEC ID Nº 125), DOM4-122-33 (SEC ID Nº 126), DOM4-122-34 (SEC ID Nº 127), DOM4-122-35 (SEC ID Nº 128), DOM4-122-36 (SEC ID Nº 129), DOM4-122-37 (SEC ID Nº 130), DOM4-122-38 (SEC ID Nº 131), DOM4-122-39 (SEC ID Nº 132), DOM4-122-40 (SEC ID Nº 133), DOM4-122-41 (SEC ID Nº 134), DOM4-122-42 (SEC ID Nº 135), DOM4-122-43 (SEC ID Nº 136), DOM4-122-44 (SEC ID Nº 137), DOM4-122-45 (SEC ID Nº 138), DOM4-122-46 (SEC ID Nº 139), DOM4-122-47 (SEC ID Nº 140), DOM4-122-48 (SEC ID Nº 141), DOM4-122-49 (SEC ID Nº 142), DOM4-122-50 (SEC ID Nº 143), DOM4-122-51 (SEC ID Nº 144), DOM4-122-52 (SEC ID Nº 145), DOM4-122-54 (SEC ID Nº 146), DOM4-122-55 (SEC ID Nº 147), DOM4-122-56 (SEC ID Nº 148), DOM4-122-57 (SEC ID Nº 149), DOM4-122-58 (SEC ID Nº 150), DOM4-122-59 (SEC ID Nº 151), DOM4-122-60 (SEC ID

Nº 152), DOM4-122-61 (SEC ID Nº 153), DOM4-122-62 (SEC ID Nº 154), DOM4-122-63 (SEC ID Nº 155), DOM4-122-64 (SEC ID Nº 156), DOM4-122-65 (SEC ID Nº 157), DOM4-122-66 (SEC ID Nº 158), DOM4-122-67 (SEC ID Nº 159), DOM4-122-68 (SEC ID Nº 160), DOM4-122-69 (SEC ID Nº 161), DOM4-122-70 (SEC ID Nº 162), DOM4-122-71 (SEC ID Nº 163), DOM4-122-72 (SEC ID Nº 164), DOM4-122-73 (SEC ID Nº 165), DOM4-123 (SEC ID Nº 166), DOM4-124 (SEC ID Nº 167) DOM4-125 (SEC ID Nº 168), DOM4-126 (SEC ID Nº 169), DOM4-127 (SEC ID Nº 170), DOM4-128 (SEC ID Nº 171), DOM4-129 (SEC ID Nº 172), DOM4-129-1 (SEC ID Nº 173,) DOM4-129-2 (SEC ID Nº 174), DOM4-129-3 (SEC ID Nº 175), DOM4-129-4 (SEC ID Nº 176), DOM4-129-5 (SEC ID Nº 177), DOM4-129-6 (SEC ID Nº 178), DOM4-129-7 (SEC ID Nº 179), DOM4-129-8 (SEC ID Nº 180), DOM4-129-9 (SEC ID Nº 181), DOM4-129-10 (SEC ID Nº 182), DOM4-129-11 (SEC ID Nº 183), DOM4-129-12 (SEC ID Nº 184), DOM4-129-13 (SEC ID Nº 185), DOM4-129-14 (SEC ID Nº 186), DOM4-129-15 (SEC ID Nº 187), DOM4-129-16 (SEC ID Nº 188), DOM4-129-17 (SEC ID Nº 189), DOM4-129-18 (SEC ID Nº 190), DOM4-129-19 (SEC ID Nº 191), DOM4-129-20 (SEC ID Nº 192), DOM4-129-21 (SEC ID Nº 193), DOM4-129-22 (SEC ID Nº 194), DOM4-129-23 (SEC ID Nº 195), DOM4-129-24 (SEC ID Nº 196), DOM4-129-25 (SEC ID Nº 197), DOM4-129-26 (SEC ID Nº 198), DOM4-129-27 (SEC ID Nº 199), DOM4-129-28 (SEC ID Nº 200), DOM4-129-29 (SEC ID Nº 201), DOM4-129-31 (SEC ID Nº 202), DOM4-129-32 (SEC ID Nº 203), DOM4-129-33 (SEC ID Nº 204), DOM4-129-34 (SEC ID Nº 205), DOM4-129-35 (SEC ID Nº 206), DOM4-129-37 (SEC ID Nº 207), DOM4-129-38 (SEC ID Nº 208), DOM4-129-39 (SEC ID Nº 209), DOM4-129-40 (SEC ID Nº 210), DOM4-129-41 (SEC ID Nº 211), DOM4-129-42 (SEC ID Nº 212), DOM4-129-43 (SEC ID Nº 213), DOM4-129-44 (SEC ID Nº 214), DOM4-130 (SEC ID Nº 215), DOM4-130-1 (SEC ID Nº 216), DOM4-130-2 (SEC ID Nº 217), DOM4-130-3 (SEC ID Nº 218), DOM4-130-4 (SEC ID Nº 219), DOM4-130-5 (SEC ID Nº 220), DOM4-130-6 (SEC ID Nº 221), DOM4-130-7 (SEC ID Nº 222), DOM4-130-8 (SEC ID Nº 223), DOM4-130-9 (SEC ID Nº 224), DOM4-130-10 (SEC ID Nº 225), DOM4-130-11 (SEC ID Nº 226), DOM4-130-12 (SEC ID Nº 227), DOM4-130-13 (SEC ID Nº 228), DOM4-130-14 (SEC ID Nº 229), DOM4-130-15 (SEC ID Nº 230), DOM4-130-16 (SEC ID Nº 231), DOM4-130-17 (SEC ID Nº 232), DOM4-130-18 (SEC ID Nº 233), DOM4-130-19 (SEC ID Nº 234), DOM4-130-20 (SEC ID Nº 235), DOM4-130-21 (SEC ID Nº 236),DOM4-130-22 (SEC ID Nº 237),DOM4-130-23 (SEC ID Nº 238), DOM4-130-24 (SEC ID Nº 239), DOM4-130-25 (SEC ID Nº 240), DOM4-130-26 (SEC ID

Nº 241), DOM4-130-27 (SEC ID Nº 242), DOM4-130-28 (SEC ID Nº 243), DOM4-130-31 (SEC ID Nº 244), DOM4-130-32 (SEC ID Nº 245), DOM4-130-33 (SEC ID Nº 246), DOM4-130-34 (SEC ID Nº 247), DOM4-130-35 (SEC ID Nº 248), DOM4-130-36 (SEC ID Nº 249), DOM4-130-37 (SEC ID Nº 250), DOM4-130-38 (SEC ID Nº 251), DOM4-130-39 (SEC ID Nº 252), DOM4-130-40 (SEC ID Nº 253), DOM4-130-41 (SEC ID Nº 254), DOM4-130-42 (SEC ID Nº 255), DOM4-130-43 (SEC ID Nº 256), DOM4-130-44 (SEC ID Nº 257), DOM4-130-45 (SEC ID Nº 258), DOM4-130-46 (SEC ID Nº 259), DOM4-130-47 (SEC ID Nº 260), DOM4-130-48 (SEC ID Nº 261), DOM4-130-49 (SEC ID Nº 262), DOM4-130-50 (SEC ID Nº 263), DOM4-130-51 (SEC ID Nº 264), DOM4-130-52 (SEC ID Nº 265), DOM4-130-53 (SEC ID Nº 266), DOM4-130-54 (SEC ID Nº 267), DOM4-130-55 (SEC ID Nº 268), DOM4-130-56 (SEC ID Nº 269), DOM4-130-57 (SEC ID Nº 270), DOM4-130-58 (SEC ID Nº 271), DOM4-130-59 (SEC ID Nº 272), DOM4-130-60 (SEC ID Nº 273), DOM4-130-61 (SEC ID Nº 274), DOM4-130-62 (SEC ID Nº 275), DOM4-130-63 (SEC ID Nº 276), DOM4-130-64 (SEC ID Nº 277), DOM4-130-65 (SEC ID Nº 278), DOM4-130-66 (SEC ID Nº 279), DOM4-130-67 (SEC ID Nº 280), DOM4-130-68 (SEC ID Nº 281), DOM4-130-69 (SEC ID Nº 282), DOM4-130-70 (SEC ID Nº 283), DOM4-130-71 (SEC ID Nº 284), DOM4-130-72 (SEC ID Nº 285), DOM4-130-73 (SEC ID Nº 286), DOM4-130-74 (SEC ID Nº 287), DOM4-130-75 (SEC ID Nº 288), DOM4-130-76 (SEC ID Nº 289), DOM4-130-77 (SEC ID Nº 290), DOM4-130-78 (SEC ID Nº 291), DOM4-130-79 (SEC ID Nº 292), DOM4-130-80 (SEC ID Nº 293), DOM4-130-81 (SEC ID Nº 294), DOM4-130-82 (SEC ID Nº 295), DOM4-130-83 (SEC ID Nº 296), DOM4-130-84 (SEC ID Nº 297), DOM4-130-85 (SEC ID Nº 298), DOM4-130-86 (SEC ID Nº 299), DOM4-130-87 (SEC ID Nº 300), DOM4-130-88 (SEC ID Nº 301), DOM4-130-89 (SEC ID Nº 302), DOM4-130-90 (SEC ID Nº 303), DOM4-130-91 (SEC ID Nº 304), DOM4-130-92 (SEC ID Nº 305), DOM4-130-93 (SEC ID Nº 306), DOM4-130-94 (SEC ID Nº 307), DOM4-130-95 (SEC ID Nº 308), DOM4-130-96 (SEC ID Nº 309), DOM4-130-97 (SEC ID Nº 310), DOM4-130-98 (SEC ID Nº 311), DOM4-130-99 (SEC ID Nº 312), DOM4-130-100 (SEC ID Nº 313), DOM4-130-101 (SEC ID Nº 314), DOM4-130-102 (SEC ID Nº 315), DOM4-130-103 (SEC ID Nº 316), DOM4-130-104 (SEC ID Nº 317), DOM4-130-105 (SEC ID Nº 318), DOM4-130-106 (SEC ID Nº 319), DOM4-130-107 (SEC ID Nº 320), DOM4-130-108 (SEC ID Nº 321), DOM4-130-109 (SEC ID Nº 322), DOM4-130-110 (SEC ID Nº 323), DOM4-130-111 (SEC ID Nº 324), DOM4-130-112 (SEC ID Nº 325), DOM4-130-113 (SEC ID Nº 326), DOM4-130-114 (SEC ID Nº 327), DOM4-130-

115 (SEC ID Nº 328), DOM4-130-116 (SEC ID Nº 329), DOM4-130-117 (SEC ID Nº 330), DOM4-130-118 (SEC ID Nº 331), DOM4-130-119 (SEC ID Nº 332), DOM4-130-120 (SEC ID Nº 333), DOM4-130-121 (SEC ID Nº 334), DOM4-130-122 (SEC ID Nº 335), DOM4-130-123 (SEC ID Nº 336), DOM4-130-124 (SEC ID Nº 337), DOM4-130-125 (SEC ID Nº 338), DOM4-130-126 (SEC ID Nº 339), DOM4-130-127 (SEC ID Nº 340), DOM4-130-128 (SEC ID Nº 341), DOM4-130-129 (SEC ID Nº 342), DOM4-130-130 (SEC ID Nº 343), DOM4-130-131 (SEC ID Nº 344), DOM4-130-132 (SEC ID Nº 345), DOM4-130-133 (SEC ID Nº 346), DOM4-131 (SEC ID Nº 347), DOM4-132 (SEC ID Nº 348), y DOM4-133 (SEC ID Nº 349).

35. El uso de la reivindicación 33, donde dicho antagonista del resto IL-1R1 es un dominio variable sencillo de inmunoglobulina que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente un 90% de identidad de secuencia de aminoácidos con una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo compuesto por DOM4-122-23 (SEC ID Nº 1), DOM4-122-24 (SEC ID Nº 2), DOM4-130-30 (SEC ID Nº 3), DOM4-130-46 (SEC ID Nº 4), DOM4-130-51 (SEC ID Nº 5), DOM4-130-53 (SEC ID Nº 6), DOM4-130-54 (SEC ID Nº 7), DOM4-1 (SEC ID Nº 8), DOM4-2 (SEC ID Nº 9), DOM4-3 (SEC ID Nº 10), DOM4-4 (SEC ID Nº 11), DOM4-5 (SEC ID Nº 12), DOM4-6 (SEC ID Nº 13), DOM4-7 (SEC ID Nº 14), DOM4-8 (SEC ID Nº 15), DOM4-9 (SEC ID Nº 16), DOM4-10 (SEC ID Nº 17),DOM4-11 (SEC ID Nº 18), DOM4-12 (SEC ID Nº 19), DOM4-13 (SEC ID Nº 20), DOM4-14 (SEC ID Nº 21), DOM4-15 (SEC ID Nº 22), DOM4-20 (SEC ID Nº 23), DOM4-21 (SEC ID Nº 24), DOM4-22 (SEC ID Nº 25), DOM4-23 (SEC ID Nº 26), DOM4-25 (SEC ID Nº 27), DOM4-26 (SEC ID Nº 28), DOM4-27 (SEC ID Nº 29), DOM4-28 (SEC ID Nº 30), DOM4-29 (SEC ID Nº 31), DOM4-31 (SEC ID Nº 32), DOM4-32 (SEC ID Nº 33), DOM4-33 (SEC ID Nº 34), DOM4-34 (SEC ID Nº 35), DOM4-36 (SEC ID Nº 36), DOM4-37 (SEC ID Nº 37), DOM4-38 (SEC ID Nº 38), DOM4-39 (SEC ID Nº 39), DOM4-40 (SEC ID Nº 40), DOM4-41 (SEC ID Nº 41), DOM4-42 (SEC ID Nº 42), DOM4-44 (SEC ID Nº 43), DOM4-45 (SEC ID Nº 44), DOM4-46 (SEC ID Nº 45), DOM4-49 (SEC ID Nº 46), DOM4-50 (SEC ID Nº 47), DOM4-74 (SEC ID Nº 48), DOM4-75 (SEC ID Nº 49), DOM4-76 (SEC ID Nº 50), DOM4-78 (SEC ID Nº 51), DOM4-79 (SEC ID Nº 52), DOM4-80 (SEC ID Nº 53), DOM4-81 (SEC ID Nº 54), DOM4-82 (SEC ID Nº 55), DOM4-83 (SEC ID Nº 56), DOM4-84 (SEC ID Nº 57), DOM4-85 (SEC ID Nº 58), DOM4-86 (SEC ID Nº

59), DOM4-87 (SEC ID Nº 60), DOM4-88 (SEC ID Nº 61), DOM4-89 (SEC ID Nº 62), DOM4-90 (SEC ID Nº 63), DOM4-91 (SEC ID Nº 64), DOM4-92 (SEC ID Nº 65), DOM4-93 (SEC ID Nº 66), DOM4-94 (SEC ID Nº 67), DOM4-95 (SEC ID Nº 68), DOM4-96 (SEC ID Nº 69), DOM4-97 (SEC ID Nº 70), DOM4-98 (SEC ID Nº 71), DOM4-99 (SEC ID Nº 72), DOM4-100 (SEC ID Nº 73), DOM4-101 (SEC ID Nº 74), DOM4-102 (SEC ID Nº 75), DOM4-103 (SEC ID Nº 76), DOM4-104 (SEC ID Nº 77), DOM4-105 (SEC ID Nº 78), DOM4-106 (SEC ID Nº 79), DOM4-107 (SEC ID Nº 80), DOM4-108 (SEC ID Nº 81), DOM4-109 (SEC ID Nº 82), DOM4-110 (SEC ID Nº 83), DOM4-111 (SEC ID Nº 84), DOM4-112 (SEC ID Nº 85), DOM4-113 (SEC ID Nº 86), DOM4-114 (SEC ID Nº 87), DOM4-115 (SEC ID Nº 88), DOM4-116 (SEC ID Nº 89), DOM4-117 (SEC ID Nº 90), DOM4-118 (SEC ID Nº 91), DOM4-119 (SEC ID Nº 92), DOM4-120 (SEC ID Nº 93), DOM4-121 (SEC ID Nº 94), DOM4-122 (SEC ID Nº 95), DOM4-122-1 (SEC ID Nº 96), DOM4-122-2 (SEC ID Nº 97), DOM4-122-3 (SEC ID Nº 98), DOM4-122-4 (SEC ID Nº 99), DOM4-122-5 (SEC ID Nº 100), DOM4-122-6 (SEC ID Nº 101), DOM4-122-7 (SEC ID Nº 102), DOM4-122-8 (SEC ID Nº 103), DOM4-122-9 (SEC ID Nº 104), DOM4-122-10 (SEC ID Nº 105), DOM4-122-11 (SEC ID Nº 106), DOM4-122-12 (SEC ID Nº 107), DOM4-122-13 (SEC ID Nº 108), DOM4-122-14 (SEC ID Nº 109), DOM4-122-15 (SEC ID Nº 110), DOM4-122-16 (SEC ID Nº 111), DOM4-122-17 (SEC ID Nº 112), DOM4-122-18 (SEC ID Nº 113), DOM4-122-19 (SEC ID Nº 114), DOM4-122-20 (SEC ID Nº 115), DOM4-122-21 (SEC ID Nº 116), DOM4-122-22 (SEC ID Nº 117), DOM4-122-25 (SEC ID Nº 118), DOM4-122-26 (SEC ID Nº 119), DOM4-122-27 (SEC ID Nº 120), DOM4-122-28 (SEC ID Nº 121), DOM4-122-29 (SEC ID Nº 122), DOM4-122-30 (SEC ID Nº 123), DOM4-122-31 (SEC ID Nº 124), DOM4-122-32 (SEC ID Nº 125), DOM4-122-33 (SEC ID Nº 126), DOM4-122-34 (SEC ID Nº 127), DOM4-122-35 (SEC ID Nº 128), DOM4-122-36 (SEC ID Nº 129), DOM4-122-37 (SEC ID Nº 130), DOM4-122-38 (SEC ID Nº 131), DOM4-122-39 (SEC ID Nº 132), DOM4-122-40 (SEC ID Nº 133), DOM4-122-41 (SEC ID Nº 134), DOM4-122-42 (SEC ID Nº 135), DOM4-122-43 (SEC ID Nº 136), DOM4-122-44 (SEC ID Nº 137), DOM4-122-45 (SEC ID Nº 138), DOM4-122-46 (SEC ID Nº 139), DOM4-122-47 (SEC ID Nº 140), DOM4-122-48 (SEC ID Nº 141), DOM4-122-49 (SEC ID Nº 142), DOM4-122-50 (SEC ID Nº 143), DOM4-122-51 (SEC ID Nº 144), DOM4-122-52 (SEC ID Nº 145), DOM4-122-54 (SEC ID Nº 146), DOM4-122-55 (SEC ID Nº 147), DOM4-122-56 (SEC ID Nº 148), DOM4-122-57 (SEC ID Nº 149), DOM4-122-58 (SEC ID Nº 150), DOM4-122-59 (SEC ID Nº 151), DOM4-122-60 (SEC ID

Nº 152), DOM4-122-61 (SEC ID Nº 153), DOM4-122-62 (SEC ID Nº 154), DOM4-122-63 (SEC ID Nº 155), DOM4-122-64 (SEC ID Nº 156), DOM4-122-65 (SEC ID Nº 157), DOM4-122-66 (SEC ID Nº 158), DOM4-122-67 (SEC ID Nº 159), DOM4-122-68 (SEC ID Nº 160), DOM4-122-69 (SEC ID Nº 161), DOM4-122-70 (SEC ID Nº 162), DOM4-122-71 (SEC ID Nº 163), DOM4-122-72 (SEC ID Nº 164), DOM4-122-73 (SEC ID Nº 165), DOM4-123 (SEC ID Nº 166), DOM4-124 (SEC ID Nº 167) DOM4-125 (SEC ID Nº 168), DOM4-126 (SEC ID Nº 169), DOM4-127 (SEC ID Nº 170), DOM4-128 (SEC ID Nº 171), DOM4-129 (SEC ID Nº 172), DOM4-129-1 (SEC ID Nº 173,) DOM4-129-2 (SEC ID Nº 174), DOM4-129-3 (SEC ID Nº 175), DOM4-129-4 (SEC ID Nº 176), DOM4-129-5 (SEC ID Nº 177), DOM4-129-6 (SEC ID Nº 178), DOM4-129-7 (SEC ID Nº 179), DOM4-129-8 (SEC ID Nº 180), DOM4-129-9 (SEC ID Nº 181), DOM4-129-10 (SEC ID Nº 182), DOM4-129-11 (SEC ID Nº 183), DOM4-129-12 (SEC ID Nº 184), DOM4-129-13 (SEC ID Nº 185), DOM4-129-14 (SEC ID Nº 186), DOM4-129-15 (SEC ID Nº 187), DOM4-129-16 (SEC ID Nº 188), DOM4-129-17 (SEC ID Nº 189), DOM4-129-18 (SEC ID Nº 190), DOM4-129-19 (SEC ID Nº 191), DOM4-129-20 (SEC ID Nº 192), DOM4-129-21 (SEC ID Nº 193), DOM4-129-22 (SEC ID Nº 194), DOM4-129-23 (SEC ID Nº 195), DOM4-129-24 (SEC ID Nº 196), DOM4-129-25 (SEC ID Nº 197), DOM4-129-26 (SEC ID Nº 198), DOM4-129-27 (SEC ID Nº 199), DOM4-129-28 (SEC ID Nº 200), DOM4-129-29 (SEC ID Nº 201), DOM4-129-31 (SEC ID Nº 202), DOM4-129-32 (SEC ID Nº 203), DOM4-129-33 (SEC ID Nº 204), DOM4-129-34 (SEC ID Nº 205), DOM4-129-35 (SEC ID Nº 206), DOM4-129-37 (SEC ID Nº 207), DOM4-129-38 (SEC ID Nº 208), DOM4-129-39 (SEC ID Nº 209), DOM4-129-40 (SEC ID Nº 210), DOM4-129-41 (SEC ID Nº 211), DOM4-129-42 (SEC ID Nº 212), DOM4-129-43 (SEC ID Nº 213), DOM4-129-44 (SEC ID Nº 214), DOM4-130 (SEC ID Nº 215), DOM4-130-1 (SEC ID Nº 216), DOM4-130-2 (SEC ID Nº 217), DOM4-130-3 (SEC ID Nº 218), DOM4-130-4 (SEC ID Nº 219), DOM4-130-5 (SEC ID Nº 220), DOM4-130-6 (SEC ID Nº 221), DOM4-130-7 (SEC ID Nº 222), DOM4-130-8 (SEC ID Nº 223), DOM4-130-9 (SEC ID Nº 224), DOM4-130-10 (SEC ID Nº 225), DOM4-130-11 (SEC ID Nº 226), DOM4-130-12 (SEC ID Nº 227), DOM4-130-13 (SEC ID Nº 228), DOM4-130-14 (SEC ID Nº 229), DOM4-130-15 (SEC ID Nº 230), DOM4-130-16 (SEC ID Nº 231), DOM4-130-17 (SEC ID Nº 232), DOM4-130-18 (SEC ID Nº 233), DOM4-130-19 (SEC ID Nº 234), DOM4-130-20 (SEC ID Nº 235), DOM4-130-21 (SEC ID Nº 236),DOM4-130-22 (SEC ID Nº 237),DOM4-130-23 (SEC ID Nº 238), DOM4-130-24 (SEC ID Nº 239), DOM4-130-25 (SEC ID Nº 240), DOM4-130-26 (SEC ID

Nº 241), DOM4-130-27 (SEC ID Nº 242), DOM4-130-28 (SEC ID Nº 243), DOM4-130-31 (SEC ID Nº 244), DOM4-130-32 (SEC ID Nº 245), DOM4-130-33 (SEC ID Nº 246), DOM4-130-34 (SEC ID Nº 247), DOM4-130-35 (SEC ID Nº 248), DOM4-130-36 (SEC ID Nº 249), DOM4-130-37 (SEC ID Nº 250), DOM4-130-38 (SEC ID Nº 251), DOM4-130-39 (SEC ID Nº 252), DOM4-130-40 (SEC ID Nº 253), DOM4-130-41 (SEC ID Nº 254), DOM4-130-42 (SEC ID Nº 255), DOM4-130-43 (SEC ID Nº 256), DOM4-130-44 (SEC ID Nº 257), DOM4-130-45 (SEC ID Nº 258), DOM4-130-46 (SEC ID Nº 259), DOM4-130-47 (SEC ID Nº 260), DOM4-130-48 (SEC ID Nº 261), DOM4-130-49 (SEC ID Nº 262), DOM4-130-50 (SEC ID Nº 263), DOM4-130-51 (SEC ID Nº 264), DOM4-130-52 (SEC ID Nº 265), DOM4-130-53 (SEC ID Nº 266), DOM4-130-54 (SEC ID Nº 267), DOM4-130-55 (SEC ID Nº 268), DOM4-130-56 (SEC ID Nº 269), DOM4-130-57 (SEC ID Nº 270), DOM4-130-58 (SEC ID Nº 271), DOM4-130-59 (SEC ID Nº 272), DOM4-130-60 (SEC ID Nº 273), DOM4-130-61 (SEC ID Nº 274), DOM4-130-62 (SEC ID Nº 275), DOM4-130-63 (SEC ID Nº 276), DOM4-130-64 (SEC ID Nº 277), DOM4-130-65 (SEC ID Nº 278), DOM4-130-66 (SEC ID Nº 279), DOM4-130-67 (SEC ID Nº 280), DOM4-130-68 (SEC ID Nº 281), DOM4-130-69 (SEC ID Nº 282), DOM4-130-70 (SEC ID Nº 283), DOM4-130-71 (SEC ID Nº 284), DOM4-130-72 (SEC ID Nº 285), DOM4-130-73 (SEC ID Nº 286), DOM4-130-74 (SEC ID Nº 287), DOM4-130-75 (SEC ID Nº 288), DOM4-130-76 (SEC ID Nº 289), DOM4-130-77 (SEC ID Nº 290), DOM4-130-78 (SEC ID Nº 291), DOM4-130-79 (SEC ID Nº 292), DOM4-130-80 (SEC ID Nº 293), DOM4-130-81 (SEC ID Nº 294), DOM4-130-82 (SEC ID Nº 295), DOM4-130-83 (SEC ID Nº 296), DOM4-130-84 (SEC ID Nº 297), DOM4-130-85 (SEC ID Nº 298), DOM4-130-86 (SEC ID Nº 299), DOM4-130-87 (SEC ID Nº 300), DOM4-130-88 (SEC ID Nº 301), DOM4-130-89 (SEC ID Nº 302), DOM4-130-90 (SEC ID Nº 303), DOM4-130-91 (SEC ID Nº 304), DOM4-130-92 (SEC ID Nº 305), DOM4-130-93 (SEC ID Nº 306), DOM4-130-94 (SEC ID Nº 307), DOM4-130-95 (SEC ID Nº 308), DOM4-130-96 (SEC ID Nº 309), DOM4-130-97 (SEC ID Nº 310), DOM4-130-98 (SEC ID Nº 311), DOM4-130-99 (SEC ID Nº 312), DOM4-130-100 (SEC ID Nº 313), DOM4-130-101 (SEC ID Nº 314), DOM4-130-102 (SEC ID Nº 315), DOM4-130-103 (SEC ID Nº 316), DOM4-130-104 (SEC ID Nº 317), DOM4-130-105 (SEC ID Nº 318), DOM4-130-106 (SEC ID Nº 319), DOM4-130-107 (SEC ID Nº 320), DOM4-130-108 (SEC ID Nº 321), DOM4-130-109 (SEC ID Nº 322), DOM4-130-110 (SEC ID Nº 323), DOM4-130-111 (SEC ID Nº 324), DOM4-130-112 (SEC ID Nº 325), DOM4-130-113 (SEC ID Nº 326), DOM4-130-114 (SEC ID Nº 327), DOM4-130-

115 (SEC ID Nº 328), DOM4-130-116 (SEC ID Nº 329), DOM4-130-117 (SEC ID Nº 330), DOM4-130-118 (SEC ID Nº 331), DOM4-130-119 (SEC ID Nº 332), DOM4-130-120 (SEC ID Nº 333), DOM4-130-121 (SEC ID Nº 334), DOM4-130-122 (SEC ID Nº 335), DOM4-130-123 (SEC ID Nº 336), DOM4-130-124 (SEC ID Nº 337), DOM4-130-125 (SEC ID Nº 338), DOM4-130-126 (SEC ID Nº 339), DOM4-130-127 (SEC ID Nº 340), DOM4-130-128 (SEC ID Nº 341), DOM4-130-129 (SEC ID Nº 342), DOM4-130-130 (SEC ID Nº 343), DOM4-130-131 (SEC ID Nº 344), DOM4-130-132 (SEC ID Nº 345), DOM4-130-133 (SEC ID Nº 346), DOM4-131 (SEC ID Nº 347), DOM4-132 (SEC ID Nº 348), y DOM4-133 (SEC ID Nº 349).

36. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 32-35, donde dicho resto que prolonga la vida media es albúmina sérica o un fragmento de la misma, el receptor de transferrina o una parte de unión a transferrina del mismo, o un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que comprende un sitio de unión para un polipéptido que potencia la vida media *in vivo*.

37. El uso de la reivindicación 36, donde dicho resto que prolonga la vida media es un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que comprende un sitio de unión para albúmina sérica o receptor Fc neonatal.

38. El uso de la reivindicación 37, donde dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo es un fragmento de anticuerpo, y dicho fragmento de anticuerpo es un dominio variable sencillo de inmunoglobulina.

39. El uso de la reivindicación 38, donde dicho dominio variable sencillo de inmunoglobulina compite con un dominio variable sencillo de inmunoglobulina seleccionado entre el grupo compuesto por DOM7m-16 (SEC ID Nº 723), DOM7m-12 (SEC ID Nº 724), DOM7m-26 (SEC ID Nº 725), DOM7r-1 (SEC ID Nº 726), DOM7r-3 (SEC ID Nº 727), DOM7r-4 (SEC ID Nº 728), DOM7r-5 (SEC ID Nº 729), DOM7r-7 (SEC ID Nº 730), DOM7r-8 (SEC ID Nº 731), DOM7h-2 (SEC ID Nº 732), DOM7h-3 (SEC ID Nº 733), DOM7h-4 (SEC ID Nº 734), DOM7h-6 (SEC ID Nº 735), DOM7h-l (SEC ID Nº 736), DOM7h-7 (SEC ID Nº 737), DOM7h-22 (SEC ID Nº 739), DOM7h-23 (SEC ID Nº 740), DOM7h-24 (SEC ID Nº 741), DOM7h-25 (SEC ID Nº 742), DOM7h-26 (SEC ID Nº 743), DOM7h-21 (SEC ID Nº 744),

DOM7h-27 (SEC ID Nº 745), DOM7h-8 (SEC ID Nº 746), DOM7r-13 (SEC ID Nº 747), DOM7r-14 (SEC ID Nº 748), DOM7r-15 (SEC ID Nº 749), DOM7r-16 (SEC ID Nº 750), DOM7r-17 (SEC ID Nº 751), DOM7r-18 (SEC ID Nº 752), DOM7r-19 (SEC ID Nº 753), DOM7r-20 (SEC ID Nº 754), DOM7r-21 (SEC ID Nº 755), DOM7r-22 (SEC ID Nº 756), DOM7r-23 (SEC ID Nº 757), DOM7r-24 (SEC ID Nº 758), DOM7r-25 (SEC ID Nº 759), DOM7r-26 (SEC ID Nº 760), DOM7r-27 (SEC ID Nº 761), DOM7r-28 (SEC ID Nº 762), DOM7r-29 (SEC ID Nº 763), DOM7r-30 (SEC ID Nº 764), DOM7r-31 (SEC ID Nº 765), DOM7r-32 (SEC ID Nº 766), DOM7r-33 (SEC ID Nº 767), Secuencia A (SEC ID Nº 768), Secuencia B (SEC ID Nº 769), Secuencia C (SEC ID Nº 770), Secuencia D (SEC ID Nº 771), Secuencia E (SEC ID Nº 772), Secuencia F (SEC ID Nº 773), Secuencia G (SEC ID Nº 774), Secuencia H (SEC ID Nº 775), Secuencia I (SEC ID Nº 776), Secuencia J (SEC ID Nº 777), Secuencia K (SEC ID Nº 778), Secuencia L (SEC ID Nº 779), Secuencia M (SEC ID Nº 780), Secuencia N (SEC ID Nº 781), Secuencia O (SEC ID Nº 782), Secuencia P (SEC ID Nº 783), y Secuencia Q (SEC ID Nº 784) por la unión a albúmina sérica humana.

40. El uso de la reivindicación 38, donde dicho dominio variable sencillo de inmunoglobulina se une a albúmina sérica humana y comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo compuesto por DOM7m-16 (SEC ID Nº 723), DOM7m-12 (SEC ID Nº 724), DOM7m-26 (SEC ID Nº 725), DOM7r-1 (SEC ID Nº 726), DOM7r-3 (SEC ID Nº 727), DOM7r-4 (SEC ID Nº 728), DOM7r-5 (SEC ID Nº 729), DOM7r-7 (SEC ID Nº 730), DOM7r-8 (SEC ID Nº 731), DOM7h-2 (SEC ID Nº 732), DOM7h-3 (SEC ID Nº 733), DOM7h-4 (SEC ID Nº 734), DOM7h-6 (SEC ID Nº 735), DOM7h-l (SEC ID Nº 736), DOM7h-7 (SEC ID Nº 737), DOM7h-22 (SEC ID Nº 739), DOM7h-23 (SEC ID Nº 740), DOM7h-24 (SEC ID Nº 741), DOM7h-25 (SEC ID Nº 742), DOM7h-26 (SEC ID Nº 743), DOM7h-21 (SEC ID Nº 744), DOM7h-27 (SEC ID Nº 745), DOM7h-8 (SEC ID Nº 746), DOM7r-13 (SEC ID Nº 747), DOM7r-14 (SEC ID Nº 748), DOM7r-15 (SEC ID Nº 749), DOM7r-16 (SEC ID Nº 750), DOM7r-17 (SEC ID Nº 751), DOM7r-18 (SEC ID Nº 752), DOM7r-19 (SEC ID Nº 753), DOM7r-20 (SEC ID Nº 754), DOM7r-21 (SEC ID Nº 755), DOM7r-22 (SEC ID Nº 756), DOM7r-23 (SEC ID Nº 757), DOM7r-24 (SEC ID Nº 758), DOM7r-25 (SEC ID Nº 759), DOM7r-26 (SEC ID Nº 760), DOM7r-27 (SEC ID Nº 761), DOM7r-28 (SEC ID Nº 762), DOM7r-29 (SEC ID Nº 763), DOM7r-30 (SEC ID Nº 764), DOM7r-31 (SEC ID Nº 765), DOM7r-32 (SEC

ID Nº 766), DOM7r-33 (SEC ID Nº 767), Secuencia A (SEC ID Nº 768), Secuencia B (SEC ID Nº 769), Secuencia C (SEC ID Nº 770), Secuencia D (SEC ID Nº 771), Secuencia E (SEC ID Nº 772), Secuencia F (SEC ID Nº 773), Secuencia G (SEC ID Nº 774), Secuencia H (SEC ID Nº 775), Secuencia I (SEC ID Nº 776), Secuencia J (SEC ID Nº 777), Secuencia K (SEC ID Nº 778), Secuencia L (SEC ID Nº 779), Secuencia M (SEC ID Nº 780), Secuencia N (SEC ID Nº 781), Secuencia O (SEC ID Nº 782), Secuencia P (SEC ID Nº 783), y Secuencia Q (SEC ID Nº 784).

41. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 32-40, donde dicha enfermedad respiratoria se selecciona entre el grupo compuesto por inflamación pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, neumonía, neumonitis por hipersensibilidad, infiltrado pulmonar con eosinofilia, enfermedad pulmonar ambiental, neumonía, bronquiectasis, fibrosis quística, enfermedad pulmonar intersticial, hipertensión pulmonar primaria, tromboembolia pulmonar, trastornos de la pleura, trastornos del mediastino, trastornos de diafragma, hipoventilación, hiperventilación, apnea del sueño, síndrome de distrés respiratorio agudo, mesotelioma, sarcoma, rechazo de injerto, enfermedad de injerto contra hospedador, cáncer pulmonar, rinitis alérgica, alergia, asbestosis, aspergiloma, aspergilosis, bronquiectasis, bronquitis crónica, enfisema, neumonía eosinofílica, fibrosis pulmonar idiopática, enfermedad invasiva por neumococos, influenza, micobacterias no tuberculosas, efusión pleural, neumoconiosis, neumocitosis, neumonía, actinomicosis pulmonar, proteinosis alveolar pulmonar, ántrax pulmonar, edema pulmonar, trombo pulmonar, inflamación pulmonar, histiocitosis pulmonar X, hipertensión pulmonar, nocardiosis pulmonar, tuberculosis pulmonar, enfermedad veno-oclusiva pulmonar, enfermedad pulmonar reumatoide, sarcoidosis, y granulomatosis de Wegener.

42. Uso de un antagonista del Receptor Tipo 1 de Interleuquina-1 (IL-1R1) para la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad respiratoria, donde dicho antagonista de IL-1R1 comprende un dominio variable sencillo de inmunoglobulina que tiene especificidad de unión por IL-1R1 humano e inhibe la unión de Interleuquina-1 (IL-1) a IL-1R1 humano, y un resto de polietilenglicol.

43. El uso de la reivindicación 42, donde dicho dominio variable sencillo de

inmunoglobulina compite por la unión a IL-1R1 humano con un dominio variable sencillo de inmunoglobulina seleccionado entre el grupo compuesto por DOM4-122-23 (SEC ID Nº 1), DOM4-122-24 (SEC ID Nº 2), DOM4-130-30 (SEC ID Nº 3), DOM4-130-46 (SEC ID Nº 4), DOM4-130-51 (SEC ID Nº 5), DOM4-130-53 (SEC ID Nº 6), DOM4-130-54 (SEC ID Nº 7), DOM4-1 (SEC ID Nº 8), DOM4-2 (SEC ID Nº 9), DOM4-3 (SEC ID Nº 10), DOM4-4 (SEC ID Nº 11), DOM4-5 (SEC ID Nº 12), DOM4-6 (SEC ID Nº 13), DOM4-7 (SEC ID Nº 14), DOM4-8 (SEC ID Nº 15), DOM4-9 (SEC ID Nº 16), DOM4-10 (SEC ID Nº 17),DOM4-11 (SEC ID Nº 18), DOM4-12 (SEC ID Nº 19), DOM4-13 (SEC ID Nº 20), DOM4-14 (SEC ID Nº 21), DOM4-15 (SEC ID Nº 22), DOM4-20 (SEC ID Nº 23), DOM4-21 (SEC ID Nº 24), DOM4-22 (SEC ID Nº 25), DOM4-23 (SEC ID Nº 26), DOM4-25 (SEC ID Nº 27), DOM4-26 (SEC ID Nº 28), DOM4-27 (SEC ID Nº 29), DOM4-28 (SEC ID Nº 30), DOM4-29 (SEC ID Nº 31), DOM4-31 (SEC ID Nº 32), DOM4-32 (SEC ID Nº 33), DOM4-33 (SEC ID Nº 34), DOM4-34 (SEC ID Nº 35), DOM4-36 (SEC ID Nº 36), DOM4-37 (SEC ID Nº 37), DOM4-38 (SEC ID Nº 38), DOM4-39 (SEC ID Nº 39), DOM4-40 (SEC ID Nº 40), DOM4-41 (SEC ID Nº 41), DOM4-42 (SEC ID Nº 42), DOM4-44 (SEC ID Nº 43), DOM4-45 (SEC ID Nº 44), DOM4-46 (SEC ID Nº 45), DOM4-49 (SEC ID Nº 46), DOM4-50 (SEC ID Nº 47), DOM4-74 (SEC ID Nº 48), DOM4-75 (SEC ID Nº 49), DOM4-76 (SEC ID Nº 50), DOM4-78 (SEC ID Nº 51), DOM4-79 (SEC ID Nº 52), DOM4-80 (SEC ID Nº 53), DOM4-81 (SEC ID Nº 54), DOM4-82 (SEC ID Nº 55), DOM4-83 (SEC ID Nº 56), DOM4-84 (SEC ID Nº 57), DOM4-85 (SEC ID Nº 58), DOM4-86 (SEC ID Nº 59), DOM4-87 (SEC ID Nº 60), DOM4-88 (SEC ID Nº 61), DOM4-89 (SEC ID Nº 62), DOM4-90 (SEC ID Nº 63), DOM4-91 (SEC ID Nº 64), DOM4-92 (SEC ID Nº 65), DOM4-93 (SEC ID Nº 66), DOM4-94 (SEC ID Nº 67), DOM4-95 (SEC ID Nº 68), DOM4-96 (SEC ID Nº 69), DOM4-97 (SEC ID Nº 70), DOM4-98 (SEC ID Nº 71), DOM4-99 (SEC ID Nº 72), DOM4-100 (SEC ID Nº 73), DOM4-101 (SEC ID Nº 74), DOM4-102 (SEC ID Nº 75), DOM4-103 (SEC ID Nº 76), DOM4-104 (SEC ID Nº 77), DOM4-105 (SEC ID Nº 78), DOM4-106 (SEC ID Nº 79), DOM4-107 (SEC ID Nº 80), DOM4-108 (SEC ID Nº 81), DOM4-109 (SEC ID Nº 82), DOM4-110 (SEC ID Nº 83), DOM4-111 (SEC ID Nº 84), DOM4-112 (SEC ID Nº 85), DOM4-113 (SEC ID Nº 86), DOM4-114 (SEC ID Nº 87), DOM4-115 (SEC ID Nº 88), DOM4-116 (SEC ID Nº 89), DOM4-117 (SEC ID Nº 90), DOM4-118 (SEC ID Nº 91), DOM4-119 (SEC ID Nº 92), DOM4-120 (SEC ID Nº 93), DOM4-121 (SEC ID Nº 94), DOM4-122 (SEC ID Nº 95), DOM4-122-1 (SEC ID Nº 96), DOM4-122-2 (SEC ID Nº 97), DOM4-122-3

(SEC ID Nº 98), DOM4-122-4 (SEC ID Nº 99), DOM4-122-5 (SEC ID Nº 100), DOM4-122-6 (SEC ID Nº 101), DOM4-122-7 (SEC ID Nº 102), DOM4-122-8 (SEC ID Nº 103), DOM4-122-9 (SEC ID Nº 104), DOM4-122-10 (SEC ID Nº 105), DOM4-122-11 (SEC ID Nº 106), DOM4-122-12 (SEC ID Nº 107), DOM4-122-13 (SEC ID Nº 108), DOM4-122-14 (SEC ID Nº 109), DOM4-122-15 (SEC ID Nº 110), DOM4-122-16 (SEC ID Nº 111), DOM4-122-17 (SEC ID Nº 112), DOM4-122-18 (SEC ID Nº 113), DOM4-122-19 (SEC ID Nº 114), DOM4-122-20 (SEC ID Nº 115), DOM4-122-21 (SEC ID Nº 116), DOM4-122-22 (SEC ID Nº 117), DOM4-122-25 (SEC ID Nº 118), DOM4-122-26 (SEC ID Nº 119), DOM4-122-27 (SEC ID Nº 120), DOM4-122-28 (SEC ID Nº 121), DOM4-122-29 (SEC ID Nº 122), DOM4-122-30 (SEC ID Nº 123), DOM4-122-31 (SEC ID Nº 124), DOM4-122-32 (SEC ID Nº 125), DOM4-122-33 (SEC ID Nº 126), DOM4-122-34 (SEC ID Nº 127), DOM4-122-35 (SEC ID Nº 128), DOM4-122-36 (SEC ID Nº 129), DOM4-122-37 (SEC ID Nº 130), DOM4-122-38 (SEC ID Nº 131), DOM4-122-39 (SEC ID Nº 132), DOM4-122-40 (SEC ID Nº 133), DOM4-122-41 (SEC ID Nº 134), DOM4-122-42 (SEC ID Nº 135), DOM4-122-43 (SEC ID Nº 136), DOM4-122-44 (SEC ID Nº 137), DOM4-122-45 (SEC ID Nº 138), DOM4-122-46 (SEC ID Nº 139), DOM4-122-47 (SEC ID Nº 140), DOM4-122-48 (SEC ID Nº 141), DOM4-122-49 (SEC ID Nº 142), DOM4-122-50 (SEC ID Nº 143), DOM4-122-51 (SEC ID Nº 144), DOM4-122-52 (SEC ID Nº 145), DOM4-122-54 (SEC ID Nº 146), DOM4-122-55 (SEC ID Nº 147), DOM4-122-56 (SEC ID Nº 148), DOM4-122-57 (SEC ID Nº 149), DOM4-122-58 (SEC ID Nº 150), DOM4-122-59 (SEC ID Nº 151), DOM4-122-60 (SEC ID Nº 152), DOM4-122-61 (SEC ID Nº 153), DOM4-122-62 (SEC ID Nº 154), DOM4-122-63 (SEC ID Nº 155), DOM4-122-64 (SEC ID Nº 156), DOM4-122-65 (SEC ID Nº 157), DOM4-122-66 (SEC ID Nº 158), DOM4-122-67 (SEC ID Nº 159), DOM4-122-68 (SEC ID Nº 160), DOM4-122-69 (SEC ID Nº 161), DOM4-122-70 (SEC ID Nº 162), DOM4-122-71 (SEC ID Nº 163), DOM4-122-72 (SEC ID Nº 164), DOM4-122-73 (SEC ID Nº 165), DOM4-123 (SEC ID Nº 166), DOM4-124 (SEC ID Nº 167) DOM4-125 (SEC ID Nº 168), DOM4-126 (SEC ID Nº 169), DOM4-127 (SEC ID Nº 170), DOM4-128 (SEC ID Nº 171), DOM4-129 (SEC ID Nº 172), DOM4-129-1 (SEC ID Nº 173,) DOM4-129-2 (SEC ID Nº 174), DOM4-129-3 (SEC ID Nº 175), DOM4-129-4 (SEC ID Nº 176), DOM4-129-5 (SEC ID Nº 177), DOM4-129-6 (SEC ID Nº 178), DOM4-129-7 (SEC ID Nº 179), DOM4-129-8 (SEC ID Nº 180), DOM4-129-9 (SEC ID Nº 181), DOM4-129-10 (SEC ID Nº 182), DOM4-129-11 (SEC ID Nº 183), DOM4-129-12 (SEC ID Nº 184), DOM4-129-13 (SEC ID Nº 185), DOM4-129-14 (SEC ID Nº 186),

DOM4-129-15 (SEC ID Nº 187), DOM4-129-16 (SEC ID Nº 188), DOM4-129-17 (SEC ID Nº 189), DOM4-129-18 (SEC ID Nº 190), DOM4-129-19 (SEC ID Nº 191), DOM4-129-20 (SEC ID Nº 192), DOM4-129-21 (SEC ID Nº 193), DOM4-129-22 (SEC ID Nº 194), DOM4-129-23 (SEC ID Nº 195), DOM4-129-24 (SEC ID Nº 196), DOM4-129-25 (SEC ID Nº 197), DOM4-129-26 (SEC ID Nº 198), DOM4-129-27 (SEC ID Nº 199), DOM4-129-28 (SEC ID Nº 200), DOM4-129-29 (SEC ID Nº 201), DOM4-129-31 (SEC ID Nº 202), DOM4-129-32 (SEC ID Nº 203), DOM4-129-33 (SEC ID Nº 204), DOM4-129-34 (SEC ID Nº 205), DOM4-129-35 (SEC ID Nº 206), DOM4-129-37 (SEC ID Nº 207), DOM4-129-38 (SEC ID Nº 208), DOM4-129-39 (SEC ID Nº 209), DOM4-129-40 (SEC ID Nº 210), DOM4-129-41 (SEC ID Nº 211), DOM4-129-42 (SEC ID Nº 212), DOM4-129-43 (SEC ID Nº 213), DOM4-129-44 (SEC ID Nº 214), DOM4-130 (SEC ID Nº 215), DOM4-130-1 (SEC ID Nº 216), DOM4-130-2 (SEC ID Nº 217), DOM4-130-3 (SEC ID Nº 218), DOM4-130-4 (SEC ID Nº 219), DOM4-130-5 (SEC ID Nº 220), DOM4-130-6 (SEC ID Nº 221), DOM4-130-7 (SEC ID Nº 222), DOM4-130-8 (SEC ID Nº 223), DOM4-130-9 (SEC ID Nº 224), DOM4-130-10 (SEC ID Nº 225), DOM4-130-11 (SEC ID Nº 226), DOM4-130-12 (SEC ID Nº 227), DOM4-130-13 (SEC ID Nº 228), DOM4-130-14 (SEC ID Nº 229), DOM4-130-15 (SEC ID Nº 230), DOM4-130-16 (SEC ID Nº 231), DOM4-130-17 (SEC ID Nº 232), DOM4-130-18 (SEC ID Nº 233), DOM4-130-19 (SEC ID Nº 234), DOM4-130-20 (SEC ID Nº 235), DOM4-130-21 (SEC ID Nº 236),DOM4-130-22 (SEC ID Nº 237),DOM4-130-23 (SEC ID Nº 238), DOM4-130-24 (SEC ID Nº 239), DOM4-130-25 (SEC ID Nº 240), DOM4-130-26 (SEC ID Nº 241), DOM4-130-27 (SEC ID Nº 242), DOM4-130-28 (SEC ID Nº 243), DOM4-130-31 (SEC ID Nº 244), DOM4-130-32 (SEC ID Nº 245), DOM4-130-33 (SEC ID Nº 246), DOM4-130-34 (SEC ID Nº 247), DOM4-130-35 (SEC ID Nº 248), DOM4-130-36 (SEC ID Nº 249), DOM4-130-37 (SEC ID Nº 250), DOM4-130-38 (SEC ID Nº 251), DOM4-130-39 (SEC ID Nº 252), DOM4-130-40 (SEC ID Nº 253), DOM4-130-41 (SEC ID Nº 254), DOM4-130-42 (SEC ID Nº 255), DOM4-130-43 (SEC ID Nº 256), DOM4-130-44 (SEC ID Nº 257), DOM4-130-45 (SEC ID Nº 258), DOM4-130-46 (SEC ID Nº 259), DOM4-130-47 (SEC ID Nº 260), DOM4-130-48 (SEC ID Nº 261), DOM4-130-49 (SEC ID Nº 262), DOM4-130-50 (SEC ID Nº 263), DOM4-130-51 (SEC ID Nº 264), DOM4-130-52 (SEC ID Nº 265), DOM4-130-53 (SEC ID Nº 266), DOM4-130-54 (SEC ID Nº 267), DOM4-130-55 (SEC ID Nº 268), DOM4-130-56 (SEC ID Nº 269), DOM4-130-57 (SEC ID Nº 270), DOM4-130-58 (SEC ID Nº 271), DOM4-130-59 (SEC ID Nº 272), DOM4-130-60 (SEC ID Nº 273), DOM4-130-61 (SEC ID

Nº 274), DOM4-130-62 (SEC ID Nº 275), DOM4-130-63 (SEC ID Nº 276), DOM4-130-64 (SEC ID Nº 277), DOM4-130-65 (SEC ID Nº 278), DOM4-130-66 (SEC ID Nº 279), DOM4-130-67 (SEC ID Nº 280), DOM4-130-68 (SEC ID Nº 281), DOM4-130-69 (SEC ID Nº 282), DOM4-130-70 (SEC ID Nº 283), DOM4-130-71 (SEC ID Nº 284), DOM4-130-72 (SEC ID Nº 285), DOM4-130-73 (SEC ID Nº 286), DOM4-130-74 (SEC ID Nº 287), DOM4-130-75 (SEC ID Nº 288), DOM4-130-76 (SEC ID Nº 289), DOM4-130-77 (SEC ID Nº 290), DOM4-130-78 (SEC ID Nº 291), DOM4-130-79 (SEC ID Nº 292), DOM4-130-80 (SEC ID Nº 293), DOM4-130-81 (SEC ID Nº 294), DOM4-130-82 (SEC ID Nº 295), DOM4-130-83 (SEC ID Nº 296), DOM4-130-84 (SEC ID Nº 297), DOM4-130-85 (SEC ID Nº 298), DOM4-130-86 (SEC ID Nº 299), DOM4-130-87 (SEC ID Nº 300), DOM4-130-88 (SEC ID Nº 301), DOM4-130-89 (SEC ID Nº 302), DOM4-130-90 (SEC ID Nº 303), DOM4-130-91 (SEC ID Nº 304), DOM4-130-92 (SEC ID Nº 305), DOM4-130-93 (SEC ID Nº 306), DOM4-130-94 (SEC ID Nº 307), DOM4-130-95 (SEC ID Nº 308), DOM4-130-96 (SEC ID Nº 309), DOM4-130-97 (SEC ID Nº 310), DOM4-130-98 (SEC ID Nº 311), DOM4-130-99 (SEC ID Nº 312), DOM4-130-100 (SEC ID Nº 313), DOM4-130-101 (SEC ID Nº 314), DOM4-130-102 (SEC ID Nº 315), DOM4-130-103 (SEC ID Nº 316), DOM4-130-104 (SEC ID Nº 317), DOM4-130-105 (SEC ID Nº 318), DOM4-130-106 (SEC ID Nº 319), DOM4-130-107 (SEC ID Nº 320), DOM4-130-108 (SEC ID Nº 321), DOM4-130-109 (SEC ID Nº 322), DOM4-130-110 (SEC ID Nº 323), DOM4-130-111 (SEC ID Nº 324), DOM4-130-112 (SEC ID Nº 325), DOM4-130-113 (SEC ID Nº 326), DOM4-130-114 (SEC ID Nº 327), DOM4-130-115 (SEC ID Nº 328), DOM4-130-116 (SEC ID Nº 329), DOM4-130-117 (SEC ID Nº 330), DOM4-130-118 (SEC ID Nº 331), DOM4-130-119 (SEC ID Nº 332), DOM4-130-120 (SEC ID Nº 333), DOM4-130-121 (SEC ID Nº 334), DOM4-130-122 (SEC ID Nº 335), DOM4-130-123 (SEC ID Nº 336), DOM4-130-124 (SEC ID Nº 337), DOM4-130-125 (SEC ID Nº 338), DOM4-130-126 (SEC ID Nº 339), DOM4-130-127 (SEC ID Nº 340), DOM4-130-128 (SEC ID Nº 341), DOM4-130-129 (SEC ID Nº 342), DOM4-130-130 (SEC ID Nº 343), DOM4-130-131 (SEC ID Nº 344), DOM4-130-132 (SEC ID Nº 345), DOM4-130-133 (SEC ID Nº 346), DOM4-131 (SEC ID Nº 347), DOM4-132 (SEC ID Nº 348), y DOM4-133 (SEC ID Nº 349).

44. El uso de la reivindicación 42, donde dicho dominio variable sencillo de inmunoglobulina se une a albúmina sérica humana y comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo compuesto por DOM4-122-23 (SEC

ID Nº 1), DOM4-122-24 (SEC ID Nº 2), DOM4-130-30 (SEC ID Nº 3), DOM4-130-46 (SEC ID Nº 4), DOM4-130-51 (SEC ID Nº 5), DOM4-130-53 (SEC ID Nº 6), DOM4-130-54 (SEC ID Nº 7), DOM4-1 (SEC ID Nº 8), DOM4-2 (SEC ID Nº 9), DOM4-3 (SEC ID Nº 10), DOM4-4 (SEC ID Nº 11), DOM4-5 (SEC ID Nº 12), DOM4-6 (SEC ID Nº 13), DOM4-7 (SEC ID Nº 14), DOM4-8 (SEC ID Nº 15), DOM4-9 (SEC ID Nº 16), DOM4-10 (SEC ID Nº 17),DOM4-11 (SEC ID Nº 18), DOM4-12 (SEC ID Nº 19), DOM4-13 (SEC ID Nº 20), DOM4-14 (SEC ID Nº 21), DOM4-15 (SEC ID Nº 22), DOM4-20 (SEC ID Nº 23), DOM4-21 (SEC ID Nº 24), DOM4-22 (SEC ID Nº 25), DOM4-23 (SEC ID Nº 26), DOM4-25 (SEC ID Nº 27), DOM4-26 (SEC ID Nº 28), DOM4-27 (SEC ID Nº 29), DOM4-28 (SEC ID Nº 30), DOM4-29 (SEC ID Nº 31), DOM4-31 (SEC ID Nº 32), DOM4-32 (SEC ID Nº 33), DOM4-33 (SEC ID Nº 34), DOM4-34 (SEC ID Nº 35), DOM4-36 (SEC ID Nº 36), DOM4-37 (SEC ID Nº 37), DOM4-38 (SEC ID Nº 38), DOM4-39 (SEC ID Nº 39), DOM4-40 (SEC ID Nº 40), DOM4-41 (SEC ID Nº 41), DOM4-42 (SEC ID Nº 42), DOM4-44 (SEC ID Nº 43), DOM4-45 (SEC ID Nº 44), DOM4-46 (SEC ID Nº 45), DOM4-49 (SEC ID Nº 46), DOM4-50 (SEC ID Nº 47), DOM4-74 (SEC ID Nº 48), DOM4-75 (SEC ID Nº 49), DOM4-76 (SEC ID Nº 50), DOM4-78 (SEC ID Nº 51), DOM4-79 (SEC ID Nº 52), DOM4-80 (SEC ID Nº 53), DOM4-81 (SEC ID Nº 54), DOM4-82 (SEC ID Nº 55), DOM4-83 (SEC ID Nº 56), DOM4-84 (SEC ID Nº 57), DOM4-85 (SEC ID Nº 58), DOM4-86 (SEC ID Nº 59), DOM4-87 (SEC ID Nº 60), DOM4-88 (SEC ID Nº 61), DOM4-89 (SEC ID Nº 62), DOM4-90 (SEC ID Nº 63), DOM4-91 (SEC ID Nº 64), DOM4-92 (SEC ID Nº 65), DOM4-93 (SEC ID Nº 66), DOM4-94 (SEC ID Nº 67), DOM4-95 (SEC ID Nº 68), DOM4-96 (SEC ID Nº 69), DOM4-97 (SEC ID Nº 70), DOM4-98 (SEC ID Nº 71), DOM4-99 (SEC ID Nº 72), DOM4-100 (SEC ID Nº 73), DOM4-101 (SEC ID Nº 74), DOM4-102 (SEC ID Nº 75), DOM4-103 (SEC ID Nº 76), DOM4-104 (SEC ID Nº 77), DOM4-105 (SEC ID Nº 78), DOM4-106 (SEC ID Nº 79), DOM4-107 (SEC ID Nº 80), DOM4-108 (SEC ID Nº 81), DOM4-109 (SEC ID Nº 82), DOM4-110 (SEC ID Nº 83), DOM4-111 (SEC ID Nº 84), DOM4-112 (SEC ID Nº 85), DOM4-113 (SEC ID Nº 86), DOM4-114 (SEC ID Nº 87), DOM4-115 (SEC ID Nº 88), DOM4-116 (SEC ID Nº 89), DOM4-117 (SEC ID Nº 90), DOM4-118 (SEC ID Nº 91), DOM4-119 (SEC ID Nº 92), DOM4-120 (SEC ID Nº 93), DOM4-121 (SEC ID Nº 94), DOM4-122 (SEC ID Nº 95), DOM4-122-1 (SEC ID Nº 96), DOM4-122-2 (SEC ID Nº 97), DOM4-122-3 (SEC ID Nº 98), DOM4-122-4 (SEC ID Nº 99), DOM4-122-5 (SEC ID Nº 100), DOM4-122-6 (SEC ID Nº 101), DOM4-122-7 (SEC ID Nº 102), DOM4-122-8 (SEC

ID Nº 103), DOM4-122-9 (SEC ID Nº 104), DOM4-122-10 (SEC ID Nº 105), DOM4-122-11 (SEC ID Nº 106), DOM4-122-12 (SEC ID Nº 107), DOM4-122-13 (SEC ID Nº 108), DOM4-122-14 (SEC ID Nº 109), DOM4-122-15 (SEC ID Nº 110), DOM4-122-16 (SEC ID Nº 111), DOM4-122-17 (SEC ID Nº 112), DOM4-122-18 (SEC ID Nº 113), DOM4-122-19 (SEC ID Nº 114), DOM4-122-20 (SEC ID Nº 115), DOM4-122-21 (SEC ID Nº 116), DOM4-122-22 (SEC ID Nº 117), DOM4-122-25 (SEC ID Nº 118), DOM4-122-26 (SEC ID Nº 119), DOM4-122-27 (SEC ID Nº 120), DOM4-122-28 (SEC ID Nº 121), DOM4-122-29 (SEC ID Nº 122), DOM4-122-30 (SEC ID Nº 123), DOM4-122-31 (SEC ID Nº 124), DOM4-122-32 (SEC ID Nº 125), DOM4-122-33 (SEC ID Nº 126), DOM4-122-34 (SEC ID Nº 127), DOM4-122-35 (SEC ID Nº 128), DOM4-122-36 (SEC ID Nº 129), DOM4-122-37 (SEC ID Nº 130), DOM4-122-38 (SEC ID Nº 131), DOM4-122-39 (SEC ID Nº 132), DOM4-122-40 (SEC ID Nº 133), DOM4-122-41 (SEC ID Nº 134), DOM4-122-42 (SEC ID Nº 135), DOM4-122-43 (SEC ID Nº 136), DOM4-122-44 (SEC ID Nº 137), DOM4-122-45 (SEC ID Nº 138), DOM4-122-46 (SEC ID Nº 139), DOM4-122-47 (SEC ID Nº 140), DOM4-122-48 (SEC ID Nº 141), DOM4-122-49 (SEC ID Nº 142), DOM4-122-50 (SEC ID Nº 143), DOM4-122-51 (SEC ID Nº 144), DOM4-122-52 (SEC ID Nº 145), DOM4-122-54 (SEC ID Nº 146), DOM4-122-55 (SEC ID Nº 147), DOM4-122-56 (SEC ID Nº 148), DOM4-122-57 (SEC ID Nº 149), DOM4-122-58 (SEC ID Nº 150), DOM4-122-59 (SEC ID Nº 151), DOM4-122-60 (SEC ID Nº 152), DOM4-122-61 (SEC ID Nº 153), DOM4-122-62 (SEC ID Nº 154), DOM4-122-63 (SEC ID Nº 155), DOM4-122-64 (SEC ID Nº 156), DOM4-122-65 (SEC ID Nº 157), DOM4-122-66 (SEC ID Nº 158), DOM4-122-67 (SEC ID Nº 159), DOM4-122-68 (SEC ID Nº 160), DOM4-122-69 (SEC ID Nº 161), DOM4-122-70 (SEC ID Nº 162), DOM4-122-71 (SEC ID Nº 163), DOM4-122-72 (SEC ID Nº 164), DOM4-122-73 (SEC ID Nº 165), DOM4-123 (SEC ID Nº 166), DOM4-124 (SEC ID Nº 167) DOM4-125 (SEC ID Nº 168), DOM4-126 (SEC ID Nº 169), DOM4-127 (SEC ID Nº 170), DOM4-128 (SEC ID Nº 171), DOM4-129 (SEC ID Nº 172), DOM4-129-1 (SEC ID Nº 173,) DOM4-129-2 (SEC ID Nº 174), DOM4-129-3 (SEC ID Nº 175), DOM4-129-4 (SEC ID Nº 176), DOM4-129-5 (SEC ID Nº 177), DOM4-129-6 (SEC ID Nº 178), DOM4-129-7 (SEC ID Nº 179), DOM4-129-8 (SEC ID Nº 180), DOM4-129-9 (SEC ID Nº 181), DOM4-129-10 (SEC ID Nº 182), DOM4-129-11 (SEC ID Nº 183), DOM4-129-12 (SEC ID Nº 184), DOM4-129-13 (SEC ID Nº 185), DOM4-129-14 (SEC ID Nº 186), DOM4-129-15 (SEC ID Nº 187), DOM4-129-16 (SEC ID Nº 188), DOM4-129-17 (SEC ID Nº 189), DOM4-129-18 (SEC ID Nº 190), DOM4-129-19 (SEC ID Nº 191),

DOM4-129-20 (SEC ID Nº 192), DOM4-129-21 (SEC ID Nº 193), DOM4-129-22 (SEC ID Nº 194), DOM4-129-23 (SEC ID Nº 195), DOM4-129-24 (SEC ID Nº 196), DOM4-129-25 (SEC ID Nº 197), DOM4-129-26 (SEC ID Nº 198), DOM4-129-27 (SEC ID Nº 199), DOM4-129-28 (SEC ID Nº 200), DOM4-129-29 (SEC ID Nº 201), DOM4-129-31 (SEC ID Nº 202), DOM4-129-32 (SEC ID Nº 203), DOM4-129-33 (SEC ID Nº 204), DOM4-129-34 (SEC ID Nº 205), DOM4-129-35 (SEC ID Nº 206), DOM4-129-37 (SEC ID Nº 207), DOM4-129-38 (SEC ID Nº 208), DOM4-129-39 (SEC ID Nº 209), DOM4-129-40 (SEC ID Nº 210), DOM4-129-41 (SEC ID Nº 211), DOM4-129-42 (SEC ID Nº 212), DOM4-129-43 (SEC ID Nº 213), DOM4-129-44 (SEC ID Nº 214), DOM4-130 (SEC ID Nº 215), DOM4-130-1 (SEC ID Nº 216), DOM4-130-2 (SEC ID Nº 217), DOM4-130-3 (SEC ID Nº 218), DOM4-130-4 (SEC ID Nº 219), DOM4-130-5 (SEC ID Nº 220), DOM4-130-6 (SEC ID Nº 221), DOM4-130-7 (SEC ID Nº 222), DOM4-130-8 (SEC ID Nº 223), DOM4-130-9 (SEC ID Nº 224), DOM4-130-10 (SEC ID Nº 225), DOM4-130-11 (SEC ID Nº 226), DOM4-130-12 (SEC ID Nº 227), DOM4-130-13 (SEC ID Nº 228), DOM4-130-14 (SEC ID Nº 229), DOM4-130-15 (SEC ID Nº 230), DOM4-130-16 (SEC ID Nº 231), DOM4-130-17 (SEC ID Nº 232), DOM4-130-18 (SEC ID Nº 233), DOM4-130-19 (SEC ID Nº 234), DOM4-130-20 (SEC ID Nº 235), DOM4-130-21 (SEC ID Nº 236),DOM4-130-22 (SEC ID Nº 237),DOM4-130-23 (SEC ID Nº 238), DOM4-130-24 (SEC ID Nº 239), DOM4-130-25 (SEC ID Nº 240), DOM4-130-26 (SEC ID Nº 241), DOM4-130-27 (SEC ID Nº 242), DOM4-130-28 (SEC ID Nº 243), DOM4-130-31 (SEC ID Nº 244), DOM4-130-32 (SEC ID Nº 245), DOM4-130-33 (SEC ID Nº 246), DOM4-130-34 (SEC ID Nº 247), DOM4-130-35 (SEC ID Nº 248), DOM4-130-36 (SEC ID Nº 249), DOM4-130-37 (SEC ID Nº 250), DOM4-130-38 (SEC ID Nº 251), DOM4-130-39 (SEC ID Nº 252), DOM4-130-40 (SEC ID Nº 253), DOM4-130-41 (SEC ID Nº 254), DOM4-130-42 (SEC ID Nº 255), DOM4-130-43 (SEC ID Nº 256), DOM4-130-44 (SEC ID Nº 257), DOM4-130-45 (SEC ID Nº 258), DOM4-130-46 (SEC ID Nº 259), DOM4-130-47 (SEC ID Nº 260), DOM4-130-48 (SEC ID Nº 261), DOM4-130-49 (SEC ID Nº 262), DOM4-130-50 (SEC ID Nº 263), DOM4-130-51 (SEC ID Nº 264), DOM4-130-52 (SEC ID Nº 265), DOM4-130-53 (SEC ID Nº 266), DOM4-130-54 (SEC ID Nº 267), DOM4-130-55 (SEC ID Nº 268), DOM4-130-56 (SEC ID Nº 269), DOM4-130-57 (SEC ID Nº 270), DOM4-130-58 (SEC ID Nº 271), DOM4-130-59 (SEC ID Nº 272), DOM4-130-60 (SEC ID Nº 273), DOM4-130-61 (SEC ID Nº 274), DOM4-130-62 (SEC ID Nº 275), DOM4-130-63 (SEC ID Nº 276), DOM4-130-64 (SEC ID Nº 277), DOM4-130-65 (SEC ID Nº 278), DOM4-130-66 (SEC ID

Nº 279), DOM4-130-67 (SEC ID Nº 280), DOM4-130-68 (SEC ID Nº 281), DOM4-130-69 (SEC ID Nº 282), DOM4-130-70 (SEC ID Nº 283), DOM4-130-71 (SEC ID Nº 284), DOM4-130-72 (SEC ID Nº 285), DOM4-130-73 (SEC ID Nº 286), DOM4-130-74 (SEC ID Nº 287), DOM4-130-75 (SEC ID Nº 288), DOM4-130-76 (SEC ID Nº 289), DOM4-130-77 (SEC ID Nº 290), DOM4-130-78 (SEC ID Nº 291), DOM4-130-79 (SEC ID Nº 292), DOM4-130-80 (SEC ID Nº 293), DOM4-130-81 (SEC ID Nº 294), DOM4-130-82 (SEC ID Nº 295), DOM4-130-83 (SEC ID Nº 296), DOM4-130-84 (SEC ID Nº 297), DOM4-130-85 (SEC ID Nº 298), DOM4-130-86 (SEC ID Nº 299), DOM4-130-87 (SEC ID Nº 300), DOM4-130-88 (SEC ID Nº 301), DOM4-130-89 (SEC ID Nº 302), DOM4-130-90 (SEC ID Nº 303), DOM4-130-91 (SEC ID Nº 304), DOM4-130-92 (SEC ID Nº 305), DOM4-130-93 (SEC ID Nº 306), DOM4-130-94 (SEC ID Nº 307), DOM4-130-95 (SEC ID Nº 308), DOM4-130-96 (SEC ID Nº 309), DOM4-130-97 (SEC ID Nº 310), DOM4-130-98 (SEC ID Nº 311), DOM4-130-99 (SEC ID Nº 312), DOM4-130-100 (SEC ID Nº 313), DOM4-130-101 (SEC ID Nº 314), DOM4-130-102 (SEC ID Nº 315), DOM4-130-103 (SEC ID Nº 316), DOM4-130-104 (SEC ID Nº 317), DOM4-130-105 (SEC ID Nº 318), DOM4-130-106 (SEC ID Nº 319), DOM4-130-107 (SEC ID Nº 320), DOM4-130-108 (SEC ID Nº 321), DOM4-130-109 (SEC ID Nº 322), DOM4-130-110 (SEC ID Nº 323), DOM4-130-111 (SEC ID Nº 324), DOM4-130-112 (SEC ID Nº 325), DOM4-130-113 (SEC ID Nº 326), DOM4-130-114 (SEC ID Nº 327), DOM4-130-115 (SEC ID Nº 328), DOM4-130-116 (SEC ID Nº 329), DOM4-130-117 (SEC ID Nº 330), DOM4-130-118 (SEC ID Nº 331), DOM4-130-119 (SEC ID Nº 332), DOM4-130-120 (SEC ID Nº 333), DOM4-130-121 (SEC ID Nº 334), DOM4-130-122 (SEC ID Nº 335), DOM4-130-123 (SEC ID Nº 336), DOM4-130-124 (SEC ID Nº 337), DOM4-130-125 (SEC ID Nº 338), DOM4-130-126 (SEC ID Nº 339), DOM4-130-127 (SEC ID Nº 340), DOM4-130-128 (SEC ID Nº 341), DOM4-130-129 (SEC ID Nº 342), DOM4-130-130 (SEC ID Nº 343), DOM4-130-131 (SEC ID Nº 344), DOM4-130-132 (SEC ID Nº 345), DOM4-130-133 (SEC ID Nº 346), DOM4-131 (SEC ID Nº 347), DOM4-132 (SEC ID Nº 348), y DOM4-133 (SEC ID Nº 349).

45. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 42-44, donde dicha enfermedad respiratoria se selecciona entre el grupo compuesto por inflamación pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, neumonía, neumonitis por hipersensibilidad, infiltrado pulmonar con eosinofilia, enfermedad pulmonar ambiental, neumonía, bronquiectasis, fibrosis quística, enfermedad pulmonar

intersticial, hipertensión pulmonar primaria, tromboembolia pulmonar, trastornos de la pleura, trastornos del mediastino, trastornos de diafragma, hipoventilación, hiperventilación, apnea del sueño, síndrome de distrés respiratorio agudo, mesotelioma, sarcoma, rechazo de injerto, enfermedad de injerto contra hospedador, cáncer pulmonar, rinitis alérgica, alergia, asbestosis, aspergiloma, aspergilosis, bronquiectasis, bronquitis crónica, enfisema, neumonía eosinofílica, fibrosis pulmonar idiopática, enfermedad invasiva por neumococos, influenza, micobacterias no tuberculosas, efusión pleural, neumoconiosis, neumocitosis, neumonía, actinomicosis pulmonar, proteinosis alveolar pulmonar, ántrax pulmonar, edema pulmonar, trombo pulmonar, inflamación pulmonar, histiocitosis pulmonar X, hipertensión pulmonar, nocardiosis pulmonar, tuberculosis pulmonar, enfermedad veno-oclusiva pulmonar, enfermedad pulmonar reumatoide, sarcoidosis, y granulomatosis de Wegener.

46. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-45 donde dicha IL-1 se selecciona entre el grupo compuesto por IL-1α e IL-1β.

47. Una composición farmacéutica que comprende un antagonista de IL-1R1 y un vehículo fisiológicamente aceptable, donde dicho antagonista de IL-1R1 es como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones previas.

48. Un dispositivo de suministro de fármacos que comprende la composición farmacéutica de la reivindicación 47.

49. El dispositivo de suministro de fármacos de la reivindicación 48 donde dicho dispositivo de suministro de fármacos se selecciona entre el grupo compuesto por un dispositivo de suministro parenteral, un dispositivo de suministro intravenoso, un dispositivo de suministro intramuscular, un dispositivo de suministro intraperitoneal, un dispositivo de suministro transdérmico, un dispositivo de suministro pulmonar, un dispositivo de suministro intraarterial, un dispositivo de suministro intratecal, un dispositivo de suministro intraarticular, un dispositivo de suministro subcutáneo, un dispositivo de suministro intranasal, un dispositivo de suministro vaginal, y un dispositivo de suministro rectal.

50. El dispositivo de suministro de fármacos de la reivindicación 49 donde dicho

dispositivo se selecciona entre el grupo compuesto por una jeringa, un dispositivo de suministro transdérmico, una cápsula, un comprimido, un nebulizador, un inhalador, un atomizador, un dispositivo de aerosol, un dispositivo de rociado, un inhalador de polvo seco, un inhalador de dosis medida, un pulverizador de dosis medida, un dispositivo de rociado de dosis medida, un atomizador de dosis medida, un catéter.

51. Un método para tratar una enfermedad respiratoria, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista del Receptor Tipo 1 de Interleuquina 1 (IL-1R1), donde dicho antagonista de IL-1R1 comprende un dominio polipeptídico que tiene especificidad de unión por el Receptor Tipo 1 de Interleuquina 1 (IL-1R1) e inhibe la unión de Interleuquina-1 (IL-1) a IL-1R1, y donde dicho dominio polipeptídico que tiene especificidad de unión por IL-1R1 se selecciona entre el grupo compuesto por un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo, antagonista del receptor de Interleuquina-1 (IL-1ra) o una variante funcional de IL-1ra.

52. El método de la reivindicación 51, donde dicho dominio polipeptídico que tiene especificidad de unión por IL-1R1 inhibe la unión de dicho ligando a IL-1R1 con una IC50 que es $\leq$ 1 μM.

53. El método de la reivindicación 51, donde dicho dominio polipeptídico que tiene especificidad de unión por IL-1R1 inhibe la liberación de Interleuquina-8 inducida por IL-1 por células MRC-5 (Nº de Acceso ATCC CCL-171) en un ensayo *in vitro* con una ND50 que es $\leq$ 1 μM.

54. El método de la reivindicación 53, donde dicho dominio polipeptídico que tiene especificidad de unión por IL-1R1 inhibe la liberación de Interleuquina-8 inducida por IL-1 por células MRC-5 (Nº de Acceso ATCC CCL-171) en un ensayo *in vitro* con una ND50 que es $\leq$ 1 nM.

55. El método de la reivindicación 51, donde dicho dominio polipeptídico que tiene especificidad de unión por IL-1R1 inhibe la liberación de Interleuquina-6 inducida por IL-1 en un ensayo de sangre completa con una ND50 que es $\leq$ 1 μM.

56. El método de la reivindicación 51, donde dicho dominio polipeptídico que tiene especificidad de unión por IL-1R1 es un fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo, y dicho fragmento de unión a antígeno es un dominio variable sencillo de inmunoglobulina.

57. El método de la reivindicación 56, donde una o más de las regiones flanqueantes (FR) en dicho dominio variable sencillo de inmunoglobulina comprende (a) la secuencia de aminoácidos de una región flanqueante humana, (b) al menos 8 aminoácidos contiguos de la secuencia de aminoácidos de una región flanqueante humana, o (c) una secuencia de aminoácidos codificada por un segmento del gen de anticuerpo de la línea germinal humana, donde dichas regiones flanqueantes son como se define por Kabat.

58. El método de la reivindicación 56, donde las secuencias de aminoácidos de una o más regiones flanqueantes en dicho dominio variable sencillo de inmunoglobulina son iguales que la secuencia de aminoácidos de una región flanqueante correspondiente codificada por un segmento del gen de anticuerpo de la línea germinal humana, o las secuencias de aminoácidos de una o más de dichas regiones flanqueantes comprenden colectivamente hasta 5 diferencias de aminoácidos con relación a las regiones flanqueantes correspondientes codificadas por un segmento del gen de anticuerpo de la línea germinal humana.

59. El método de la reivindicación 56, donde las secuencias de aminoácidos de FR1, FR2, FR3 y FR4 en dicho dominio variable sencillo de inmunoglobulina son iguales que las secuencias de aminoácidos de regiones flanqueantes correspondientes codificadas por un segmento del gen de anticuerpo de la línea germinal humana, o las secuencias de aminoácidos de FR1, FR2, FR3 y FR4 contienen colectivamente hasta 10 diferencias de aminoácidos con relación a las regiones flanqueantes correspondientes codificadas por un segmento del gen de anticuerpo de la línea germinal humana.

60. El método de la reivindicación 56, donde el dominio variable sencillo de inmunoglobulina comprende las regiones FR1, FR2 y FR3, y las secuencias de aminoácidos de dichas FR1, FR2 y FR3 son iguales que las secuencias de aminoácidos de regiones flanqueantes correspondientes codificadas por un

segmento del gen de anticuerpo de la línea germinal humana.

61. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 57-60, donde dicho segmento del gen de anticuerpo de la línea germinal humana comprende DPK9 y JK1.

62. El método de la reivindicación 56, donde dicho dominio variable sencillo de inmunoglobulina compite por la unión a IL-1R1 con un dominio variable sencillo de inmunoglobulina seleccionado entre el grupo compuesto por DOM4-122-23 (SEC ID Nº 1), DOM4-122-24 (SEC ID Nº 2), DOM4-130-30 (SEC ID Nº 3), DOM4-130-46 (SEC ID Nº 4), DOM4-130-51 (SEC ID Nº 5), DOM4-130-53 (SEC ID Nº 6), DOM4-130-54 (SEC ID Nº 7), DOM4-1 (SEC ID Nº 8), DOM4-2 (SEC ID Nº 9), DOM4-3 (SEC ID Nº 10), DOM4-4 (SEC ID Nº 11), DOM4-5 (SEC ID Nº 12), DOM4-6 (SEC ID Nº 13), DOM4-7 (SEC ID Nº 14), DOM4-8 (SEC ID Nº 15), DOM4-9 (SEC ID Nº 16), DOM4-10 (SEC ID Nº 17),DOM4-11 (SEC ID Nº 18), DOM4-12 (SEC ID Nº 19), DOM4-13 (SEC ID Nº 20), DOM4-14 (SEC ID Nº 21), DOM4-15 (SEC ID Nº 22), DOM4-20 (SEC ID Nº 23), DOM4-21 (SEC ID Nº 24), DOM4-22 (SEC ID Nº 25), DOM4-23 (SEC ID Nº 26), DOM4-25 (SEC ID Nº 27), DOM4-26 (SEC ID Nº 28), DOM4-27 (SEC ID Nº 29), DOM4-28 (SEC ID Nº 30), DOM4-29 (SEC ID Nº 31), DOM4-31 (SEC ID Nº 32), DOM4-32 (SEC ID Nº 33), DOM4-33 (SEC ID Nº 34), DOM4-34 (SEC ID Nº 35), DOM4-36 (SEC ID Nº 36), DOM4-37 (SEC ID Nº 37), DOM4-38 (SEC ID Nº 38), DOM4-39 (SEC ID Nº 39), DOM4-40 (SEC ID Nº 40), DOM4-41 (SEC ID Nº 41), DOM4-42 (SEC ID Nº 42), DOM4-44 (SEC ID Nº 43), DOM4-45 (SEC ID Nº 44), DOM4-46 (SEC ID Nº 45), DOM4-49 (SEC ID Nº 46), DOM4-50 (SEC ID Nº 47), DOM4-74 (SEC ID Nº 48), DOM4-75 (SEC ID Nº 49), DOM4-76 (SEC ID Nº 50), DOM4-78 (SEC ID Nº 51), DOM4-79 (SEC ID Nº 52), DOM4-80 (SEC ID Nº 53), DOM4-81 (SEC ID Nº 54), DOM4-82 (SEC ID Nº 55), DOM4-83 (SEC ID Nº 56), DOM4-84 (SEC ID Nº 57), DOM4-85 (SEC ID Nº 58), DOM4-86 (SEC ID Nº 59), DOM4-87 (SEC ID Nº 60), DOM4-88 (SEC ID Nº 61), DOM4-89 (SEC ID Nº 62), DOM4-90 (SEC ID Nº 63), DOM4-91 (SEC ID Nº 64), DOM4-92 (SEC ID Nº 65), DOM4-93 (SEC ID Nº 66), DOM4-94 (SEC ID Nº 67), DOM4-95 (SEC ID Nº 68), DOM4-96 (SEC ID Nº 69), DOM4-97 (SEC ID Nº 70), DOM4-98 (SEC ID Nº 71), DOM4-99 (SEC ID Nº 72), DOM4-100 (SEC ID Nº 73), DOM4-101 (SEC ID Nº 74), DOM4-102 (SEC ID Nº 75), DOM4-103 (SEC ID Nº 76), DOM4-104 (SEC ID Nº 77), DOM4-105 (SEC ID

Nº 78), DOM4-106 (SEC ID Nº 79), DOM4-107 (SEC ID Nº 80), DOM4-108 (SEC ID Nº 81), DOM4-109 (SEC ID Nº 82), DOM4-110 (SEC ID Nº 83), DOM4-111 (SEC ID Nº 84), DOM4-112 (SEC ID Nº 85), DOM4-113 (SEC ID Nº 86), DOM4-114 (SEC ID Nº 87), DOM4-115 (SEC ID Nº 88), DOM4-116 (SEC ID Nº 89), DOM4-117 (SEC ID Nº 90), DOM4-118 (SEC ID Nº 91), DOM4-119 (SEC ID Nº 92), DOM4-120 (SEC ID Nº 93), DOM4-121 (SEC ID Nº 94), DOM4-122 (SEC ID Nº 95), DOM4-122-1 (SEC ID Nº 96), DOM4-122-2 (SEC ID Nº 97), DOM4-122-3 (SEC ID Nº 98), DOM4-122-4 (SEC ID Nº 99), DOM4-122-5 (SEC ID Nº 100), DOM4-122-6 (SEC ID Nº 101), DOM4-122-7 (SEC ID Nº 102), DOM4-122-8 (SEC ID Nº 103), DOM4-122-9 (SEC ID Nº 104), DOM4-122-10 (SEC ID Nº 105), DOM4-122-11 (SEC ID Nº 106), DOM4-122-12 (SEC ID Nº 107), DOM4-122-13 (SEC ID Nº 108), DOM4-122-14 (SEC ID Nº 109), DOM4-122-15 (SEC ID Nº 110), DOM4-122-16 (SEC ID Nº 111), DOM4-122-17 (SEC ID Nº 112), DOM4-122-18 (SEC ID Nº 113), DOM4-122-19 (SEC ID Nº 114), DOM4-122-20 (SEC ID Nº 115), DOM4-122-21 (SEC ID Nº 116), DOM4-122-22 (SEC ID Nº 117), DOM4-122-25 (SEC ID Nº 118), DOM4-122-26 (SEC ID Nº 119), DOM4-122-27 (SEC ID Nº 120), DOM4-122-28 (SEC ID Nº 121), DOM4-122-29 (SEC ID Nº 122), DOM4-122-30 (SEC ID Nº 123), DOM4-122-31 (SEC ID Nº 124), DOM4-122-32 (SEC ID Nº 125), DOM4-122-33 (SEC ID Nº 126), DOM4-122-34 (SEC ID Nº 127), DOM4-122-35 (SEC ID Nº 128), DOM4-122-36 (SEC ID Nº 129), DOM4-122-37 (SEC ID Nº 130), DOM4-122-38 (SEC ID Nº 131), DOM4-122-39 (SEC ID Nº 132), DOM4-122-40 (SEC ID Nº 133), DOM4-122-41 (SEC ID Nº 134), DOM4-122-42 (SEC ID Nº 135), DOM4-122-43 (SEC ID Nº 136), DOM4-122-44 (SEC ID Nº 137), DOM4-122-45 (SEC ID Nº 138), DOM4-122-46 (SEC ID Nº 139), DOM4-122-47 (SEC ID Nº 140), DOM4-122-48 (SEC ID Nº 141), DOM4-122-49 (SEC ID Nº 142), DOM4-122-50 (SEC ID Nº 143), DOM4-122-51 (SEC ID Nº 144), DOM4-122-52 (SEC ID Nº 145), DOM4-122-54 (SEC ID Nº 146), DOM4-122-55 (SEC ID Nº 147), DOM4-122-56 (SEC ID Nº 148), DOM4-122-57 (SEC ID Nº 149), DOM4-122-58 (SEC ID Nº 150), DOM4-122-59 (SEC ID Nº 151), DOM4-122-60 (SEC ID Nº 152), DOM4-122-61 (SEC ID Nº 153), DOM4-122-62 (SEC ID Nº 154), DOM4-122-63 (SEC ID Nº 155), DOM4-122-64 (SEC ID Nº 156), DOM4-122-65 (SEC ID Nº 157), DOM4-122-66 (SEC ID Nº 158), DOM4-122-67 (SEC ID Nº 159), DOM4-122-68 (SEC ID Nº 160), DOM4-122-69 (SEC ID Nº 161), DOM4-122-70 (SEC ID Nº 162), DOM4-122-71 (SEC ID Nº 163), DOM4-122-72 (SEC ID Nº 164), DOM4-122-73 (SEC ID Nº 165), DOM4-123 (SEC ID Nº 166), DOM4-124 (SEC ID Nº 167) DOM4-125 (SEC ID Nº

168), DOM4-126 (SEC ID Nº 169), DOM4-127 (SEC ID Nº 170), DOM4-128 (SEC ID Nº 171), DOM4-129 (SEC ID Nº 172), DOM4-129-1 (SEC ID Nº 173,) DOM4-129-2 (SEC ID Nº 174), DOM4-129-3 (SEC ID Nº 175), DOM4-129-4 (SEC ID Nº 176), DOM4-129-5 (SEC ID Nº 177), DOM4-129-6 (SEC ID Nº 178), DOM4-129-7 (SEC ID Nº 179), DOM4-129-8 (SEC ID Nº 180), DOM4-129-9 (SEC ID Nº 181), DOM4-129-10 (SEC ID Nº 182), DOM4-129-11 (SEC ID Nº 183), DOM4-129-12 (SEC ID Nº 184), DOM4-129-13 (SEC ID Nº 185), DOM4-129-14 (SEC ID Nº 186), DOM4-129-15 (SEC ID Nº 187), DOM4-129-16 (SEC ID Nº 188), DOM4-129-17 (SEC ID Nº 189), DOM4-129-18 (SEC ID Nº 190), DOM4-129-19 (SEC ID Nº 191), DOM4-129-20 (SEC ID Nº 192), DOM4-129-21 (SEC ID Nº 193), DOM4-129-22 (SEC ID Nº 194), DOM4-129-23 (SEC ID Nº 195), DOM4-129-24 (SEC ID Nº 196), DOM4-129-25 (SEC ID Nº 197), DOM4-129-26 (SEC ID Nº 198), DOM4-129-27 (SEC ID Nº 199), DOM4-129-28 (SEC ID Nº 200), DOM4-129-29 (SEC ID Nº 201), DOM4-129-31 (SEC ID Nº 202), DOM4-129-32 (SEC ID Nº 203), DOM4-129-33 (SEC ID Nº 204), DOM4-129-34 (SEC ID Nº 205), DOM4-129-35 (SEC ID Nº 206), DOM4-129-37 (SEC ID Nº 207), DOM4-129-38 (SEC ID Nº 208), DOM4-129-39 (SEC ID Nº 209), DOM4-129-40 (SEC ID Nº 210), DOM4-129-41 (SEC ID Nº 211), DOM4-129-42 (SEC ID Nº 212), DOM4-129-43 (SEC ID Nº 213), DOM4-129-44 (SEC ID Nº 214), DOM4-130 (SEC ID Nº 215), DOM4-130-1 (SEC ID Nº 216), DOM4-130-2 (SEC ID Nº 217), DOM4-130-3 (SEC ID Nº 218), DOM4-130-4 (SEC ID Nº 219), DOM4-130-5 (SEC ID Nº 220), DOM4-130-6 (SEC ID Nº 221), DOM4-130-7 (SEC ID Nº 222), DOM4-130-8 (SEC ID Nº 223), DOM4-130-9 (SEC ID Nº 224), DOM4-130-10 (SEC ID Nº 225), DOM4-130-11 (SEC ID Nº 226), DOM4-130-12 (SEC ID Nº 227), DOM4-130-13 (SEC ID Nº 228), DOM4-130-14 (SEC ID Nº 229), DOM4-130-15 (SEC ID Nº 230), DOM4-130-16 (SEC ID Nº 231), DOM4-130-17 (SEC ID Nº 232), DOM4-130-18 (SEC ID Nº 233), DOM4-130-19 (SEC ID Nº 234), DOM4-130-20 (SEC ID Nº 235), DOM4-130-21 (SEC ID Nº 236),DOM4-130-22 (SEC ID Nº 237),DOM4-130-23 (SEC ID Nº 238), DOM4-130-24 (SEC ID Nº 239), DOM4-130-25 (SEC ID Nº 240), DOM4-130-26 (SEC ID Nº 241), DOM4-130-27 (SEC ID Nº 242), DOM4-130-28 (SEC ID Nº 243), DOM4-130-31 (SEC ID Nº 244), DOM4-130-32 (SEC ID Nº 245), DOM4-130-33 (SEC ID Nº 246), DOM4-130-34 (SEC ID Nº 247), DOM4-130-35 (SEC ID Nº 248), DOM4-130-36 (SEC ID Nº 249), DOM4-130-37 (SEC ID Nº 250), DOM4-130-38 (SEC ID Nº 251), DOM4-130-39 (SEC ID Nº 252), DOM4-130-40 (SEC ID Nº 253), DOM4-130-41 (SEC ID Nº 254), DOM4-130-42 (SEC ID Nº 255), DOM4-130-43 (SEC ID Nº 256), DOM4-

130-44 (SEC ID Nº 257), DOM4-130-45 (SEC ID Nº 258), DOM4-130-46 (SEC ID Nº 259), DOM4-130-47 (SEC ID Nº 260), DOM4-130-48 (SEC ID Nº 261), DOM4-130-49 (SEC ID Nº 262), DOM4-130-50 (SEC ID Nº 263), DOM4-130-51 (SEC ID Nº 264), DOM4-130-52 (SEC ID Nº 265), DOM4-130-53 (SEC ID Nº 266), DOM4-130-54 (SEC ID Nº 267), DOM4-130-55 (SEC ID Nº 268), DOM4-130-56 (SEC ID Nº 269), DOM4-130-57 (SEC ID Nº 270), DOM4-130-58 (SEC ID Nº 271), DOM4-130-59 (SEC ID Nº 272), DOM4-130-60 (SEC ID Nº 273), DOM4-130-61 (SEC ID Nº 274), DOM4-130-62 (SEC ID Nº 275), DOM4-130-63 (SEC ID Nº 276), DOM4-130-64 (SEC ID Nº 277), DOM4-130-65 (SEC ID Nº 278), DOM4-130-66 (SEC ID Nº 279), DOM4-130-67 (SEC ID Nº 280), DOM4-130-68 (SEC ID Nº 281), DOM4-130-69 (SEC ID Nº 282), DOM4-130-70 (SEC ID Nº 283), DOM4-130-71 (SEC ID Nº 284), DOM4-130-72 (SEC ID Nº 285), DOM4-130-73 (SEC ID Nº 286), DOM4-130-74 (SEC ID Nº 287), DOM4-130-75 (SEC ID Nº 288), DOM4-130-76 (SEC ID Nº 289), DOM4-130-77 (SEC ID Nº 290), DOM4-130-78 (SEC ID Nº 291), DOM4-130-79 (SEC ID Nº 292), DOM4-130-80 (SEC ID Nº 293), DOM4-130-81 (SEC ID Nº 294), DOM4-130-82 (SEC ID Nº 295), DOM4-130-83 (SEC ID Nº 296), DOM4-130-84 (SEC ID Nº 297), DOM4-130-85 (SEC ID Nº 298), DOM4-130-86 (SEC ID Nº 299), DOM4-130-87 (SEC ID Nº 300), DOM4-130-88 (SEC ID Nº 301), DOM4-130-89 (SEC ID Nº 302), DOM4-130-90 (SEC ID Nº 303), DOM4-130-91 (SEC ID Nº 304), DOM4-130-92 (SEC ID Nº 305), DOM4-130-93 (SEC ID Nº 306), DOM4-130-94 (SEC ID Nº 307), DOM4-130-95 (SEC ID Nº 308), DOM4-130-96 (SEC ID Nº 309), DOM4-130-97 (SEC ID Nº 310), DOM4-130-98 (SEC ID Nº 311), DOM4-130-99 (SEC ID Nº 312), DOM4-130-100 (SEC ID Nº 313), DOM4-130-101 (SEC ID Nº 314), DOM4-130-102 (SEC ID Nº 315), DOM4-130-103 (SEC ID Nº 316), DOM4-130-104 (SEC ID Nº 317), DOM4-130-105 (SEC ID Nº 318), DOM4-130-106 (SEC ID Nº 319), DOM4-130-107 (SEC ID Nº 320), DOM4-130-108 (SEC ID Nº 321), DOM4-130-109 (SEC ID Nº 322), DOM4-130-110 (SEC ID Nº 323), DOM4-130-111 (SEC ID Nº 324), DOM4-130-112 (SEC ID Nº 325), DOM4-130-113 (SEC ID Nº 326), DOM4-130-114 (SEC ID Nº 327), DOM4-130-115 (SEC ID Nº 328), DOM4-130-116 (SEC ID Nº 329), DOM4-130-117 (SEC ID Nº 330), DOM4-130-118 (SEC ID Nº 331), DOM4-130-119 (SEC ID Nº 332), DOM4-130-120 (SEC ID Nº 333), DOM4-130-121 (SEC ID Nº 334), DOM4-130-122 (SEC ID Nº 335), DOM4-130-123 (SEC ID Nº 336), DOM4-130-124 (SEC ID Nº 337), DOM4-130-125 (SEC ID Nº 338), DOM4-130-126 (SEC ID Nº 339), DOM4-130-127 (SEC ID Nº 340), DOM4-130-128 (SEC ID Nº 341), DOM4-130-129 (SEC ID

Nº 342), DOM4-130-130 (SEC ID Nº 343), DOM4-130-131 (SEC ID Nº 344), DOM4-130-132 (SEC ID Nº 345), DOM4-130-133 (SEC ID Nº 346), DOM4-131 (SEC ID Nº 347), DOM4-132 (SEC ID Nº 348), y DOM4-133 (SEC ID Nº 349).

63. El método de la reivindicación 56, donde dicho dominio variable sencillo de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente un 90% de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo compuesto por DOM4-122-23 (SEC ID Nº 1), DOM4-122-24 (SEC ID Nº 2), DOM4-130-30 (SEC ID Nº 3), DOM4-130-46 (SEC ID Nº 4), DOM4-130-51 (SEC ID Nº 5), DOM4-130-53 (SEC ID Nº 6), DOM4-130-54 (SEC ID Nº 7), DOM4-1 (SEC ID Nº 8), DOM4-2 (SEC ID Nº 9), DOM4-3 (SEC ID Nº 10), DOM4-4 (SEC ID Nº 11), DOM4-5 (SEC ID Nº 12), DOM4-6 (SEC ID Nº 13), DOM4-7 (SEC ID Nº 14), DOM4-8 (SEC ID Nº 15), DOM4-9 (SEC ID Nº 16), DOM4-10 (SEC ID Nº 17),DOM4-11 (SEC ID Nº 18), DOM4-12 (SEC ID Nº 19), DOM4-13 (SEC ID Nº 20), DOM4-14 (SEC ID Nº 21), DOM4-15 (SEC ID Nº 22), DOM4-20 (SEC ID Nº 23), DOM4-21 (SEC ID Nº 24), DOM4-22 (SEC ID Nº 25), DOM4-23 (SEC ID Nº 26), DOM4-25 (SEC ID Nº 27), DOM4-26 (SEC ID Nº 28), DOM4-27 (SEC ID Nº 29), DOM4-28 (SEC ID Nº 30), DOM4-29 (SEC ID Nº 31), DOM4-31 (SEC ID Nº 32), DOM4-32 (SEC ID Nº 33), DOM4-33 (SEC ID Nº 34), DOM4-34 (SEC ID Nº 35), DOM4-36 (SEC ID Nº 36), DOM4-37 (SEC ID Nº 37), DOM4-38 (SEC ID Nº 38), DOM4-39 (SEC ID Nº 39), DOM4-40 (SEC ID Nº 40), DOM4-41 (SEC ID Nº 41), DOM4-42 (SEC ID Nº 42), DOM4-44 (SEC ID Nº 43), DOM4-45 (SEC ID Nº 44), DOM4-46 (SEC ID Nº 45), DOM4-49 (SEC ID Nº 46), DOM4-50 (SEC ID Nº 47), DOM4-74 (SEC ID Nº 48), DOM4-75 (SEC ID Nº 49), DOM4-76 (SEC ID Nº 50), DOM4-78 (SEC ID Nº 51), DOM4-79 (SEC ID Nº 52), DOM4-80 (SEC ID Nº 53), DOM4-81 (SEC ID Nº 54), DOM4-82 (SEC ID Nº 55), DOM4-83 (SEC ID Nº 56), DOM4-84 (SEC ID Nº 57), DOM4-85 (SEC ID Nº 58), DOM4-86 (SEC ID Nº 59), DOM4-87 (SEC ID Nº 60), DOM4-88 (SEC ID Nº 61), DOM4-89 (SEC ID Nº 62), DOM4-90 (SEC ID Nº 63), DOM4-91 (SEC ID Nº 64), DOM4-92 (SEC ID Nº 65), DOM4-93 (SEC ID Nº 66), DOM4-94 (SEC ID Nº 67), DOM4-95 (SEC ID Nº 68), DOM4-96 (SEC ID Nº 69), DOM4-97 (SEC ID Nº 70), DOM4-98 (SEC ID Nº 71), DOM4-99 (SEC ID Nº 72), DOM4-100 (SEC ID Nº 73), DOM4-101 (SEC ID Nº 74), DOM4-102 (SEC ID Nº 75), DOM4-103 (SEC ID Nº 76), DOM4-104 (SEC ID Nº 77), DOM4-105 (SEC ID Nº 78), DOM4-106 (SEC ID Nº 79), DOM4-107 (SEC ID Nº 80), DOM4-108 (SEC ID Nº 81), DOM4-109

(SEC ID Nº 82), DOM4-110 (SEC ID Nº 83), DOM4-111 (SEC ID Nº 84), DOM4-112 (SEC ID Nº 85), DOM4-113 (SEC ID Nº 86), DOM4-114 (SEC ID Nº 87), DOM4-115 (SEC ID Nº 88), DOM4-116 (SEC ID Nº 89), DOM4-117 (SEC ID Nº 90), DOM4-118 (SEC ID Nº 91), DOM4-119 (SEC ID Nº 92), DOM4-120 (SEC ID Nº 93), DOM4-121 (SEC ID Nº 94), DOM4-122 (SEC ID Nº 95), DOM4-122-1 (SEC ID Nº 96), DOM4-122-2 (SEC ID Nº 97), DOM4-122-3 (SEC ID Nº 98), DOM4-122-4 (SEC ID Nº 99), DOM4-122-5 (SEC ID Nº 100), DOM4-122-6 (SEC ID Nº 101), DOM4-122-7 (SEC ID Nº 102), DOM4-122-8 (SEC ID Nº 103), DOM4-122-9 (SEC ID Nº 104), DOM4-122-10 (SEC ID Nº 105), DOM4-122-11 (SEC ID Nº 106), DOM4-122-12 (SEC ID Nº 107), DOM4-122-13 (SEC ID Nº 108), DOM4-122-14 (SEC ID Nº 109), DOM4-122-15 (SEC ID Nº 110), DOM4-122-16 (SEC ID Nº 111), DOM4-122-17 (SEC ID Nº 112), DOM4-122-18 (SEC ID Nº 113), DOM4-122-19 (SEC ID Nº 114), DOM4-122-20 (SEC ID Nº 115), DOM4-122-21 (SEC ID Nº 116), DOM4-122-22 (SEC ID Nº 117), DOM4-122-25 (SEC ID Nº 118), DOM4-122-26 (SEC ID Nº 119), DOM4-122-27 (SEC ID Nº 120), DOM4-122-28 (SEC ID Nº 121), DOM4-122-29 (SEC ID Nº 122), DOM4-122-30 (SEC ID Nº 123), DOM4-122-31 (SEC ID Nº 124), DOM4-122-32 (SEC ID Nº 125), DOM4-122-33 (SEC ID Nº 126), DOM4-122-34 (SEC ID Nº 127), DOM4-122-35 (SEC ID Nº 128), DOM4-122-36 (SEC ID Nº 129), DOM4-122-37 (SEC ID Nº 130), DOM4-122-38 (SEC ID Nº 131), DOM4-122-39 (SEC ID Nº 132), DOM4-122-40 (SEC ID Nº 133), DOM4-122-41 (SEC ID Nº 134), DOM4-122-42 (SEC ID Nº 135), DOM4-122-43 (SEC ID Nº 136), DOM4-122-44 (SEC ID Nº 137), DOM4-122-45 (SEC ID Nº 138), DOM4-122-46 (SEC ID Nº 139), DOM4-122-47 (SEC ID Nº 140), DOM4-122-48 (SEC ID Nº 141), DOM4-122-49 (SEC ID Nº 142), DOM4-122-50 (SEC ID Nº 143), DOM4-122-51 (SEC ID Nº 144), DOM4-122-52 (SEC ID Nº 145), DOM4-122-54 (SEC ID Nº 146), DOM4-122-55 (SEC ID Nº 147), DOM4-122-56 (SEC ID Nº 148), DOM4-122-57 (SEC ID Nº 149), DOM4-122-58 (SEC ID Nº 150), DOM4-122-59 (SEC ID Nº 151), DOM4-122-60 (SEC ID Nº 152), DOM4-122-61 (SEC ID Nº 153), DOM4-122-62 (SEC ID Nº 154), DOM4-122-63 (SEC ID Nº 155), DOM4-122-64 (SEC ID Nº 156), DOM4-122-65 (SEC ID Nº 157), DOM4-122-66 (SEC ID Nº 158), DOM4-122-67 (SEC ID Nº 159), DOM4-122-68 (SEC ID Nº 160), DOM4-122-69 (SEC ID Nº 161), DOM4-122-70 (SEC ID Nº 162), DOM4-122-71 (SEC ID Nº 163), DOM4-122-72 (SEC ID Nº 164), DOM4-122-73 (SEC ID Nº 165), DOM4-123 (SEC ID Nº 166), DOM4-124 (SEC ID Nº 167) DOM4-125 (SEC ID Nº 168), DOM4-126 (SEC ID Nº 169), DOM4-127 (SEC ID Nº 170), DOM4-128 (SEC ID Nº 171), DOM4-129

(SEC ID Nº 172), DOM4-129-1 (SEC ID Nº 173,) DOM4-129-2 (SEC ID Nº 174), DOM4-129-3 (SEC ID Nº 175), DOM4-129-4 (SEC ID Nº 176), DOM4-129-5 (SEC ID Nº 177), DOM4-129-6 (SEC ID Nº 178), DOM4-129-7 (SEC ID Nº 179), DOM4-129-8 (SEC ID Nº 180), DOM4-129-9 (SEC ID Nº 181), DOM4-129-10 (SEC ID Nº 182), DOM4-129-11 (SEC ID Nº 183), DOM4-129-12 (SEC ID Nº 184), DOM4-129-13 (SEC ID Nº 185), DOM4-129-14 (SEC ID Nº 186), DOM4-129-15 (SEC ID Nº 187), DOM4-129-16 (SEC ID Nº 188), DOM4-129-17 (SEC ID Nº 189), DOM4-129-18 (SEC ID Nº 190), DOM4-129-19 (SEC ID Nº 191), DOM4-129-20 (SEC ID Nº 192), DOM4-129-21 (SEC ID Nº 193), DOM4-129-22 (SEC ID Nº 194), DOM4-129-23 (SEC ID Nº 195), DOM4-129-24 (SEC ID Nº 196), DOM4-129-25 (SEC ID Nº 197), DOM4-129-26 (SEC ID Nº 198), DOM4-129-27 (SEC ID Nº 199), DOM4-129-28 (SEC ID Nº 200), DOM4-129-29 (SEC ID Nº 201), DOM4-129-31 (SEC ID Nº 202), DOM4-129-32 (SEC ID Nº 203), DOM4-129-33 (SEC ID Nº 204), DOM4-129-34 (SEC ID Nº 205), DOM4-129-35 (SEC ID Nº 206), DOM4-129-37 (SEC ID Nº 207), DOM4-129-38 (SEC ID Nº 208), DOM4-129-39 (SEC ID Nº 209), DOM4-129-40 (SEC ID Nº 210), DOM4-129-41 (SEC ID Nº 211), DOM4-129-42 (SEC ID Nº 212), DOM4-129-43 (SEC ID Nº 213), DOM4-129-44 (SEC ID Nº 214), DOM4-130 (SEC ID Nº 215), DOM4-130-1 (SEC ID Nº 216), DOM4-130-2 (SEC ID Nº 217), DOM4-130-3 (SEC ID Nº 218), DOM4-130-4 (SEC ID Nº 219), DOM4-130-5 (SEC ID Nº 220), DOM4-130-6 (SEC ID Nº 221), DOM4-130-7 (SEC ID Nº 222), DOM4-130-8 (SEC ID Nº 223), DOM4-130-9 (SEC ID Nº 224), DOM4-130-10 (SEC ID Nº 225), DOM4-130-11 (SEC ID Nº 226), DOM4-130-12 (SEC ID Nº 227), DOM4-130-13 (SEC ID Nº 228), DOM4-130-14 (SEC ID Nº 229), DOM4-130-15 (SEC ID Nº 230), DOM4-130-16 (SEC ID Nº 231), DOM4-130-17 (SEC ID Nº 232), DOM4-130-18 (SEC ID Nº 233), DOM4-130-19 (SEC ID Nº 234), DOM4-130-20 (SEC ID Nº 235), DOM4-130-21 (SEC ID Nº 236),DOM4-130-22 (SEC ID Nº 237),DOM4-130-23 (SEC ID Nº 238), DOM4-130-24 (SEC ID Nº 239), DOM4-130-25 (SEC ID Nº 240), DOM4-130-26 (SEC ID Nº 241), DOM4-130-27 (SEC ID Nº 242), DOM4-130-28 (SEC ID Nº 243), DOM4-130-31 (SEC ID Nº 244), DOM4-130-32 (SEC ID Nº 245), DOM4-130-33 (SEC ID Nº 246), DOM4-130-34 (SEC ID Nº 247), DOM4-130-35 (SEC ID Nº 248), DOM4-130-36 (SEC ID Nº 249), DOM4-130-37 (SEC ID Nº 250), DOM4-130-38 (SEC ID Nº 251), DOM4-130-39 (SEC ID Nº 252), DOM4-130-40 (SEC ID Nº 253), DOM4-130-41 (SEC ID Nº 254), DOM4-130-42 (SEC ID Nº 255), DOM4-130-43 (SEC ID Nº 256), DOM4-130-44 (SEC ID Nº 257), DOM4-130-45 (SEC ID Nº 258), DOM4-130-46 (SEC ID Nº 259), DOM4-

130-47 (SEC ID Nº 260), DOM4-130-48 (SEC ID Nº 261), DOM4-130-49 (SEC ID Nº 262), DOM4-130-50 (SEC ID Nº 263), DOM4-130-51 (SEC ID Nº 264), DOM4-130-52 (SEC ID Nº 265), DOM4-130-53 (SEC ID Nº 266), DOM4-130-54 (SEC ID Nº 267), DOM4-130-55 (SEC ID Nº 268), DOM4-130-56 (SEC ID Nº 269), DOM4-130-57 (SEC ID Nº 270), DOM4-130-58 (SEC ID Nº 271), DOM4-130-59 (SEC ID Nº 272), DOM4-130-60 (SEC ID Nº 273), DOM4-130-61 (SEC ID Nº 274), DOM4-130-62 (SEC ID Nº 275), DOM4-130-63 (SEC ID Nº 276), DOM4-130-64 (SEC ID Nº 277), DOM4-130-65 (SEC ID Nº 278), DOM4-130-66 (SEC ID Nº 279), DOM4-130-67 (SEC ID Nº 280), DOM4-130-68 (SEC ID Nº 281), DOM4-130-69 (SEC ID Nº 282), DOM4-130-70 (SEC ID Nº 283), DOM4-130-71 (SEC ID Nº 284), DOM4-130-72 (SEC ID Nº 285), DOM4-130-73 (SEC ID Nº 286), DOM4-130-74 (SEC ID Nº 287), DOM4-130-75 (SEC ID Nº 288), DOM4-130-76 (SEC ID Nº 289), DOM4-130-77 (SEC ID Nº 290), DOM4-130-78 (SEC ID Nº 291), DOM4-130-79 (SEC ID Nº 292), DOM4-130-80 (SEC ID Nº 293), DOM4-130-81 (SEC ID Nº 294), DOM4-130-82 (SEC ID Nº 295), DOM4-130-83 (SEC ID Nº 296), DOM4-130-84 (SEC ID Nº 297), DOM4-130-85 (SEC ID Nº 298), DOM4-130-86 (SEC ID Nº 299), DOM4-130-87 (SEC ID Nº 300), DOM4-130-88 (SEC ID Nº 301), DOM4-130-89 (SEC ID Nº 302), DOM4-130-90 (SEC ID Nº 303), DOM4-130-91 (SEC ID Nº 304), DOM4-130-92 (SEC ID Nº 305), DOM4-130-93 (SEC ID Nº 306), DOM4-130-94 (SEC ID Nº 307), DOM4-130-95 (SEC ID Nº 308), DOM4-130-96 (SEC ID Nº 309), DOM4-130-97 (SEC ID Nº 310), DOM4-130-98 (SEC ID Nº 311), DOM4-130-99 (SEC ID Nº 312), DOM4-130-100 (SEC ID Nº 313), DOM4-130-101 (SEC ID Nº 314), DOM4-130-102 (SEC ID Nº 315), DOM4-130-103 (SEC ID Nº 316), DOM4-130-104 (SEC ID Nº 317), DOM4-130-105 (SEC ID Nº 318), DOM4-130-106 (SEC ID Nº 319), DOM4-130-107 (SEC ID Nº 320), DOM4-130-108 (SEC ID Nº 321), DOM4-130-109 (SEC ID Nº 322), DOM4-130-110 (SEC ID Nº 323), DOM4-130-111 (SEC ID Nº 324), DOM4-130-112 (SEC ID Nº 325), DOM4-130-113 (SEC ID Nº 326), DOM4-130-114 (SEC ID Nº 327), DOM4-130-115 (SEC ID Nº 328), DOM4-130-116 (SEC ID Nº 329), DOM4-130-117 (SEC ID Nº 330), DOM4-130-118 (SEC ID Nº 331), DOM4-130-119 (SEC ID Nº 332), DOM4-130-120 (SEC ID Nº 333), DOM4-130-121 (SEC ID Nº 334), DOM4-130-122 (SEC ID Nº 335), DOM4-130-123 (SEC ID Nº 336), DOM4-130-124 (SEC ID Nº 337), DOM4-130-125 (SEC ID Nº 338), DOM4-130-126 (SEC ID Nº 339), DOM4-130-127 (SEC ID Nº 340), DOM4-130-128 (SEC ID Nº 341), DOM4-130-129 (SEC ID Nº 342), DOM4-130-130 (SEC ID Nº 343), DOM4-130-131 (SEC ID Nº 344), DOM4-130-

132 (SEC ID Nº 345), DOM4-130-133 (SEC ID Nº 346), DOM4-131 (SEC ID Nº 347), DOM4-132 (SEC ID Nº 348), y DOM4-133 (SEC ID Nº 349).

64. El método de la reivindicación 51, donde dicho dominio polipeptídico que tiene especificidad de unión por IL-1R1 se une a IL-1R1 humano con una afinidad (KD) de aproximadamente 300 nM a aproximadamente 5 pM, determinada por resonancia de plasmón superficial.

65. El método de la reivindicación 51, donde dicho antagonista de IL-1R1 comprende adicionalmente un resto que prolonga la vida media.

66. El método de la reivindicación 65, donde dicho resto que prolonga la vida media es un resto de polialquilenglicol, albúmina sérica o un fragmento de la misma, el receptor de transferrina o una parte de unión a transferrina del mismo, o un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que comprende un sitio de unión para un polipéptido que potencia la vida media *in vivo*.

67. El método de la reivindicación 66, donde dicho resto que prolonga la vida media es un resto de polietilenglicol.

68. El método de la reivindicación 66, donde dicho resto que prolonga la vida media es un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que comprende un sitio de unión para albúmina sérica o receptor Fc neonatal.

69. El método de la reivindicación 68, donde dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo es un fragmento de anticuerpo, y dicho fragmento de anticuerpo es un dominio variable sencillo de inmunoglobulina.

70. El uso de la reivindicación 69, donde dicho dominio variable sencillo de inmunoglobulina compite con un dominio variable sencillo de inmunoglobulina seleccionado entre el grupo compuesto por DOM7m-16 (SEC ID Nº 723), DOM7m-12 (SEC ID Nº 724), DOM7m-26 (SEC ID Nº 725), DOM7r-1 (SEC ID Nº 726), DOM7r-3 (SEC ID Nº 727), DOM7r-4 (SEC ID Nº 728), DOM7r-5 (SEC ID Nº 729), DOM7r-7 (SEC ID Nº 730), DOM7r-8 (SEC ID Nº 731), DOM7h-2 (SEC ID Nº 732), DOM7h-3 (SEC ID Nº 733), DOM7h-4 (SEC ID Nº 734), DOM7h-6 (SEC ID

Nº 735), DOM7h-l (SEC ID Nº 736), DOM7h-7 (SEC ID Nº 737), DOM7h-22 (SEC ID Nº 739), DOM7h-23 (SEC ID Nº 740), DOM7h-24 (SEC ID Nº 741), DOM7h-25 (SEC ID Nº 742), DOM7h-26 (SEC ID Nº 743), DOM7h-21 (SEC ID Nº 744), DOM7h-27 (SEC ID Nº 745), DOM7h-8 (SEC ID Nº 746), DOM7r-13 (SEC ID Nº 747), DOM7r-14 (SEC ID Nº 748), DOM7r-15 (SEC ID Nº 749), DOM7r-16 (SEC ID Nº 750), DOM7r-17 (SEC ID Nº 751), DOM7r-18 (SEC ID Nº 752), DOM7r-19 (SEC ID Nº 753), DOM7r-20 (SEC ID Nº 754), DOM7r-21 (SEC ID Nº 755), DOM7r-22 (SEC ID Nº 756), DOM7r-23 (SEC ID Nº 757), DOM7r-24 (SEC ID Nº 758), DOM7r-25 (SEC ID Nº 759), DOM7r-26 (SEC ID Nº 760), DOM7r-27 (SEC ID Nº 761), DOM7r-28 (SEC ID Nº 762), DOM7r-29 (SEC ID Nº 763), DOM7r-30 (SEC ID Nº 764), DOM7r-31 (SEC ID Nº 765), DOM7r-32 (SEC ID Nº 766), DOM7r-33 (SEC ID Nº 767), Secuencia A (SEC ID Nº 768), Secuencia B (SEC ID Nº 769), Secuencia C (SEC ID Nº 770), Secuencia D (SEC ID Nº 771), Secuencia E (SEC ID Nº 772), Secuencia F (SEC ID Nº 773), Secuencia G (SEC ID Nº 774), Secuencia H (SEC ID Nº 775), Secuencia I (SEC ID Nº 776), Secuencia J (SEC ID Nº 777), Secuencia K (SEC ID Nº 778), Secuencia L (SEC ID Nº 779), Secuencia M (SEC ID Nº 780), Secuencia N (SEC ID Nº 781), Secuencia O (SEC ID Nº 782), Secuencia P (SEC ID Nº 783), y Secuencia Q (SEC ID Nº 784), por la unión a albúmina sérica humana.

71. El método de la reivindicación 69, donde dicho dominio variable sencillo de inmunoglobulina se une a albúmina sérica humana y comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo compuesto por DOM7m-16 (SEC ID Nº 723), DOM7m-12 (SEC ID Nº 724), DOM7m-26 (SEC ID Nº 725), DOM7r-1 (SEC ID Nº 726), DOM7r-3 (SEC ID Nº 727), DOM7r-4 (SEC ID Nº 728), DOM7r-5 (SEC ID Nº 729), DOM7r-7 (SEC ID Nº 730), DOM7r-8 (SEC ID Nº 731), DOM7h-2 (SEC ID Nº 732), DOM7h-3 (SEC ID Nº 733), DOM7h-4 (SEC ID Nº 734), DOM7h-6 (SEC ID Nº 735), DOM7h-l (SEC ID Nº 736), DOM7h-7 (SEC ID Nº 737), DOM7h-22 (SEC ID Nº 739), DOM7h-23 (SEC ID Nº 740), DOM7h-24 (SEC ID Nº 741), DOM7h-25 (SEC ID Nº 742), DOM7h-26 (SEC ID Nº 743), DOM7h-21 (SEC ID Nº 744), DOM7h-27 (SEC ID Nº 745), DOM7h-8 (SEC ID Nº 746), DOM7r-13 (SEC ID Nº 747), DOM7r-14 (SEC ID Nº 748), DOM7r-15 (SEC ID Nº 749), DOM7r-16 (SEC ID Nº 750), DOM7r-17 (SEC ID Nº 751), DOM7r-18 (SEC ID Nº 752), DOM7r-19 (SEC ID Nº 753), DOM7r-20 (SEC ID Nº 754), DOM7r-21 (SEC ID Nº 755), DOM7r-22 (SEC ID Nº 756), DOM7r-23 (SEC ID Nº 757), DOM7r-24

(SEC ID Nº 758), DOM7r-25 (SEC ID Nº 759), DOM7r-26 (SEC ID Nº 760), DOM7r-27 (SEC ID Nº 761), DOM7r-28 (SEC ID Nº 762), DOM7r-29 (SEC ID Nº 763), DOM7r-30 (SEC ID Nº 764), DOM7r-31 (SEC ID Nº 765), DOM7r-32 (SEC ID Nº 766), DOM7r-33 (SEC ID Nº 767), Secuencia A (SEC ID Nº 768), Secuencia B (SEC ID Nº 769), Secuencia C (SEC ID Nº 770), Secuencia D (SEC ID Nº 771), Secuencia E (SEC ID Nº 772), Secuencia F (SEC ID Nº 773), Secuencia G (SEC ID Nº 774), Secuencia H (SEC ID Nº 775), Secuencia I (SEC ID Nº 776), Secuencia J (SEC ID Nº 777), Secuencia K (SEC ID Nº 778), Secuencia L (SEC ID Nº 779), Secuencia M (SEC ID Nº 780), Secuencia N (SEC ID Nº 781), Secuencia O (SEC ID Nº 782), Secuencia P (SEC ID Nº 783), y Secuencia Q (SEC ID Nº 784).

72. El método de la reivindicación 51, donde dicho antagonista de IL-1R1 comprende adicionalmente un dominio de unión a polipéptido que tiene especificidad de unión por el Receptor del Factor de Necrosis Tumoral 1 (TNFR1, p55) e inhibe la unión del Factor de Necrosis Tumoral Alfa (TNFα) a TNFR1.

73. El método de la reivindicación 51, donde dicho antagonista de IL-1R1 se une a IL-1R1 humano con una afinidad (KD) de aproximadamente 300 nM a aproximadamente 5 pM, determinada por resonancia de plasmón superficial.

74. El método de la reivindicación 51, donde dicha enfermedad respiratoria se selecciona entre el grupo compuesto por inflamación pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, neumonía, neumonitis por hipersensibilidad, infiltrado pulmonar con eosinofilia, enfermedad pulmonar ambiental, neumonía, bronquiectasis, fibrosis quística, enfermedad pulmonar intersticial, hipertensión pulmonar primaria, tromboembolia pulmonar, trastornos de la pleura, trastornos del mediastino, trastornos de diafragma, hipoventilación, hiperventilación, apnea del sueño, síndrome de distrés respiratorio agudo, mesotelioma, sarcoma, rechazo de injerto, enfermedad de injerto contra hospedador, cáncer pulmonar, rinitis alérgica, alergia, asbestosis, aspergiloma, aspergilosis, bronquiectasis, bronquitis crónica, enfisema, neumonía eosinofílica, fibrosis pulmonar idiopática, enfermedad invasiva por neumococos, influenza, micobacterias no tuberculosas, efusión pleural, neumoconiosis, neumocitosis, neumonía, actinomicosis pulmonar, proteinosis alveolar pulmonar, ántrax pulmonar, edema pulmonar, trombo

pulmonar, inflamación pulmonar, histiocitosis pulmonar X, hipertensión pulmonar, nocardiosis pulmonar, tuberculosis pulmonar, enfermedad veno-oclusiva pulmonar, enfermedad pulmonar reumatoide, sarcoidosis, y granulomatosis de Wegener.

75. El método de la reivindicación 51, que comprende adicionalmente administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista del Receptor de Factor de Necrosis Tumoral 1 (TNFR1, p55).

76. El método de la reivindicación 51, donde dicho antagonista de IL-1R1 se administra de forma sistémica.

77. El método de la reivindicación 76, donde dicho antagonista de IL-1R1 se administra de forma intraperitoneal o subcutánea.

78. El método de la reivindicación 51, donde dicho antagonista IL-1R1 se administra de forma local al tejido pulmonar.

79. El método de la reivindicación 78, donde dicho antagonista de IL-1R1 se administra por inhalación o administración intranasal.

80. El método de la reivindicación 51, donde el nivel de células inflamatorias en el pulmón evaluado por recuentos celulares totales en lavado broncoalveolar, esputo o biopsia bronquial está reducido con relación a niveles antes del tratamiento.

81. El método de la reivindicación 80, donde el nivel de células inflamatorias en el pulmón se evalúa por recuentos celulares de macrófagos, polimorfonucleados, linfocitos y/o eosinófilos en lavado broncoalveolar, esputo o biopsia bronquial.

82. Un método para tratar una enfermedad respiratoria, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista del Receptor Tipo 1 de Interleuquina-1 (IL-1R1), donde dicho antagonista de IL-1R1 es una proteína de fusión o un conjugado que comprende un antagonista del resto IL-1R1 y un resto que prolonga la vida media, donde

dicho antagonista del resto IL-1R1 se une a IL-1R1 humano e inhibe la unión de Interleuquina-1 (IL-1) a IL-1R1 humano, y dicho resto que prolonga la vida media es un resto de unión a polipéptido que contiene un sitio de unión con especificidad de unión por un polipéptido que potencia la vida media en suero *in vivo*.

83. El método de la reivindicación 82, donde dicho antagonista del resto IL-1R1 es el antagonista del receptor de Interleuquina 1 humano (IL-1ra) o una variante funcional de IL-1ra humano.

84. El método de la reivindicación 82, donde dicho antagonista del resto IL-1R1 es un dominio variable sencillo de inmunoglobulina que compite por la unión a IL-1R1 con un dAb seleccionado entre el grupo compuesto por DOM4-122-23 (SEC ID Nº 1), DOM4-122-24 (SEC ID Nº 2), DOM4-130-30 (SEC ID Nº 3), DOM4-130-46 (SEC ID Nº 4), DOM4-130-51 (SEC ID Nº 5), DOM4-130-53 (SEC ID Nº 6), DOM4-130-54 (SEC ID Nº 7), DOM4-1 (SEC ID Nº 8), DOM4-2 (SEC ID Nº 9), DOM4-3 (SEC ID Nº 10), DOM4-4 (SEC ID Nº 11), DOM4-5 (SEC ID Nº 12), DOM4-6 (SEC ID Nº 13), DOM4-7 (SEC ID Nº 14), DOM4-8 (SEC ID Nº 15), DOM4-9 (SEC ID Nº 16), DOM4-10 (SEC ID Nº 17),DOM4-11 (SEC ID Nº 18), DOM4-12 (SEC ID Nº 19), DOM4-13 (SEC ID Nº 20), DOM4-14 (SEC ID Nº 21), DOM4-15 (SEC ID Nº 22), DOM4-20 (SEC ID Nº 23), DOM4-21 (SEC ID Nº 24), DOM4-22 (SEC ID Nº 25), DOM4-23 (SEC ID Nº 26), DOM4-25 (SEC ID Nº 27), DOM4-26 (SEC ID Nº 28), DOM4-27 (SEC ID Nº 29), DOM4-28 (SEC ID Nº 30), DOM4-29 (SEC ID Nº 31), DOM4-31 (SEC ID Nº 32), DOM4-32 (SEC ID Nº 33), DOM4-33 (SEC ID Nº 34), DOM4-34 (SEC ID Nº 35), DOM4-36 (SEC ID Nº 36), DOM4-37 (SEC ID Nº 37), DOM4-38 (SEC ID Nº 38), DOM4-39 (SEC ID Nº 39), DOM4-40 (SEC ID Nº 40), DOM4-41 (SEC ID Nº 41), DOM4-42 (SEC ID Nº 42), DOM4-44 (SEC ID Nº 43), DOM4-45 (SEC ID Nº 44), DOM4-46 (SEC ID Nº 45), DOM4-49 (SEC ID Nº 46), DOM4-50 (SEC ID Nº 47), DOM4-74 (SEC ID Nº 48), DOM4-75 (SEC ID Nº 49), DOM4-76 (SEC ID Nº 50), DOM4-78 (SEC ID Nº 51), DOM4-79 (SEC ID Nº 52), DOM4-80 (SEC ID Nº 53), DOM4-81 (SEC ID Nº 54), DOM4-82 (SEC ID Nº 55), DOM4-83 (SEC ID Nº 56), DOM4-84 (SEC ID Nº 57), DOM4-85 (SEC ID Nº 58), DOM4-86 (SEC ID Nº 59), DOM4-87 (SEC ID Nº 60), DOM4-88 (SEC ID Nº 61), DOM4-89 (SEC ID Nº 62), DOM4-90 (SEC ID Nº 63), DOM4-91 (SEC ID Nº 64), DOM4-92 (SEC ID Nº 65), DOM4-93 (SEC ID Nº 66), DOM4-94 (SEC ID Nº 67), DOM4-95 (SEC ID Nº 68), DOM4-96 (SEC ID Nº 69),

DOM4-97 (SEC ID Nº 70), DOM4-98 (SEC ID Nº 71), DOM4-99 (SEC ID Nº 72), DOM4-100 (SEC ID Nº 73), DOM4-101 (SEC ID Nº 74), DOM4-102 (SEC ID Nº 75), DOM4-103 (SEC ID Nº 76), DOM4-104 (SEC ID Nº 77), DOM4-105 (SEC ID Nº 78), DOM4-106 (SEC ID Nº 79), DOM4-107 (SEC ID Nº 80), DOM4-108 (SEC ID Nº 81), DOM4-109 (SEC ID Nº 82), DOM4-110 (SEC ID Nº 83), DOM4-111 (SEC ID Nº 84), DOM4-112 (SEC ID Nº 85), DOM4-113 (SEC ID Nº 86), DOM4-114 (SEC ID Nº 87), DOM4-115 (SEC ID Nº 88), DOM4-116 (SEC ID Nº 89), DOM4-117 (SEC ID Nº 90), DOM4-118 (SEC ID Nº 91), DOM4-119 (SEC ID Nº 92), DOM4-120 (SEC ID Nº 93), DOM4-121 (SEC ID Nº 94), DOM4-122 (SEC ID Nº 95), DOM4-122-1 (SEC ID Nº 96), DOM4-122-2 (SEC ID Nº 97), DOM4-122-3 (SEC ID Nº 98), DOM4-122-4 (SEC ID Nº 99), DOM4-122-5 (SEC ID Nº 100), DOM4-122-6 (SEC ID Nº 101), DOM4-122-7 (SEC ID Nº 102), DOM4-122-8 (SEC ID Nº 103), DOM4-122-9 (SEC ID Nº 104), DOM4-122-10 (SEC ID Nº 105), DOM4-122-11 (SEC ID Nº 106), DOM4-122-12 (SEC ID Nº 107), DOM4-122-13 (SEC ID Nº 108), DOM4-122-14 (SEC ID Nº 109), DOM4-122-15 (SEC ID Nº 110), DOM4-122-16 (SEC ID Nº 111), DOM4-122-17 (SEC ID Nº 112), DOM4-122-18 (SEC ID Nº 113), DOM4-122-19 (SEC ID Nº 114), DOM4-122-20 (SEC ID Nº 115), DOM4-122-21 (SEC ID Nº 116), DOM4-122-22 (SEC ID Nº 117), DOM4-122-25 (SEC ID Nº 118), DOM4-122-26 (SEC ID Nº 119), DOM4-122-27 (SEC ID Nº 120), DOM4-122-28 (SEC ID Nº 121), DOM4-122-29 (SEC ID Nº 122), DOM4-122-30 (SEC ID Nº 123), DOM4-122-31 (SEC ID Nº 124), DOM4-122-32 (SEC ID Nº 125), DOM4-122-33 (SEC ID Nº 126), DOM4-122-34 (SEC ID Nº 127), DOM4-122-35 (SEC ID Nº 128), DOM4-122-36 (SEC ID Nº 129), DOM4-122-37 (SEC ID Nº 130), DOM4-122-38 (SEC ID Nº 131), DOM4-122-39 (SEC ID Nº 132), DOM4-122-40 (SEC ID Nº 133), DOM4-122-41 (SEC ID Nº 134), DOM4-122-42 (SEC ID Nº 135), DOM4-122-43 (SEC ID Nº 136), DOM4-122-44 (SEC ID Nº 137), DOM4-122-45 (SEC ID Nº 138), DOM4-122-46 (SEC ID Nº 139), DOM4-122-47 (SEC ID Nº 140), DOM4-122-48 (SEC ID Nº 141), DOM4-122-49 (SEC ID Nº 142), DOM4-122-50 (SEC ID Nº 143), DOM4-122-51 (SEC ID Nº 144), DOM4-122-52 (SEC ID Nº 145), DOM4-122-54 (SEC ID Nº 146), DOM4-122-55 (SEC ID Nº 147), DOM4-122-56 (SEC ID Nº 148), DOM4-122-57 (SEC ID Nº 149), DOM4-122-58 (SEC ID Nº 150), DOM4-122-59 (SEC ID Nº 151), DOM4-122-60 (SEC ID Nº 152), DOM4-122-61 (SEC ID Nº 153), DOM4-122-62 (SEC ID Nº 154), DOM4-122-63 (SEC ID Nº 155), DOM4-122-64 (SEC ID Nº 156), DOM4-122-65 (SEC ID Nº 157), DOM4-122-66 (SEC ID Nº 158), DOM4-122-67 (SEC ID Nº 159), DOM4-122-68 (SEC ID Nº 160),

DOM4-122-69 (SEC ID Nº 161), DOM4-122-70 (SEC ID Nº 162), DOM4-122-71 (SEC ID Nº 163), DOM4-122-72 (SEC ID Nº 164), DOM4-122-73 (SEC ID Nº 165), DOM4-123 (SEC ID Nº 166), DOM4-124 (SEC ID Nº 167) DOM4-125 (SEC ID Nº 168), DOM4-126 (SEC ID Nº 169), DOM4-127 (SEC ID Nº 170), DOM4-128 (SEC ID Nº 171), DOM4-129 (SEC ID Nº 172), DOM4-129-1 (SEC ID Nº 173,) DOM4-129-2 (SEC ID Nº 174), DOM4-129-3 (SEC ID Nº 175), DOM4-129-4 (SEC ID Nº 176), DOM4-129-5 (SEC ID Nº 177), DOM4-129-6 (SEC ID Nº 178), DOM4-129-7 (SEC ID Nº 179), DOM4-129-8 (SEC ID Nº 180), DOM4-129-9 (SEC ID Nº 181), DOM4-129-10 (SEC ID Nº 182), DOM4-129-11 (SEC ID Nº 183), DOM4-129-12 (SEC ID Nº 184), DOM4-129-13 (SEC ID Nº 185), DOM4-129-14 (SEC ID Nº 186), DOM4-129-15 (SEC ID Nº 187), DOM4-129-16 (SEC ID Nº 188), DOM4-129-17 (SEC ID Nº 189), DOM4-129-18 (SEC ID Nº 190), DOM4-129-19 (SEC ID Nº 191), DOM4-129-20 (SEC ID Nº 192), DOM4-129-21 (SEC ID Nº 193), DOM4-129-22 (SEC ID Nº 194), DOM4-129-23 (SEC ID Nº 195), DOM4-129-24 (SEC ID Nº 196), DOM4-129-25 (SEC ID Nº 197), DOM4-129-26 (SEC ID Nº 198), DOM4-129-27 (SEC ID Nº 199), DOM4-129-28 (SEC ID Nº 200), DOM4-129-29 (SEC ID Nº 201), DOM4-129-31 (SEC ID Nº 202), DOM4-129-32 (SEC ID Nº 203), DOM4-129-33 (SEC ID Nº 204), DOM4-129-34 (SEC ID Nº 205), DOM4-129-35 (SEC ID Nº 206), DOM4-129-37 (SEC ID Nº 207), DOM4-129-38 (SEC ID Nº 208), DOM4-129-39 (SEC ID Nº 209), DOM4-129-40 (SEC ID Nº 210), DOM4-129-41 (SEC ID Nº 211), DOM4-129-42 (SEC ID Nº 212), DOM4-129-43 (SEC ID Nº 213), DOM4-129-44 (SEC ID Nº 214), DOM4-130 (SEC ID Nº 215), DOM4-130-1 (SEC ID Nº 216), DOM4-130-2 (SEC ID Nº 217), DOM4-130-3 (SEC ID Nº 218), DOM4-130-4 (SEC ID Nº 219), DOM4-130-5 (SEC ID Nº 220), DOM4-130-6 (SEC ID Nº 221), DOM4-130-7 (SEC ID Nº 222), DOM4-130-8 (SEC ID Nº 223), DOM4-130-9 (SEC ID Nº 224), DOM4-130-10 (SEC ID Nº 225), DOM4-130-11 (SEC ID Nº 226), DOM4-130-12 (SEC ID Nº 227), DOM4-130-13 (SEC ID Nº 228), DOM4-130-14 (SEC ID Nº 229), DOM4-130-15 (SEC ID Nº 230), DOM4-130-16 (SEC ID Nº 231), DOM4-130-17 (SEC ID Nº 232), DOM4-130-18 (SEC ID Nº 233), DOM4-130-19 (SEC ID Nº 234), DOM4-130-20 (SEC ID Nº 235), DOM4-130-21 (SEC ID Nº 236),DOM4-130-22 (SEC ID Nº 237),DOM4-130-23 (SEC ID Nº 238), DOM4-130-24 (SEC ID Nº 239), DOM4-130-25 (SEC ID Nº 240), DOM4-130-26 (SEC ID Nº 241), DOM4-130-27 (SEC ID Nº 242), DOM4-130-28 (SEC ID Nº 243), DOM4-130-31 (SEC ID Nº 244), DOM4-130-32 (SEC ID Nº 245), DOM4-130-33 (SEC ID Nº 246), DOM4-130-34 (SEC ID Nº 247), DOM4-130-35 (SEC ID Nº 248), DOM4-130-36 (SEC ID

Nº 249), DOM4-130-37 (SEC ID Nº 250), DOM4-130-38 (SEC ID Nº 251), DOM4-130-39 (SEC ID Nº 252), DOM4-130-40 (SEC ID Nº 253), DOM4-130-41 (SEC ID Nº 254), DOM4-130-42 (SEC ID Nº 255), DOM4-130-43 (SEC ID Nº 256), DOM4-130-44 (SEC ID Nº 257), DOM4-130-45 (SEC ID Nº 258), DOM4-130-46 (SEC ID Nº 259), DOM4-130-47 (SEC ID Nº 260), DOM4-130-48 (SEC ID Nº 261), DOM4-130-49 (SEC ID Nº 262), DOM4-130-50 (SEC ID Nº 263), DOM4-130-51 (SEC ID Nº 264), DOM4-130-52 (SEC ID Nº 265), DOM4-130-53 (SEC ID Nº 266), DOM4-130-54 (SEC ID Nº 267), DOM4-130-55 (SEC ID Nº 268), DOM4-130-56 (SEC ID Nº 269), DOM4-130-57 (SEC ID Nº 270), DOM4-130-58 (SEC ID Nº 271), DOM4-130-59 (SEC ID Nº 272), DOM4-130-60 (SEC ID Nº 273), DOM4-130-61 (SEC ID Nº 274), DOM4-130-62 (SEC ID Nº 275), DOM4-130-63 (SEC ID Nº 276), DOM4-130-64 (SEC ID Nº 277), DOM4-130-65 (SEC ID Nº 278), DOM4-130-66 (SEC ID Nº 279), DOM4-130-67 (SEC ID Nº 280), DOM4-130-68 (SEC ID Nº 281), DOM4-130-69 (SEC ID Nº 282), DOM4-130-70 (SEC ID Nº 283), DOM4-130-71 (SEC ID Nº 284), DOM4-130-72 (SEC ID Nº 285), DOM4-130-73 (SEC ID Nº 286), DOM4-130-74 (SEC ID Nº 287), DOM4-130-75 (SEC ID Nº 288), DOM4-130-76 (SEC ID Nº 289), DOM4-130-77 (SEC ID Nº 290), DOM4-130-78 (SEC ID Nº 291), DOM4-130-79 (SEC ID Nº 292), DOM4-130-80 (SEC ID Nº 293), DOM4-130-81 (SEC ID Nº 294), DOM4-130-82 (SEC ID Nº 295), DOM4-130-83 (SEC ID Nº 296), DOM4-130-84 (SEC ID Nº 297), DOM4-130-85 (SEC ID Nº 298), DOM4-130-86 (SEC ID Nº 299), DOM4-130-87 (SEC ID Nº 300), DOM4-130-88 (SEC ID Nº 301), DOM4-130-89 (SEC ID Nº 302), DOM4-130-90 (SEC ID Nº 303), DOM4-130-91 (SEC ID Nº 304), DOM4-130-92 (SEC ID Nº 305), DOM4-130-93 (SEC ID Nº 306), DOM4-130-94 (SEC ID Nº 307), DOM4-130-95 (SEC ID Nº 308), DOM4-130-96 (SEC ID Nº 309), DOM4-130-97 (SEC ID Nº 310), DOM4-130-98 (SEC ID Nº 311), DOM4-130-99 (SEC ID Nº 312), DOM4-130-100 (SEC ID Nº 313), DOM4-130-101 (SEC ID Nº 314), DOM4-130-102 (SEC ID Nº 315), DOM4-130-103 (SEC ID Nº 316), DOM4-130-104 (SEC ID Nº 317), DOM4-130-105 (SEC ID Nº 318), DOM4-130-106 (SEC ID Nº 319), DOM4-130-107 (SEC ID Nº 320), DOM4-130-108 (SEC ID Nº 321), DOM4-130-109 (SEC ID Nº 322), DOM4-130-110 (SEC ID Nº 323), DOM4-130-111 (SEC ID Nº 324), DOM4-130-112 (SEC ID Nº 325), DOM4-130-113 (SEC ID Nº 326), DOM4-130-114 (SEC ID Nº 327), DOM4-130-115 (SEC ID Nº 328), DOM4-130-116 (SEC ID Nº 329), DOM4-130-117 (SEC ID Nº 330), DOM4-130-118 (SEC ID Nº 331), DOM4-130-119 (SEC ID Nº 332), DOM4-130-120 (SEC ID Nº 333), DOM4-130-121 (SEC ID Nº 334), DOM4-130-122 (SEC ID

Nº 335), DOM4-130-123 (SEC ID Nº 336), DOM4-130-124 (SEC ID Nº 337), DOM4-130-125 (SEC ID Nº 338), DOM4-130-126 (SEC ID Nº 339), DOM4-130-127 (SEC ID Nº 340), DOM4-130-128 (SEC ID Nº 341), DOM4-130-129 (SEC ID Nº 342), DOM4-130-130 (SEC ID Nº 343), DOM4-130-131 (SEC ID Nº 344), DOM4-130-132 (SEC ID Nº 345), DOM4-130-133 (SEC ID Nº 346), DOM4-131 (SEC ID Nº 347), DOM4-132 (SEC ID Nº 348), y DOM4-133 (SEC ID Nº 349).

85. El método de la reivindicación 82, donde dicho antagonista del resto IL-1R1 es un dominio variable sencillo de inmunoglobulina que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente un 90% de identidad de secuencia de aminoácidos con una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo compuesto por DOM4-122-23 (SEC ID Nº 1), DOM4-122-24 (SEC ID Nº 2), DOM4-130-30 (SEC ID Nº 3), DOM4-130-46 (SEC ID Nº 4), DOM4-130-51 (SEC ID Nº 5), DOM4-130-53 (SEC ID Nº 6), DOM4-130-54 (SEC ID Nº 7), DOM4-1 (SEC ID Nº 8), DOM4-2 (SEC ID Nº 9), DOM4-3 (SEC ID Nº 10), DOM4-4 (SEC ID Nº 11), DOM4-5 (SEC ID Nº 12), DOM4-6 (SEC ID Nº 13), DOM4-7 (SEC ID Nº 14), DOM4-8 (SEC ID Nº 15), DOM4-9 (SEC ID Nº 16), DOM4-10 (SEC ID Nº 17),DOM4-11 (SEC ID Nº 18), DOM4-12 (SEC ID Nº 19), DOM4-13 (SEC ID Nº 20), DOM4-14 (SEC ID Nº 21), DOM4-15 (SEC ID Nº 22), DOM4-20 (SEC ID Nº 23), DOM4-21 (SEC ID Nº 24), DOM4-22 (SEC ID Nº 25), DOM4-23 (SEC ID Nº 26), DOM4-25 (SEC ID Nº 27), DOM4-26 (SEC ID Nº 28), DOM4-27 (SEC ID Nº 29), DOM4-28 (SEC ID Nº 30), DOM4-29 (SEC ID Nº 31), DOM4-31 (SEC ID Nº 32), DOM4-32 (SEC ID Nº 33), DOM4-33 (SEC ID Nº 34), DOM4-34 (SEC ID Nº 35), DOM4-36 (SEC ID Nº 36), DOM4-37 (SEC ID Nº 37), DOM4-38 (SEC ID Nº 38), DOM4-39 (SEC ID Nº 39), DOM4-40 (SEC ID Nº 40), DOM4-41 (SEC ID Nº 41), DOM4-42 (SEC ID Nº 42), DOM4-44 (SEC ID Nº 43), DOM4-45 (SEC ID Nº 44), DOM4-46 (SEC ID Nº 45), DOM4-49 (SEC ID Nº 46), DOM4-50 (SEC ID Nº 47), DOM4-74 (SEC ID Nº 48), DOM4-75 (SEC ID Nº 49), DOM4-76 (SEC ID Nº 50), DOM4-78 (SEC ID Nº 51), DOM4-79 (SEC ID Nº 52), DOM4-80 (SEC ID Nº 53), DOM4-81 (SEC ID Nº 54), DOM4-82 (SEC ID Nº 55), DOM4-83 (SEC ID Nº 56), DOM4-84 (SEC ID Nº 57), DOM4-85 (SEC ID Nº 58), DOM4-86 (SEC ID Nº 59), DOM4-87 (SEC ID Nº 60), DOM4-88 (SEC ID Nº 61), DOM4-89 (SEC ID Nº 62), DOM4-90 (SEC ID Nº 63), DOM4-91 (SEC ID Nº 64), DOM4-92 (SEC ID Nº 65), DOM4-93 (SEC ID Nº 66), DOM4-94 (SEC ID Nº 67), DOM4-95 (SEC ID Nº 68), DOM4-96 (SEC ID Nº 69), DOM4-97 (SEC ID Nº 70), DOM4-98 (SEC ID Nº

71), DOM4-99 (SEC ID Nº 72), DOM4-100 (SEC ID Nº 73), DOM4-101 (SEC ID Nº 74), DOM4-102 (SEC ID Nº 75), DOM4-103 (SEC ID Nº 76), DOM4-104 (SEC ID Nº 77), DOM4-105 (SEC ID Nº 78), DOM4-106 (SEC ID Nº 79), DOM4-107 (SEC ID Nº 80), DOM4-108 (SEC ID Nº 81), DOM4-109 (SEC ID Nº 82), DOM4-110 (SEC ID Nº 83), DOM4-111 (SEC ID Nº 84), DOM4-112 (SEC ID Nº 85), DOM4-113 (SEC ID Nº 86), DOM4-114 (SEC ID Nº 87), DOM4-115 (SEC ID Nº 88), DOM4-116 (SEC ID Nº 89), DOM4-117 (SEC ID Nº 90), DOM4-118 (SEC ID Nº 91), DOM4-119 (SEC ID Nº 92), DOM4-120 (SEC ID Nº 93), DOM4-121 (SEC ID Nº 94), DOM4-122 (SEC ID Nº 95), DOM4-122-1 (SEC ID Nº 96), DOM4-122-2 (SEC ID Nº 97), DOM4-122-3 (SEC ID Nº 98), DOM4-122-4 (SEC ID Nº 99), DOM4-122-5 (SEC ID Nº 100), DOM4-122-6 (SEC ID Nº 101), DOM4-122-7 (SEC ID Nº 102), DOM4-122-8 (SEC ID Nº 103), DOM4-122-9 (SEC ID Nº 104), DOM4-122-10 (SEC ID Nº 105), DOM4-122-11 (SEC ID Nº 106), DOM4-122-12 (SEC ID Nº 107), DOM4-122-13 (SEC ID Nº 108), DOM4-122-14 (SEC ID Nº 109), DOM4-122-15 (SEC ID Nº 110), DOM4-122-16 (SEC ID Nº 111), DOM4-122-17 (SEC ID Nº 112), DOM4-122-18 (SEC ID Nº 113), DOM4-122-19 (SEC ID Nº 114), DOM4-122-20 (SEC ID Nº 115), DOM4-122-21 (SEC ID Nº 116), DOM4-122-22 (SEC ID Nº 117), DOM4-122-25 (SEC ID Nº 118), DOM4-122-26 (SEC ID Nº 119), DOM4-122-27 (SEC ID Nº 120), DOM4-122-28 (SEC ID Nº 121), DOM4-122-29 (SEC ID Nº 122), DOM4-122-30 (SEC ID Nº 123), DOM4-122-31 (SEC ID Nº 124), DOM4-122-32 (SEC ID Nº 125), DOM4-122-33 (SEC ID Nº 126), DOM4-122-34 (SEC ID Nº 127), DOM4-122-35 (SEC ID Nº 128), DOM4-122-36 (SEC ID Nº 129), DOM4-122-37 (SEC ID Nº 130), DOM4-122-38 (SEC ID Nº 131), DOM4-122-39 (SEC ID Nº 132), DOM4-122-40 (SEC ID Nº 133), DOM4-122-41 (SEC ID Nº 134), DOM4-122-42 (SEC ID Nº 135), DOM4-122-43 (SEC ID Nº 136), DOM4-122-44 (SEC ID Nº 137), DOM4-122-45 (SEC ID Nº 138), DOM4-122-46 (SEC ID Nº 139), DOM4-122-47 (SEC ID Nº 140), DOM4-122-48 (SEC ID Nº 141), DOM4-122-49 (SEC ID Nº 142), DOM4-122-50 (SEC ID Nº 143), DOM4-122-51 (SEC ID Nº 144), DOM4-122-52 (SEC ID Nº 145), DOM4-122-54 (SEC ID Nº 146), DOM4-122-55 (SEC ID Nº 147), DOM4-122-56 (SEC ID Nº 148), DOM4-122-57 (SEC ID Nº 149), DOM4-122-58 (SEC ID Nº 150), DOM4-122-59 (SEC ID Nº 151), DOM4-122-60 (SEC ID Nº 152), DOM4-122-61 (SEC ID Nº 153), DOM4-122-62 (SEC ID Nº 154), DOM4-122-63 (SEC ID Nº 155), DOM4-122-64 (SEC ID Nº 156), DOM4-122-65 (SEC ID Nº 157), DOM4-122-66 (SEC ID Nº 158), DOM4-122-67 (SEC ID Nº 159), DOM4-122-68 (SEC ID Nº 160), DOM4-122-69 (SEC ID Nº 161), DOM4-122-70 (SEC ID

Nº 162), DOM4-122-71 (SEC ID Nº 163), DOM4-122-72 (SEC ID Nº 164), DOM4-122-73 (SEC ID Nº 165), DOM4-123 (SEC ID Nº 166), DOM4-124 (SEC ID Nº 167) DOM4-125 (SEC ID Nº 168), DOM4-126 (SEC ID Nº 169), DOM4-127 (SEC ID Nº 170), DOM4-128 (SEC ID Nº 171), DOM4-129 (SEC ID Nº 172), DOM4-129-1 (SEC ID Nº 173,) DOM4-129-2 (SEC ID Nº 174), DOM4-129-3 (SEC ID Nº 175), DOM4-129-4 (SEC ID Nº 176), DOM4-129-5 (SEC ID Nº 177), DOM4-129-6 (SEC ID Nº 178), DOM4-129-7 (SEC ID Nº 179), DOM4-129-8 (SEC ID Nº 180), DOM4-129-9 (SEC ID Nº 181), DOM4-129-10 (SEC ID Nº 182), DOM4-129-11 (SEC ID Nº 183), DOM4-129-12 (SEC ID Nº 184), DOM4-129-13 (SEC ID Nº 185), DOM4-129-14 (SEC ID Nº 186), DOM4-129-15 (SEC ID Nº 187), DOM4-129-16 (SEC ID Nº 188), DOM4-129-17 (SEC ID Nº 189), DOM4-129-18 (SEC ID Nº 190), DOM4-129-19 (SEC ID Nº 191), DOM4-129-20 (SEC ID Nº 192), DOM4-129-21 (SEC ID Nº 193), DOM4-129-22 (SEC ID Nº 194), DOM4-129-23 (SEC ID Nº 195), DOM4-129-24 (SEC ID Nº 196), DOM4-129-25 (SEC ID Nº 197), DOM4-129-26 (SEC ID Nº 198), DOM4-129-27 (SEC ID Nº 199), DOM4-129-28 (SEC ID Nº 200), DOM4-129-29 (SEC ID Nº 201), DOM4-129-31 (SEC ID Nº 202), DOM4-129-32 (SEC ID Nº 203), DOM4-129-33 (SEC ID Nº 204), DOM4-129-34 (SEC ID Nº 205), DOM4-129-35 (SEC ID Nº 206), DOM4-129-37 (SEC ID Nº 207), DOM4-129-38 (SEC ID Nº 208), DOM4-129-39 (SEC ID Nº 209), DOM4-129-40 (SEC ID Nº 210), DOM4-129-41 (SEC ID Nº 211), DOM4-129-42 (SEC ID Nº 212), DOM4-129-43 (SEC ID Nº 213), DOM4-129-44 (SEC ID Nº 214), DOM4-130 (SEC ID Nº 215), DOM4-130-1 (SEC ID Nº 216), DOM4-130-2 (SEC ID Nº 217), DOM4-130-3 (SEC ID Nº 218), DOM4-130-4 (SEC ID Nº 219), DOM4-130-5 (SEC ID Nº 220), DOM4-130-6 (SEC ID Nº 221), DOM4-130-7 (SEC ID Nº 222), DOM4-130-8 (SEC ID Nº 223), DOM4-130-9 (SEC ID Nº 224), DOM4-130-10 (SEC ID Nº 225), DOM4-130-11 (SEC ID Nº 226), DOM4-130-12 (SEC ID Nº 227), DOM4-130-13 (SEC ID Nº 228), DOM4-130-14 (SEC ID Nº 229), DOM4-130-15 (SEC ID Nº 230), DOM4-130-16 (SEC ID Nº 231), DOM4-130-17 (SEC ID Nº 232), DOM4-130-18 (SEC ID Nº 233), DOM4-130-19 (SEC ID Nº 234), DOM4-130-20 (SEC ID Nº 235), DOM4-130-21 (SEC ID Nº 236),DOM4-130-22 (SEC ID Nº 237),DOM4-130-23 (SEC ID Nº 238), DOM4-130-24 (SEC ID Nº 239), DOM4-130-25 (SEC ID Nº 240), DOM4-130-26 (SEC ID Nº 241), DOM4-130-27 (SEC ID Nº 242), DOM4-130-28 (SEC ID Nº 243), DOM4-130-31 (SEC ID Nº 244), DOM4-130-32 (SEC ID Nº 245), DOM4-130-33 (SEC ID Nº 246), DOM4-130-34 (SEC ID Nº 247), DOM4-130-35 (SEC ID Nº 248), DOM4-130-36 (SEC ID Nº 249), DOM4-130-37 (SEC ID Nº 250), DOM4-130-38 (SEC ID

Nº 251), DOM4-130-39 (SEC ID Nº 252), DOM4-130-40 (SEC ID Nº 253), DOM4-130-41 (SEC ID Nº 254), DOM4-130-42 (SEC ID Nº 255), DOM4-130-43 (SEC ID Nº 256), DOM4-130-44 (SEC ID Nº 257), DOM4-130-45 (SEC ID Nº 258), DOM4-130-46 (SEC ID Nº 259), DOM4-130-47 (SEC ID Nº 260), DOM4-130-48 (SEC ID Nº 261), DOM4-130-49 (SEC ID Nº 262), DOM4-130-50 (SEC ID Nº 263), DOM4-130-51 (SEC ID Nº 264), DOM4-130-52 (SEC ID Nº 265), DOM4-130-53 (SEC ID Nº 266), DOM4-130-54 (SEC ID Nº 267), DOM4-130-55 (SEC ID Nº 268), DOM4-130-56 (SEC ID Nº 269), DOM4-130-57 (SEC ID Nº 270), DOM4-130-58 (SEC ID Nº 271), DOM4-130-59 (SEC ID Nº 272), DOM4-130-60 (SEC ID Nº 273), DOM4-130-61 (SEC ID Nº 274), DOM4-130-62 (SEC ID Nº 275), DOM4-130-63 (SEC ID Nº 276), DOM4-130-64 (SEC ID Nº 277), DOM4-130-65 (SEC ID Nº 278), DOM4-130-66 (SEC ID Nº 279), DOM4-130-67 (SEC ID Nº 280), DOM4-130-68 (SEC ID Nº 281), DOM4-130-69 (SEC ID Nº 282), DOM4-130-70 (SEC ID Nº 283), DOM4-130-71 (SEC ID Nº 284), DOM4-130-72 (SEC ID Nº 285), DOM4-130-73 (SEC ID Nº 286), DOM4-130-74 (SEC ID Nº 287), DOM4-130-75 (SEC ID Nº 288), DOM4-130-76 (SEC ID Nº 289), DOM4-130-77 (SEC ID Nº 290), DOM4-130-78 (SEC ID Nº 291), DOM4-130-79 (SEC ID Nº 292), DOM4-130-80 (SEC ID Nº 293), DOM4-130-81 (SEC ID Nº 294), DOM4-130-82 (SEC ID Nº 295), DOM4-130-83 (SEC ID Nº 296), DOM4-130-84 (SEC ID Nº 297), DOM4-130-85 (SEC ID Nº 298), DOM4-130-86 (SEC ID Nº 299), DOM4-130-87 (SEC ID Nº 300), DOM4-130-88 (SEC ID Nº 301), DOM4-130-89 (SEC ID Nº 302), DOM4-130-90 (SEC ID Nº 303), DOM4-130-91 (SEC ID Nº 304), DOM4-130-92 (SEC ID Nº 305), DOM4-130-93 (SEC ID Nº 306), DOM4-130-94 (SEC ID Nº 307), DOM4-130-95 (SEC ID Nº 308), DOM4-130-96 (SEC ID Nº 309), DOM4-130-97 (SEC ID Nº 310), DOM4-130-98 (SEC ID Nº 311), DOM4-130-99 (SEC ID Nº 312), DOM4-130-100 (SEC ID Nº 313), DOM4-130-101 (SEC ID Nº 314), DOM4-130-102 (SEC ID Nº 315), DOM4-130-103 (SEC ID Nº 316), DOM4-130-104 (SEC ID Nº 317), DOM4-130-105 (SEC ID Nº 318), DOM4-130-106 (SEC ID Nº 319), DOM4-130-107 (SEC ID Nº 320), DOM4-130-108 (SEC ID Nº 321), DOM4-130-109 (SEC ID Nº 322), DOM4-130-110 (SEC ID Nº 323), DOM4-130-111 (SEC ID Nº 324), DOM4-130-112 (SEC ID Nº 325), DOM4-130-113 (SEC ID Nº 326), DOM4-130-114 (SEC ID Nº 327), DOM4-130-115 (SEC ID Nº 328), DOM4-130-116 (SEC ID Nº 329), DOM4-130-117 (SEC ID Nº 330), DOM4-130-118 (SEC ID Nº 331), DOM4-130-119 (SEC ID Nº 332), DOM4-130-120 (SEC ID Nº 333), DOM4-130-121 (SEC ID Nº 334), DOM4-130-122 (SEC ID Nº 335), DOM4-130-123 (SEC ID Nº 336), DOM4-130-124 (SEC ID

Nº 337), DOM4-130-125 (SEC ID Nº 338), DOM4-130-126 (SEC ID Nº 339), DOM4-130-127 (SEC ID Nº 340), DOM4-130-128 (SEC ID Nº 341), DOM4-130-129 (SEC ID Nº 342), DOM4-130-130 (SEC ID Nº 343), DOM4-130-131 (SEC ID Nº 344), DOM4-130-132 (SEC ID Nº 345), DOM4-130-133 (SEC ID Nº 346), DOM4-131 (SEC ID Nº 347), DOM4-132 (SEC ID Nº 348), y DOM4-133 (SEC ID Nº 349).

86. El método de la reivindicación 82, donde dicho resto que prolonga la vida media es albúmina sérica o un fragmento de la misma, el receptor de transferrina o una parte de unión a transferrina del mismo, o un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que comprende un sitio de unión para un polipéptido que potencia la vida media *in vivo*.

87. El método de la reivindicación 82, donde dicho resto que prolonga la vida media es un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que comprende un sitio de unión para albúmina sérica o receptor Fc neonatal.

88. El método de la reivindicación 87, donde dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo es un fragmento de anticuerpo, y dicho fragmento de anticuerpo es un dominio variable sencillo de inmunoglobulina.

89. El método de la reivindicación 88, donde dicho dominio variable sencillo de inmunoglobulina compite con un dominio variable sencillo de inmunoglobulina seleccionado entre el grupo compuesto por DOM7m-16 (SEC ID Nº 723), DOM7m-12 (SEC ID Nº 724), DOM7m-26 (SEC ID Nº 725), DOM7r-1 (SEC ID Nº 726), DOM7r-3 (SEC ID Nº 727), DOM7r-4 (SEC ID Nº 728), DOM7r-5 (SEC ID Nº 729), DOM7r-7 (SEC ID Nº 730), DOM7r-8 (SEC ID Nº 731), DOM7h-2 (SEC ID Nº 732), DOM7h-3 (SEC ID Nº 733), DOM7h-4 (SEC ID Nº 734), DOM7h-6 (SEC ID Nº 735), DOM7h-l (SEC ID Nº 736), DOM7h-7 (SEC ID Nº 737), DOM7h-22 (SEC ID Nº 739), DOM7h-23 (SEC ID Nº 740), DOM7h-24 (SEC ID Nº 741), DOM7h-25 (SEC ID Nº 742), DOM7h-26 (SEC ID Nº 743), DOM7h-21 (SEC ID Nº 744), DOM7h-27 (SEC ID Nº 745), DOM7h-8 (SEC ID Nº 746), DOM7r-13 (SEC ID Nº 747), DOM7r-14 (SEC ID Nº 748), DOM7r-15 (SEC ID Nº 749), DOM7r-16 (SEC ID Nº 750), DOM7r-17 (SEC ID Nº 751), DOM7r-18 (SEC ID Nº 752), DOM7r-19 (SEC ID Nº 753), DOM7r-20 (SEC ID Nº 754), DOM7r-21 (SEC ID Nº 755),

DOM7r-22 (SEC ID Nº 756), DOM7r-23 (SEC ID Nº 757), DOM7r-24 (SEC ID Nº 758), DOM7r-25 (SEC ID Nº 759), DOM7r-26 (SEC ID Nº 760), DOM7r-27 (SEC ID Nº 761), DOM7r-28 (SEC ID Nº 762), DOM7r-29 (SEC ID Nº 763), DOM7r-30 (SEC ID Nº 764), DOM7r-31 (SEC ID Nº 765), DOM7r-32 (SEC ID Nº 766), DOM7r-33 (SEC ID Nº 767), Secuencia A (SEC ID Nº 768), Secuencia B (SEC ID Nº 769), Secuencia C (SEC ID Nº 770), Secuencia D (SEC ID Nº 771), Secuencia E (SEC ID Nº 772), Secuencia F (SEC ID Nº 773), Secuencia G (SEC ID Nº 774), Secuencia H (SEC ID Nº 775), Secuencia I (SEC ID Nº 776), Secuencia J (SEC ID Nº 777), Secuencia K (SEC ID Nº 778), Secuencia L (SEC ID Nº 779), Secuencia M (SEC ID Nº 780), Secuencia N (SEC ID Nº 781), Secuencia O (SEC ID Nº 782), Secuencia P (SEC ID Nº 783), y Secuencia Q (SEC ID Nº 784) por la unión a albúmina sérica humana.

90. El método de la reivindicación 88, donde dicho dominio variable sencillo de inmunoglobulina se une a albúmina sérica humana y comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo compuesto por DOM7m-16 (SEC ID Nº 723), DOM7m-12 (SEC ID Nº 724), DOM7m-26 (SEC ID Nº 725), DOM7r-1 (SEC ID Nº 726), DOM7r-3 (SEC ID Nº 727), DOM7r-4 (SEC ID Nº 728), DOM7r-5 (SEC ID Nº 729), DOM7r-7 (SEC ID Nº 730), DOM7r-8 (SEC ID Nº 731), DOM7h-2 (SEC ID Nº 732), DOM7h-3 (SEC ID Nº 733), DOM7h-4 (SEC ID Nº 734), DOM7h-6 (SEC ID Nº 735), DOM7h-l (SEC ID Nº 736), DOM7h-7 (SEC ID Nº 737), DOM7h-22 (SEC ID Nº 739), DOM7h-23 (SEC ID Nº 740), DOM7h-24 (SEC ID Nº 741), DOM7h-25 (SEC ID Nº 742), DOM7h-26 (SEC ID Nº 743), DOM7h-21 (SEC ID Nº 744), DOM7h-27 (SEC ID Nº 745), DOM7h-8 (SEC ID Nº 746), DOM7r-13 (SEC ID Nº 747), DOM7r-14 (SEC ID Nº 748), DOM7r-15 (SEC ID Nº 749), DOM7r-16 (SEC ID Nº 750), DOM7r-17 (SEC ID Nº 751), DOM7r-18 (SEC ID Nº 752), DOM7r-19 (SEC ID Nº 753), DOM7r-20 (SEC ID Nº 754), DOM7r-21 (SEC ID Nº 755), DOM7r-22 (SEC ID Nº 756), DOM7r-23 (SEC ID Nº 757), DOM7r-24 (SEC ID Nº 758), DOM7r-25 (SEC ID Nº 759), DOM7r-26 (SEC ID Nº 760), DOM7r-27 (SEC ID Nº 761), DOM7r-28 (SEC ID Nº 762), DOM7r-29 (SEC ID Nº 763), DOM7r-30 (SEC ID Nº 764), DOM7r-31 (SEC ID Nº 765), DOM7r-32 (SEC ID Nº 766), DOM7r-33 (SEC ID Nº 767), Secuencia A (SEC ID Nº 768), Secuencia B (SEC ID Nº 769), Secuencia C (SEC ID Nº 770), Secuencia D (SEC ID Nº 771), Secuencia E (SEC ID Nº 772), Secuencia F (SEC ID Nº 773), Secuencia G (SEC ID Nº 774), Secuencia H (SEC ID Nº 775), Secuencia I (SEC ID Nº 776),

Secuencia J (SEC ID Nº 777), Secuencia K (SEC ID Nº 778), Secuencia L (SEC ID Nº 779), Secuencia M (SEC ID Nº 780), Secuencia N (SEC ID Nº 781), Secuencia O (SEC ID Nº 782), Secuencia P (SEC ID Nº 783), y Secuencia Q (SEC ID Nº 784).

91. El método de la reivindicación 82, donde dicha enfermedad respiratoria se selecciona entre el grupo compuesto por inflamación pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, neumonía, neumonitis por hipersensibilidad, infiltrado pulmonar con eosinofilia, enfermedad pulmonar ambiental, neumonía, bronquiectasis, fibrosis quística, enfermedad pulmonar intersticial, hipertensión pulmonar primaria, tromboembolia pulmonar, trastornos de la pleura, trastornos del mediastino, trastornos de diafragma, hipoventilación, hiperventilación, apnea del sueño, síndrome de distrés respiratorio agudo, mesotelioma, sarcoma, rechazo de injerto, enfermedad de injerto contra hospedador, cáncer pulmonar, rinitis alérgica, alergia, asbestosis, aspergiloma, aspergilosis, bronquiectasis, bronquitis crónica, enfisema, neumonía eosinofílica, fibrosis pulmonar idiopática, enfermedad invasiva por neumococos, influenza, micobacterias no tuberculosas, efusión pleural, neumoconiosis, neumocitosis, neumonía, actinomicosis pulmonar, proteinosis alveolar pulmonar, ántrax pulmonar, edema pulmonar, trombo pulmonar, inflamación pulmonar, histiocitosis pulmonar X, hipertensión pulmonar, nocardiosis pulmonar, tuberculosis pulmonar, enfermedad veno-oclusiva pulmonar, enfermedad pulmonar reumatoide, sarcoidosis, y granulomatosis de Wegener.

92. Un método para tratar una enfermedad respiratoria, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista del Receptor Tipo 1 de Interleuquina-1 (IL-1R1), donde dicho antagonista de IL-1R1 comprende un dominio variable sencillo de inmunoglobulina que tiene especificidad de unión por IL-1R1 humano e inhibe la unión de Interleuquina-1 (IL-1) a IL-1R1 humano, y un resto de polietilenglicol.

93. El método de la reivindicación 92, donde dicho dominio variable sencillo de inmunoglobulina compite por la unión a IL-1R1 humano con un dAb seleccionado entre el grupo compuesto por DOM4-122-23 (SEC ID Nº 1), DOM4-122-24 (SEC ID Nº 2), DOM4-130-30 (SEC ID Nº 3), DOM4-130-46 (SEC ID Nº 4), DOM4-130-

51 (SEC ID Nº 5), DOM4-130-53 (SEC ID Nº 6), DOM4-130-54 (SEC ID Nº 7), DOM4-1 (SEC ID Nº 8), DOM4-2 (SEC ID Nº 9), DOM4-3 (SEC ID Nº 10), DOM4-4 (SEC ID Nº 11), DOM4-5 (SEC ID Nº 12), DOM4-6 (SEC ID Nº 13), DOM4-7 (SEC ID Nº 14), DOM4-8 (SEC ID Nº 15), DOM4-9 (SEC ID Nº 16), DOM4-10 (SEC ID Nº 17),DOM4-11 (SEC ID Nº 18), DOM4-12 (SEC ID Nº 19), DOM4-13 (SEC ID Nº 20), DOM4-14 (SEC ID Nº 21), DOM4-15 (SEC ID Nº 22), DOM4-20 (SEC ID Nº 23), DOM4-21 (SEC ID Nº 24), DOM4-22 (SEC ID Nº 25), DOM4-23 (SEC ID Nº 26), DOM4-25 (SEC ID Nº 27), DOM4-26 (SEC ID Nº 28), DOM4-27 (SEC ID Nº 29), DOM4-28 (SEC ID Nº 30), DOM4-29 (SEC ID Nº 31), DOM4-31 (SEC ID Nº 32), DOM4-32 (SEC ID Nº 33), DOM4-33 (SEC ID Nº 34), DOM4-34 (SEC ID Nº 35), DOM4-36 (SEC ID Nº 36), DOM4-37 (SEC ID Nº 37), DOM4-38 (SEC ID Nº 38), DOM4-39 (SEC ID Nº 39), DOM4-40 (SEC ID Nº 40), DOM4-41 (SEC ID Nº 41), DOM4-42 (SEC ID Nº 42), DOM4-44 (SEC ID Nº 43), DOM4-45 (SEC ID Nº 44), DOM4-46 (SEC ID Nº 45), DOM4-49 (SEC ID Nº 46), DOM4-50 (SEC ID Nº 47), DOM4-74 (SEC ID Nº 48), DOM4-75 (SEC ID Nº 49), DOM4-76 (SEC ID Nº 50), DOM4-78 (SEC ID Nº 51), DOM4-79 (SEC ID Nº 52), DOM4-80 (SEC ID Nº 53), DOM4-81 (SEC ID Nº 54), DOM4-82 (SEC ID Nº 55), DOM4-83 (SEC ID Nº 56), DOM4-84 (SEC ID Nº 57), DOM4-85 (SEC ID Nº 58), DOM4-86 (SEC ID Nº 59), DOM4-87 (SEC ID Nº 60), DOM4-88 (SEC ID Nº 61), DOM4-89 (SEC ID Nº 62), DOM4-90 (SEC ID Nº 63), DOM4-91 (SEC ID Nº 64), DOM4-92 (SEC ID Nº 65), DOM4-93 (SEC ID Nº 66), DOM4-94 (SEC ID Nº 67), DOM4-95 (SEC ID Nº 68), DOM4-96 (SEC ID Nº 69), DOM4-97 (SEC ID Nº 70), DOM4-98 (SEC ID Nº 71), DOM4-99 (SEC ID Nº 72), DOM4-100 (SEC ID Nº 73), DOM4-101 (SEC ID Nº 74), DOM4-102 (SEC ID Nº 75), DOM4-103 (SEC ID Nº 76), DOM4-104 (SEC ID Nº 77), DOM4-105 (SEC ID Nº 78), DOM4-106 (SEC ID Nº 79), DOM4-107 (SEC ID Nº 80), DOM4-108 (SEC ID Nº 81), DOM4-109 (SEC ID Nº 82), DOM4-110 (SEC ID Nº 83), DOM4-111 (SEC ID Nº 84), DOM4-112 (SEC ID Nº 85), DOM4-113 (SEC ID Nº 86), DOM4-114 (SEC ID Nº 87), DOM4-115 (SEC ID Nº 88), DOM4-116 (SEC ID Nº 89), DOM4-117 (SEC ID Nº 90), DOM4-118 (SEC ID Nº 91), DOM4-119 (SEC ID Nº 92), DOM4-120 (SEC ID Nº 93), DOM4-121 (SEC ID Nº 94), DOM4-122 (SEC ID Nº 95), DOM4-122-1 (SEC ID Nº 96), DOM4-122-2 (SEC ID Nº 97), DOM4-122-3 (SEC ID Nº 98), DOM4-122-4 (SEC ID Nº 99), DOM4-122-5 (SEC ID Nº 100), DOM4-122-6 (SEC ID Nº 101), DOM4-122-7 (SEC ID Nº 102), DOM4-122-8 (SEC ID Nº 103), DOM4-122-9 (SEC ID Nº 104), DOM4-122-10 (SEC ID Nº 105), DOM4-122-11 (SEC ID Nº 106), DOM4-122-12

(SEC ID Nº 107), DOM4-122-13 (SEC ID Nº 108), DOM4-122-14 (SEC ID Nº 109), DOM4-122-15 (SEC ID Nº 110), DOM4-122-16 (SEC ID Nº 111), DOM4-122-17 (SEC ID Nº 112), DOM4-122-18 (SEC ID Nº 113), DOM4-122-19 (SEC ID Nº 114), DOM4-122-20 (SEC ID Nº 115), DOM4-122-21 (SEC ID Nº 116), DOM4-122-22 (SEC ID Nº 117), DOM4-122-25 (SEC ID Nº 118), DOM4-122-26 (SEC ID Nº 119), DOM4-122-27 (SEC ID Nº 120), DOM4-122-28 (SEC ID Nº 121), DOM4-122-29 (SEC ID Nº 122), DOM4-122-30 (SEC ID Nº 123), DOM4-122-31 (SEC ID Nº 124), DOM4-122-32 (SEC ID Nº 125), DOM4-122-33 (SEC ID Nº 126), DOM4-122-34 (SEC ID Nº 127), DOM4-122-35 (SEC ID Nº 128), DOM4-122-36 (SEC ID Nº 129), DOM4-122-37 (SEC ID Nº 130), DOM4-122-38 (SEC ID Nº 131), DOM4-122-39 (SEC ID Nº 132), DOM4-122-40 (SEC ID Nº 133), DOM4-122-41 (SEC ID Nº 134), DOM4-122-42 (SEC ID Nº 135), DOM4-122-43 (SEC ID Nº 136), DOM4-122-44 (SEC ID Nº 137), DOM4-122-45 (SEC ID Nº 138), DOM4-122-46 (SEC ID Nº 139), DOM4-122-47 (SEC ID Nº 140), DOM4-122-48 (SEC ID Nº 141), DOM4-122-49 (SEC ID Nº 142), DOM4-122-50 (SEC ID Nº 143), DOM4-122-51 (SEC ID Nº 144), DOM4-122-52 (SEC ID Nº 145), DOM4-122-54 (SEC ID Nº 146), DOM4-122-55 (SEC ID Nº 147), DOM4-122-56 (SEC ID Nº 148), DOM4-122-57 (SEC ID Nº 149), DOM4-122-58 (SEC ID Nº 150), DOM4-122-59 (SEC ID Nº 151), DOM4-122-60 (SEC ID Nº 152), DOM4-122-61 (SEC ID Nº 153), DOM4-122-62 (SEC ID Nº 154), DOM4-122-63 (SEC ID Nº 155), DOM4-122-64 (SEC ID Nº 156), DOM4-122-65 (SEC ID Nº 157), DOM4-122-66 (SEC ID Nº 158), DOM4-122-67 (SEC ID Nº 159), DOM4-122-68 (SEC ID Nº 160), DOM4-122-69 (SEC ID Nº 161), DOM4-122-70 (SEC ID Nº 162), DOM4-122-71 (SEC ID Nº 163), DOM4-122-72 (SEC ID Nº 164), DOM4-122-73 (SEC ID Nº 165), DOM4-123 (SEC ID Nº 166), DOM4-124 (SEC ID Nº 167) DOM4-125 (SEC ID Nº 168), DOM4-126 (SEC ID Nº 169), DOM4-127 (SEC ID Nº 170), DOM4-128 (SEC ID Nº 171), DOM4-129 (SEC ID Nº 172), DOM4-129-1 (SEC ID Nº 173,) DOM4-129-2 (SEC ID Nº 174), DOM4-129-3 (SEC ID Nº 175), DOM4-129-4 (SEC ID Nº 176), DOM4-129-5 (SEC ID Nº 177), DOM4-129-6 (SEC ID Nº 178), DOM4-129-7 (SEC ID Nº 179), DOM4-129-8 (SEC ID Nº 180), DOM4-129-9 (SEC ID Nº 181), DOM4-129-10 (SEC ID Nº 182), DOM4-129-11 (SEC ID Nº 183), DOM4-129-12 (SEC ID Nº 184), DOM4-129-13 (SEC ID Nº 185), DOM4-129-14 (SEC ID Nº 186), DOM4-129-15 (SEC ID Nº 187), DOM4-129-16 (SEC ID Nº 188), DOM4-129-17 (SEC ID Nº 189), DOM4-129-18 (SEC ID Nº 190), DOM4-129-19 (SEC ID Nº 191), DOM4-129-20 (SEC ID Nº 192), DOM4-129-21 (SEC ID Nº 193), DOM4-129-22 (SEC ID Nº 194), DOM4-129-23 (SEC ID

Nº 195), DOM4-129-24 (SEC ID Nº 196), DOM4-129-25 (SEC ID Nº 197), DOM4-129-26 (SEC ID Nº 198), DOM4-129-27 (SEC ID Nº 199), DOM4-129-28 (SEC ID Nº 200), DOM4-129-29 (SEC ID Nº 201), DOM4-129-31 (SEC ID Nº 202), DOM4-129-32 (SEC ID Nº 203), DOM4-129-33 (SEC ID Nº 204), DOM4-129-34 (SEC ID Nº 205), DOM4-129-35 (SEC ID Nº 206), DOM4-129-37 (SEC ID Nº 207), DOM4-129-38 (SEC ID Nº 208), DOM4-129-39 (SEC ID Nº 209), DOM4-129-40 (SEC ID Nº 210), DOM4-129-41 (SEC ID Nº 211), DOM4-129-42 (SEC ID Nº 212), DOM4-129-43 (SEC ID Nº 213), DOM4-129-44 (SEC ID Nº 214), DOM4-130 (SEC ID Nº 215), DOM4-130-1 (SEC ID Nº 216), DOM4-130-2 (SEC ID Nº 217), DOM4-130-3 (SEC ID Nº 218), DOM4-130-4 (SEC ID Nº 219), DOM4-130-5 (SEC ID Nº 220), DOM4-130-6 (SEC ID Nº 221), DOM4-130-7 (SEC ID Nº 222), DOM4-130-8 (SEC ID Nº 223), DOM4-130-9 (SEC ID Nº 224), DOM4-130-10 (SEC ID Nº 225), DOM4-130-11 (SEC ID Nº 226), DOM4-130-12 (SEC ID Nº 227), DOM4-130-13 (SEC ID Nº 228), DOM4-130-14 (SEC ID Nº 229), DOM4-130-15 (SEC ID Nº 230), DOM4-130-16 (SEC ID Nº 231), DOM4-130-17 (SEC ID Nº 232), DOM4-130-18 (SEC ID Nº 233), DOM4-130-19 (SEC ID Nº 234), DOM4-130-20 (SEC ID Nº 235), DOM4-130-21 (SEC ID Nº 236),DOM4-130-22 (SEC ID Nº 237),DOM4-130-23 (SEC ID Nº 238), DOM4-130-24 (SEC ID Nº 239), DOM4-130-25 (SEC ID Nº 240), DOM4-130-26 (SEC ID Nº 241), DOM4-130-27 (SEC ID Nº 242), DOM4-130-28 (SEC ID Nº 243), DOM4-130-31 (SEC ID Nº 244), DOM4-130-32 (SEC ID Nº 245), DOM4-130-33 (SEC ID Nº 246), DOM4-130-34 (SEC ID Nº 247), DOM4-130-35 (SEC ID Nº 248), DOM4-130-36 (SEC ID Nº 249), DOM4-130-37 (SEC ID Nº 250), DOM4-130-38 (SEC ID Nº 251), DOM4-130-39 (SEC ID Nº 252), DOM4-130-40 (SEC ID Nº 253), DOM4-130-41 (SEC ID Nº 254), DOM4-130-42 (SEC ID Nº 255), DOM4-130-43 (SEC ID Nº 256), DOM4-130-44 (SEC ID Nº 257), DOM4-130-45 (SEC ID Nº 258), DOM4-130-46 (SEC ID Nº 259), DOM4-130-47 (SEC ID Nº 260), DOM4-130-48 (SEC ID Nº 261), DOM4-130-49 (SEC ID Nº 262), DOM4-130-50 (SEC ID Nº 263), DOM4-130-51 (SEC ID Nº 264), DOM4-130-52 (SEC ID Nº 265), DOM4-130-53 (SEC ID Nº 266), DOM4-130-54 (SEC ID Nº 267), DOM4-130-55 (SEC ID Nº 268), DOM4-130-56 (SEC ID Nº 269), DOM4-130-57 (SEC ID Nº 270), DOM4-130-58 (SEC ID Nº 271), DOM4-130-59 (SEC ID Nº 272), DOM4-130-60 (SEC ID Nº 273), DOM4-130-61 (SEC ID Nº 274), DOM4-130-62 (SEC ID Nº 275), DOM4-130-63 (SEC ID Nº 276), DOM4-130-64 (SEC ID Nº 277), DOM4-130-65 (SEC ID Nº 278), DOM4-130-66 (SEC ID Nº 279), DOM4-130-67 (SEC ID Nº 280), DOM4-130-68 (SEC ID Nº 281), DOM4-130-69 (SEC ID Nº 282), DOM4-130-70

(SEC ID Nº 283), DOM4-130-71 (SEC ID Nº 284), DOM4-130-72 (SEC ID Nº 285), DOM4-130-73 (SEC ID Nº 286), DOM4-130-74 (SEC ID Nº 287), DOM4-130-75 (SEC ID Nº 288), DOM4-130-76 (SEC ID Nº 289), DOM4-130-77 (SEC ID Nº 290), DOM4-130-78 (SEC ID Nº 291), DOM4-130-79 (SEC ID Nº 292), DOM4-130-80 (SEC ID Nº 293), DOM4-130-81 (SEC ID Nº 294), DOM4-130-82 (SEC ID Nº 295), DOM4-130-83 (SEC ID Nº 296), DOM4-130-84 (SEC ID Nº 297), DOM4-130-85 (SEC ID Nº 298), DOM4-130-86 (SEC ID Nº 299), DOM4-130-87 (SEC ID Nº 300), DOM4-130-88 (SEC ID Nº 301), DOM4-130-89 (SEC ID Nº 302), DOM4-130-90 (SEC ID Nº 303), DOM4-130-91 (SEC ID Nº 304), DOM4-130-92 (SEC ID Nº 305), DOM4-130-93 (SEC ID Nº 306), DOM4-130-94 (SEC ID Nº 307), DOM4-130-95 (SEC ID Nº 308), DOM4-130-96 (SEC ID Nº 309), DOM4-130-97 (SEC ID Nº 310), DOM4-130-98 (SEC ID Nº 311), DOM4-130-99 (SEC ID Nº 312), DOM4-130-100 (SEC ID Nº 313), DOM4-130-101 (SEC ID Nº 314), DOM4-130-102 (SEC ID Nº 315), DOM4-130-103 (SEC ID Nº 316), DOM4-130-104 (SEC ID Nº 317), DOM4-130-105 (SEC ID Nº 318), DOM4-130-106 (SEC ID Nº 319), DOM4-130-107 (SEC ID Nº 320), DOM4-130-108 (SEC ID Nº 321), DOM4-130-109 (SEC ID Nº 322), DOM4-130-110 (SEC ID Nº 323), DOM4-130-111 (SEC ID Nº 324), DOM4-130-112 (SEC ID Nº 325), DOM4-130-113 (SEC ID Nº 326), DOM4-130-114 (SEC ID Nº 327), DOM4-130-115 (SEC ID Nº 328), DOM4-130-116 (SEC ID Nº 329), DOM4-130-117 (SEC ID Nº 330), DOM4-130-118 (SEC ID Nº 331), DOM4-130-119 (SEC ID Nº 332), DOM4-130-120 (SEC ID Nº 333), DOM4-130-121 (SEC ID Nº 334), DOM4-130-122 (SEC ID Nº 335), DOM4-130-123 (SEC ID Nº 336), DOM4-130-124 (SEC ID Nº 337), DOM4-130-125 (SEC ID Nº 338), DOM4-130-126 (SEC ID Nº 339), DOM4-130-127 (SEC ID Nº 340), DOM4-130-128 (SEC ID Nº 341), DOM4-130-129 (SEC ID Nº 342), DOM4-130-130 (SEC ID Nº 343), DOM4-130-131 (SEC ID Nº 344), DOM4-130-132 (SEC ID Nº 345), DOM4-130-133 (SEC ID Nº 346), DOM4-131 (SEC ID Nº 347), DOM4-132 (SEC ID Nº 348), y DOM4-133 (SEC ID Nº 349).

94. El método de la reivindicación 92, donde dicho dominio variable sencillo de inmunoglobulina se une a albúmina sérica humana y comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo compuesto por DOM4-122-23 (SEC ID Nº 1), DOM4-122-24 (SEC ID Nº 2), DOM4-130-30 (SEC ID Nº 3), DOM4-130-46 (SEC ID Nº 4), DOM4-130-51 (SEC ID Nº 5), DOM4-130-53 (SEC ID Nº 6), DOM4-130-54 (SEC ID Nº 7), DOM4-1 (SEC ID Nº 8), DOM4-2 (SEC ID Nº 9),

DOM4-3 (SEC ID Nº 10), DOM4-4 (SEC ID Nº 11), DOM4-5 (SEC ID Nº 12), DOM4-6 (SEC ID Nº 13), DOM4-7 (SEC ID Nº 14), DOM4-8 (SEC ID Nº 15), DOM4-9 (SEC ID Nº 16), DOM4-10 (SEC ID Nº 17),DOM4-11 (SEC ID Nº 18), DOM4-12 (SEC ID Nº 19), DOM4-13 (SEC ID Nº 20), DOM4-14 (SEC ID Nº 21), DOM4-15 (SEC ID Nº 22), DOM4-20 (SEC ID Nº 23), DOM4-21 (SEC ID Nº 24), DOM4-22 (SEC ID Nº 25), DOM4-23 (SEC ID Nº 26), DOM4-25 (SEC ID Nº 27), DOM4-26 (SEC ID Nº 28), DOM4-27 (SEC ID Nº 29), DOM4-28 (SEC ID Nº 30), DOM4-29 (SEC ID Nº 31), DOM4-31 (SEC ID Nº 32), DOM4-32 (SEC ID Nº 33), DOM4-33 (SEC ID Nº 34), DOM4-34 (SEC ID Nº 35), DOM4-36 (SEC ID Nº 36), DOM4-37 (SEC ID Nº 37), DOM4-38 (SEC ID Nº 38), DOM4-39 (SEC ID Nº 39), DOM4-40 (SEC ID Nº 40), DOM4-41 (SEC ID Nº 41), DOM4-42 (SEC ID Nº 42), DOM4-44 (SEC ID Nº 43), DOM4-45 (SEC ID Nº 44), DOM4-46 (SEC ID Nº 45), DOM4-49 (SEC ID Nº 46), DOM4-50 (SEC ID Nº 47), DOM4-74 (SEC ID Nº 48), DOM4-75 (SEC ID Nº 49), DOM4-76 (SEC ID Nº 50), DOM4-78 (SEC ID Nº 51), DOM4-79 (SEC ID Nº 52), DOM4-80 (SEC ID Nº 53), DOM4-81 (SEC ID Nº 54), DOM4-82 (SEC ID Nº 55), DOM4-83 (SEC ID Nº 56), DOM4-84 (SEC ID Nº 57), DOM4-85 (SEC ID Nº 58), DOM4-86 (SEC ID Nº 59), DOM4-87 (SEC ID Nº 60), DOM4-88 (SEC ID Nº 61), DOM4-89 (SEC ID Nº 62), DOM4-90 (SEC ID Nº 63), DOM4-91 (SEC ID Nº 64), DOM4-92 (SEC ID Nº 65), DOM4-93 (SEC ID Nº 66), DOM4-94 (SEC ID Nº 67), DOM4-95 (SEC ID Nº 68), DOM4-96 (SEC ID Nº 69), DOM4-97 (SEC ID Nº 70), DOM4-98 (SEC ID Nº 71), DOM4-99 (SEC ID Nº 72), DOM4-100 (SEC ID Nº 73), DOM4-101 (SEC ID Nº 74), DOM4-102 (SEC ID Nº 75), DOM4-103 (SEC ID Nº 76), DOM4-104 (SEC ID Nº 77), DOM4-105 (SEC ID Nº 78), DOM4-106 (SEC ID Nº 79), DOM4-107 (SEC ID Nº 80), DOM4-108 (SEC ID Nº 81), DOM4-109 (SEC ID Nº 82), DOM4-110 (SEC ID Nº 83), DOM4-111 (SEC ID Nº 84), DOM4-112 (SEC ID Nº 85), DOM4-113 (SEC ID Nº 86), DOM4-114 (SEC ID Nº 87), DOM4-115 (SEC ID Nº 88), DOM4-116 (SEC ID Nº 89), DOM4-117 (SEC ID Nº 90), DOM4-118 (SEC ID Nº 91), DOM4-119 (SEC ID Nº 92), DOM4-120 (SEC ID Nº 93), DOM4-121 (SEC ID Nº 94), DOM4-122 (SEC ID Nº 95), DOM4-122-1 (SEC ID Nº 96), DOM4-122-2 (SEC ID Nº 97), DOM4-122-3 (SEC ID Nº 98), DOM4-122-4 (SEC ID Nº 99), DOM4-122-5 (SEC ID Nº 100), DOM4-122-6 (SEC ID Nº 101), DOM4-122-7 (SEC ID Nº 102), DOM4-122-8 (SEC ID Nº 103), DOM4-122-9 (SEC ID Nº 104), DOM4-122-10 (SEC ID Nº 105), DOM4-122-11 (SEC ID Nº 106), DOM4-122-12 (SEC ID Nº 107), DOM4-122-13 (SEC ID Nº 108), DOM4-122-14 (SEC ID Nº 109), DOM4-122-15 (SEC ID Nº 110),

DOM4-122-16 (SEC ID Nº 111), DOM4-122-17 (SEC ID Nº 112), DOM4-122-18 (SEC ID Nº 113), DOM4-122-19 (SEC ID Nº 114), DOM4-122-20 (SEC ID Nº 115), DOM4-122-21 (SEC ID Nº 116), DOM4-122-22 (SEC ID Nº 117), DOM4-122-25 (SEC ID Nº 118), DOM4-122-26 (SEC ID Nº 119), DOM4-122-27 (SEC ID Nº 120), DOM4-122-28 (SEC ID Nº 121), DOM4-122-29 (SEC ID Nº 122), DOM4-122-30 (SEC ID Nº 123), DOM4-122-31 (SEC ID Nº 124), DOM4-122-32 (SEC ID Nº 125), DOM4-122-33 (SEC ID Nº 126), DOM4-122-34 (SEC ID Nº 127), DOM4-122-35 (SEC ID Nº 128), DOM4-122-36 (SEC ID Nº 129), DOM4-122-37 (SEC ID Nº 130), DOM4-122-38 (SEC ID Nº 131), DOM4-122-39 (SEC ID Nº 132), DOM4-122-40 (SEC ID Nº 133), DOM4-122-41 (SEC ID Nº 134), DOM4-122-42 (SEC ID Nº 135), DOM4-122-43 (SEC ID Nº 136), DOM4-122-44 (SEC ID Nº 137), DOM4-122-45 (SEC ID Nº 138), DOM4-122-46 (SEC ID Nº 139), DOM4-122-47 (SEC ID Nº 140), DOM4-122-48 (SEC ID Nº 141), DOM4-122-49 (SEC ID Nº 142), DOM4-122-50 (SEC ID Nº 143), DOM4-122-51 (SEC ID Nº 144), DOM4-122-52 (SEC ID Nº 145), DOM4-122-54 (SEC ID Nº 146), DOM4-122-55 (SEC ID Nº 147), DOM4-122-56 (SEC ID Nº 148), DOM4-122-57 (SEC ID Nº 149), DOM4-122-58 (SEC ID Nº 150), DOM4-122-59 (SEC ID Nº 151), DOM4-122-60 (SEC ID Nº 152), DOM4-122-61 (SEC ID Nº 153), DOM4-122-62 (SEC ID Nº 154), DOM4-122-63 (SEC ID Nº 155), DOM4-122-64 (SEC ID Nº 156), DOM4-122-65 (SEC ID Nº 157), DOM4-122-66 (SEC ID Nº 158), DOM4-122-67 (SEC ID Nº 159), DOM4-122-68 (SEC ID Nº 160), DOM4-122-69 (SEC ID Nº 161), DOM4-122-70 (SEC ID Nº 162), DOM4-122-71 (SEC ID Nº 163), DOM4-122-72 (SEC ID Nº 164), DOM4-122-73 (SEC ID Nº 165), DOM4-123 (SEC ID Nº 166), DOM4-124 (SEC ID Nº 167) DOM4-125 (SEC ID Nº 168), DOM4-126 (SEC ID Nº 169), DOM4-127 (SEC ID Nº 170), DOM4-128 (SEC ID Nº 171), DOM4-129 (SEC ID Nº 172), DOM4-129-1 (SEC ID Nº 173,) DOM4-129-2 (SEC ID Nº 174), DOM4-129-3 (SEC ID Nº 175), DOM4-129-4 (SEC ID Nº 176), DOM4-129-5 (SEC ID Nº 177), DOM4-129-6 (SEC ID Nº 178), DOM4-129-7 (SEC ID Nº 179), DOM4-129-8 (SEC ID Nº 180), DOM4-129-9 (SEC ID Nº 181), DOM4-129-10 (SEC ID Nº 182), DOM4-129-11 (SEC ID Nº 183), DOM4-129-12 (SEC ID Nº 184), DOM4-129-13 (SEC ID Nº 185), DOM4-129-14 (SEC ID Nº 186), DOM4-129-15 (SEC ID Nº 187), DOM4-129-16 (SEC ID Nº 188), DOM4-129-17 (SEC ID Nº 189), DOM4-129-18 (SEC ID Nº 190), DOM4-129-19 (SEC ID Nº 191), DOM4-129-20 (SEC ID Nº 192), DOM4-129-21 (SEC ID Nº 193), DOM4-129-22 (SEC ID Nº 194), DOM4-129-23 (SEC ID Nº 195), DOM4-129-24 (SEC ID Nº 196), DOM4-129-25 (SEC ID Nº 197), DOM4-129-26 (SEC ID Nº 198), DOM4-129-27

(SEC ID Nº 199), DOM4-129-28 (SEC ID Nº 200), DOM4-129-29 (SEC ID Nº 201), DOM4-129-31 (SEC ID Nº 202), DOM4-129-32 (SEC ID Nº 203), DOM4-129-33 (SEC ID Nº 204), DOM4-129-34 (SEC ID Nº 205), DOM4-129-35 (SEC ID Nº 206), DOM4-129-37 (SEC ID Nº 207), DOM4-129-38 (SEC ID Nº 208), DOM4-129-39 (SEC ID Nº 209), DOM4-129-40 (SEC ID Nº 210), DOM4-129-41 (SEC ID Nº 211), DOM4-129-42 (SEC ID Nº 212), DOM4-129-43 (SEC ID Nº 213), DOM4-129-44 (SEC ID Nº 214), DOM4-130 (SEC ID Nº 215), DOM4-130-1 (SEC ID Nº 216), DOM4-130-2 (SEC ID Nº 217), DOM4-130-3 (SEC ID Nº 218), DOM4-130-4 (SEC ID Nº 219), DOM4-130-5 (SEC ID Nº 220), DOM4-130-6 (SEC ID Nº 221), DOM4-130-7 (SEC ID Nº 222), DOM4-130-8 (SEC ID Nº 223), DOM4-130-9 (SEC ID Nº 224), DOM4-130-10 (SEC ID Nº 225), DOM4-130-11 (SEC ID Nº 226), DOM4-130-12 (SEC ID Nº 227), DOM4-130-13 (SEC ID Nº 228), DOM4-130-14 (SEC ID Nº 229), DOM4-130-15 (SEC ID Nº 230), DOM4-130-16 (SEC ID Nº 231), DOM4-130-17 (SEC ID Nº 232), DOM4-130-18 (SEC ID Nº 233), DOM4-130-19 (SEC ID Nº 234), DOM4-130-20 (SEC ID Nº 235), DOM4-130-21 (SEC ID Nº 236),DOM4-130-22 (SEC ID Nº 237),DOM4-130-23 (SEC ID Nº 238), DOM4-130-24 (SEC ID Nº 239), DOM4-130-25 (SEC ID Nº 240), DOM4-130-26 (SEC ID Nº 241), DOM4-130-27 (SEC ID Nº 242), DOM4-130-28 (SEC ID Nº 243), DOM4-130-31 (SEC ID Nº 244), DOM4-130-32 (SEC ID Nº 245), DOM4-130-33 (SEC ID Nº 246), DOM4-130-34 (SEC ID Nº 247), DOM4-130-35 (SEC ID Nº 248), DOM4-130-36 (SEC ID Nº 249), DOM4-130-37 (SEC ID Nº 250), DOM4-130-38 (SEC ID Nº 251), DOM4-130-39 (SEC ID Nº 252), DOM4-130-40 (SEC ID Nº 253), DOM4-130-41 (SEC ID Nº 254), DOM4-130-42 (SEC ID Nº 255), DOM4-130-43 (SEC ID Nº 256), DOM4-130-44 (SEC ID Nº 257), DOM4-130-45 (SEC ID Nº 258), DOM4-130-46 (SEC ID Nº 259), DOM4-130-47 (SEC ID Nº 260), DOM4-130-48 (SEC ID Nº 261), DOM4-130-49 (SEC ID Nº 262), DOM4-130-50 (SEC ID Nº 263), DOM4-130-51 (SEC ID Nº 264), DOM4-130-52 (SEC ID Nº 265), DOM4-130-53 (SEC ID Nº 266), DOM4-130-54 (SEC ID Nº 267), DOM4-130-55 (SEC ID Nº 268), DOM4-130-56 (SEC ID Nº 269), DOM4-130-57 (SEC ID Nº 270), DOM4-130-58 (SEC ID Nº 271), DOM4-130-59 (SEC ID Nº 272), DOM4-130-60 (SEC ID Nº 273), DOM4-130-61 (SEC ID Nº 274), DOM4-130-62 (SEC ID Nº 275), DOM4-130-63 (SEC ID Nº 276), DOM4-130-64 (SEC ID Nº 277), DOM4-130-65 (SEC ID Nº 278), DOM4-130-66 (SEC ID Nº 279), DOM4-130-67 (SEC ID Nº 280), DOM4-130-68 (SEC ID Nº 281), DOM4-130-69 (SEC ID Nº 282), DOM4-130-70 (SEC ID Nº 283), DOM4-130-71 (SEC ID Nº 284), DOM4-130-72 (SEC ID Nº 285), DOM4-130-73 (SEC ID Nº 286), DOM4-

130-74 (SEC ID Nº 287), DOM4-130-75 (SEC ID Nº 288), DOM4-130-76 (SEC ID Nº 289), DOM4-130-77 (SEC ID Nº 290), DOM4-130-78 (SEC ID Nº 291), DOM4-130-79 (SEC ID Nº 292), DOM4-130-80 (SEC ID Nº 293), DOM4-130-81 (SEC ID Nº 294), DOM4-130-82 (SEC ID Nº 295), DOM4-130-83 (SEC ID Nº 296), DOM4-130-84 (SEC ID Nº 297), DOM4-130-85 (SEC ID Nº 298), DOM4-130-86 (SEC ID Nº 299), DOM4-130-87 (SEC ID Nº 300), DOM4-130-88 (SEC ID Nº 301), DOM4-130-89 (SEC ID Nº 302), DOM4-130-90 (SEC ID Nº 303), DOM4-130-91 (SEC ID Nº 304), DOM4-130-92 (SEC ID Nº 305), DOM4-130-93 (SEC ID Nº 306), DOM4-130-94 (SEC ID Nº 307), DOM4-130-95 (SEC ID Nº 308), DOM4-130-96 (SEC ID Nº 309), DOM4-130-97 (SEC ID Nº 310), DOM4-130-98 (SEC ID Nº 311), DOM4-130-99 (SEC ID Nº 312), DOM4-130-100 (SEC ID Nº 313), DOM4-130-101 (SEC ID Nº 314), DOM4-130-102 (SEC ID Nº 315), DOM4-130-103 (SEC ID Nº 316), DOM4-130-104 (SEC ID Nº 317), DOM4-130-105 (SEC ID Nº 318), DOM4-130-106 (SEC ID Nº 319), DOM4-130-107 (SEC ID Nº 320), DOM4-130-108 (SEC ID Nº 321), DOM4-130-109 (SEC ID Nº 322), DOM4-130-110 (SEC ID Nº 323), DOM4-130-111 (SEC ID Nº 324), DOM4-130-112 (SEC ID Nº 325), DOM4-130-113 (SEC ID Nº 326), DOM4-130-114 (SEC ID Nº 327), DOM4-130-115 (SEC ID Nº 328), DOM4-130-116 (SEC ID Nº 329), DOM4-130-117 (SEC ID Nº 330), DOM4-130-118 (SEC ID Nº 331), DOM4-130-119 (SEC ID Nº 332), DOM4-130-120 (SEC ID Nº 333), DOM4-130-121 (SEC ID Nº 334), DOM4-130-122 (SEC ID Nº 335), DOM4-130-123 (SEC ID Nº 336), DOM4-130-124 (SEC ID Nº 337), DOM4-130-125 (SEC ID Nº 338), DOM4-130-126 (SEC ID Nº 339), DOM4-130-127 (SEC ID Nº 340), DOM4-130-128 (SEC ID Nº 341), DOM4-130-129 (SEC ID Nº 342), DOM4-130-130 (SEC ID Nº 343), DOM4-130-131 (SEC ID Nº 344), DOM4-130-132 (SEC ID Nº 345), DOM4-130-133 (SEC ID Nº 346), DOM4-131 (SEC ID Nº 347), DOM4-132 (SEC ID Nº 348), y DOM4-133 (SEC ID Nº 349).

95. El método de la reivindicación 92, donde dicha enfermedad respiratoria se selecciona entre el grupo compuesto por inflamación pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, neumonía, neumonitis por hipersensibilidad, infiltrado pulmonar con eosinofilia, enfermedad pulmonar ambiental, neumonía, bronquiectasis, fibrosis quística, enfermedad pulmonar intersticial, hipertensión pulmonar primaria, tromboembolia pulmonar, trastornos de la pleura, trastornos del mediastino, trastornos de diafragma, hipoventilación, hiperventilación, apnea del sueño, síndrome de distrés respiratorio agudo, mesotelioma, sarcoma,

rechazo de injerto, enfermedad de injerto contra hospedador, cáncer pulmonar, rinitis alérgica, alergia, asbestosis, aspergiloma, aspergilosis, bronquiectasis, bronquitis crónica, enfisema, neumonía eosinofílica, fibrosis pulmonar idiopática, enfermedad invasiva por neumococos, influenza, micobacterias no tuberculosas, efusión pleural, neumoconiosis, neumocitosis, neumonía, actinomicosis pulmonar, proteinosis alveolar pulmonar, ántrax pulmonar, edema pulmonar, trombo pulmonar, inflamación pulmonar, histiocitosis pulmonar X, hipertensión pulmonar, nocardiosis pulmonar, tuberculosis pulmonar, enfermedad veno-oclusiva pulmonar, enfermedad pulmonar reumatoide, sarcoidosis, y granulomatosis de Wegener.

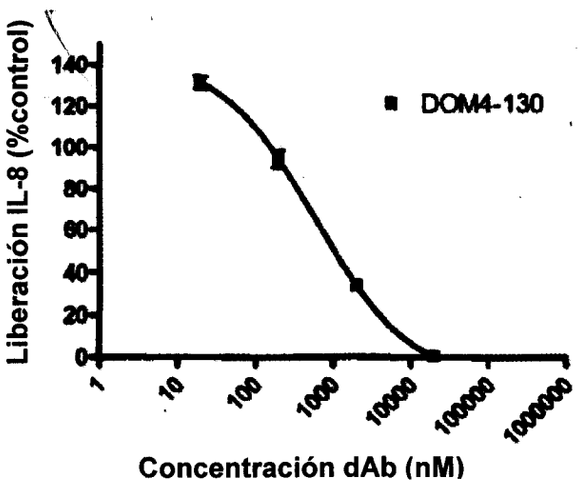

Liberación IL-8 (%control)
140
120
100
80
60
40
20
0
1
10
100
1000
10000
100000
1000000
DOM4-130
Concentración dAb (nM)

FIG. 1A

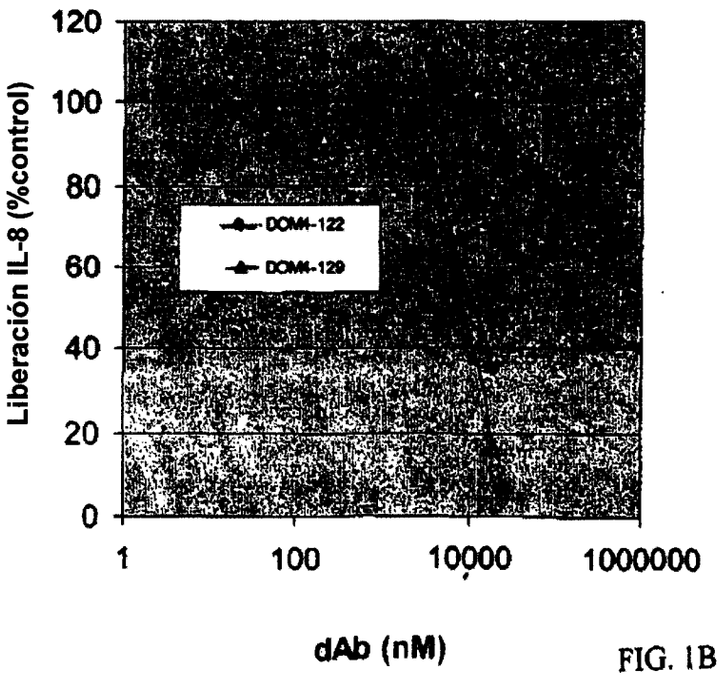

Liberación IL-8 (%control)
120
100
80
60
40
20
0
DOM4-122
DOM4-129
1
100
10000
1000000
dAb (nM)

FIG. 1B

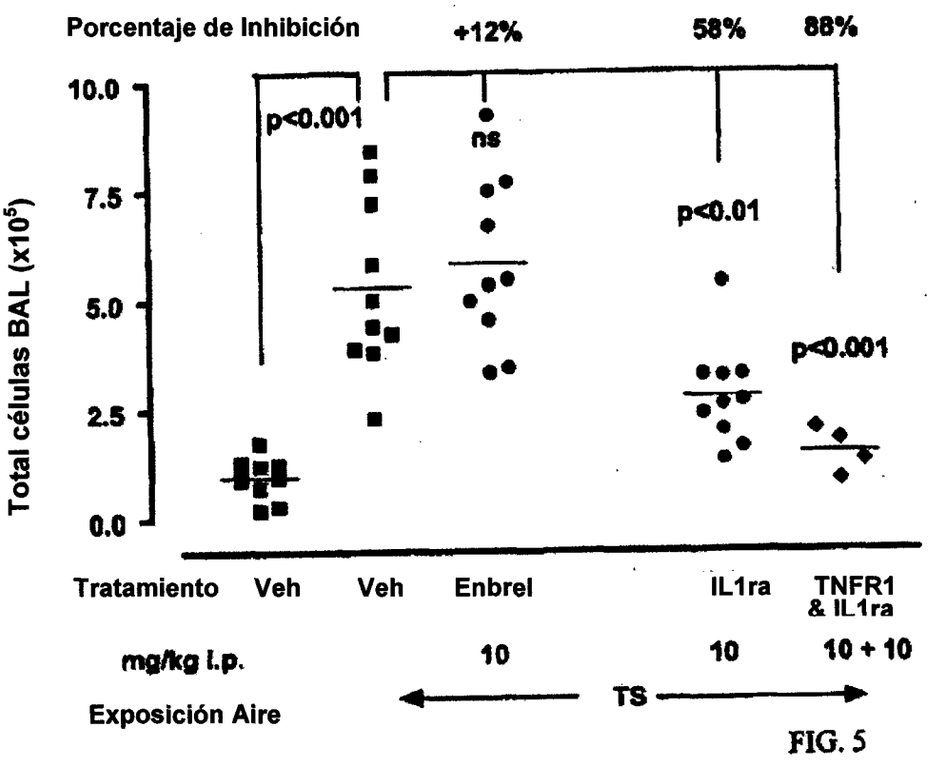

Porcentaje de Inhibición
+12%
58%
88%
10.0
7.5
5.0
2.5
0.0
Total células BAL (x10⁵)
p<0.001
ns
p<0.01
p<0.001
Tratamiento
Veh
Veh
Enbrel
IL1ra
TNFR1 & IL1ra
mg/kg i.p.
10
10
10 + 10
Exposición Aire
TS

FIG. 5

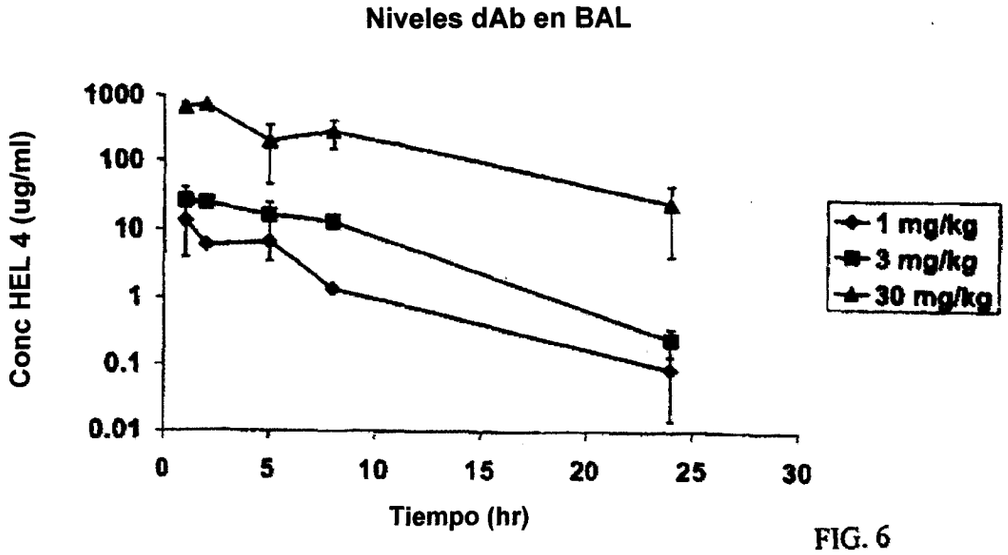

Niveles dAb en BAL
Conc HEL 4 (ug/ml)
1000
100
10
1
0.1
0.01
0
5
10
15
20
25
30
Tiempo (hr)
1 mg/kg
3 mg/kg
30 mg/kg

FIG. 6

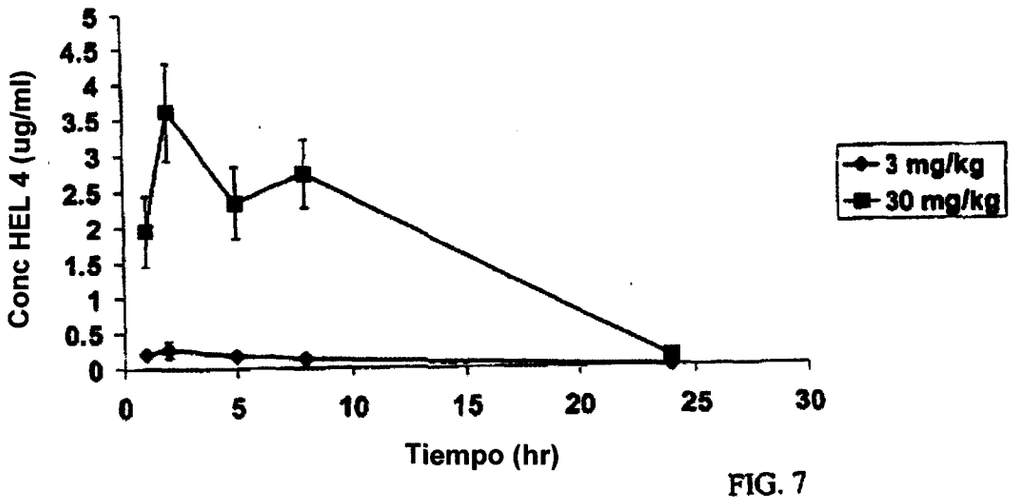

Niveles dAb en suero
Conc HEL 4 (ug/ml)
5
4.5
4
3.5
3
2.5
2
1.5
1
0.5
0
0
5
10
15
20
25
30
Tiempo (hr)
3 mg/kg
30 mg/kg

FIG. 7

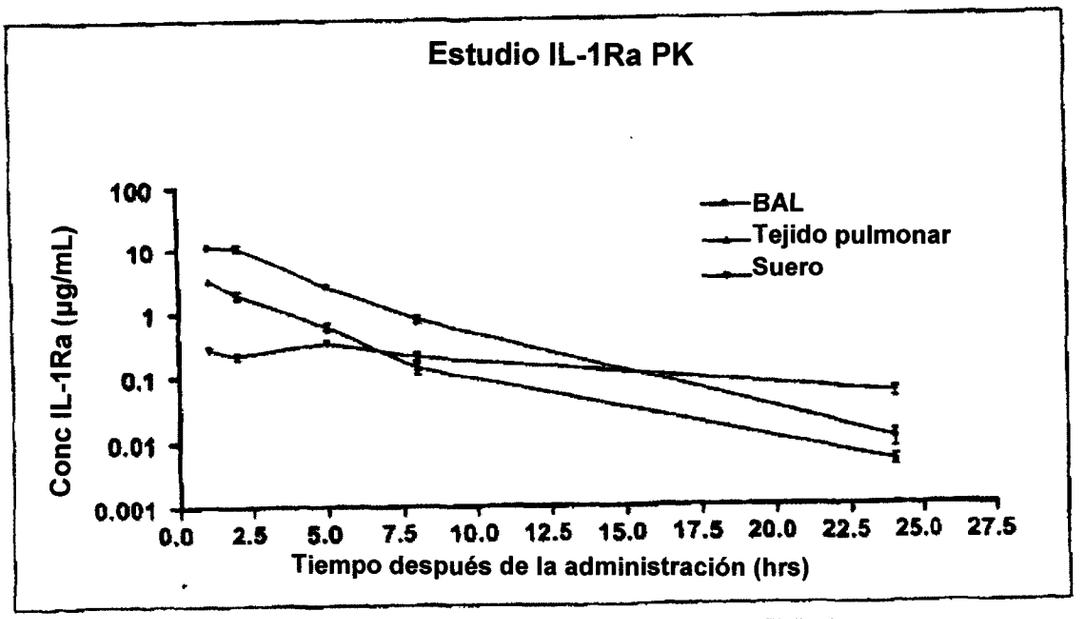

Estudio IL-1Ra PK
Conc IL-1Ra (µg/mL)
100
10
1
0.1
0.01
0.001
0.0
2.5
5.0
7.5
10.0
12.5
15.0
17.5
20.0
22.5
25.0
27.5
Tiempo después de la administración (hrs)
BAL
Tejido pulmonar
Suero

FIG. 8

>DOM4-122-23 (SEQ ID NO:1)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGRELRWYQQKPGKAPMFLIYHASRLQRGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHGWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-122-24 (SEQ ID NO:2)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGRELRWYQQKPGKAPKFLIYHASRLQRGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHGWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-30 (SEQ ID NO:3)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLIYGTSDLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIRR

>DOM4-130-46 (SEQ ID NO:4)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINFGSELQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIRR

>DOM4-130-51 (SEQ ID NO:5)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINFGSELQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIRR

>DOM4-130-53 (SEQ ID NO:6)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINFGSELQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-54 (SEQ ID NO:7)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINFGSELQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-1 (SEQ ID NO:8)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIYYFLHWYQQKPGKAPKLLIYRASSLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQVWRPPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-2 (SEQ ID NO:9)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIYQSLDWYQQKPGKAPKLLIYYASVLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQLSRPPFTFGQGTKVEIKR

>DOM4-3 (SEQ ID NO:10)
DIQMTQSPSSLSTSVGDRVTITCRASQSIEEMLYWYQQKPGKAPKLLIYNASRLQSGVPS
RFSGSGSGTDFILTISSLQPEDFATYYCRQVVGTPHTFGQGTKVEIKR

>DOM4-4 (SEQ ID NO:11)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIDDYLNWYQQKPGKAPKLLIYWASRLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQRWLTPSTFGQGTKVEIKR

>DOM4-5 (SEQ ID NO:12)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIEEMLYWYQQKPGKAPKLLIYNASRLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCRQVVGTPHTFGQGTKVEIKR

>DOM4-6 (SEQ ID NO:13)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIDDYLNWYQQKPGKAPKLLIYWASRLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQKWMGPHTFGQGTKVEIKR

>DOM4-7 (SEQ ID NO:14)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNIDWGLDWYQQKPGKAPKLLIYMASRLQSGVPS

FIG. 9A

RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQLSMWPFTFGQGTKVEIKR

>DOM4-8 (SEQ ID NO:15)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSILDYLSWYQQKPGKAPKLLIYWASKLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQKWMGPHTFGQGTKVEIKR

>DOM4-9 (SEQ ID NO:16)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISEYLYWYQQKPGKAPKLLIYHASTLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCRQYLRPPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-10 (SEQ ID NO:17)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGVSLNWYQQKPGKAPKLLIYQSSLLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQVYIFPFTFGQGTKVEIKR

>DOM4-11 (SEQ ID NO:18)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQPIERWLYWYQQKPGKAPKLLIYGASELQSGVPS
RFSGRGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHAYPFTFGQGTKVEIKR

>DOM4-12 (SEQ ID NO:19)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNIEWYLNWYQQKPGKAPKLLIYGSSLLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQDWSSPFTFGQGTKVEIKR

>DOM4-13 (SEQ ID NO:20)
DIQMTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQVIGITLNWYQQKPGKAPKLLIYQGSLLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTINSLQPEDFATYYCQQSWQTPFTFGQGTKVEIKR

>DOM4-14 (SEQ ID NO:21)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQEIRAALQWYQQKPGKAPKLLIYQVSILQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSDRYPFTFGQGTKVEIKR

>DOM4-15 (SEQ ID NO:22)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQYIAEFLYWYQQKPGKAPKLLIYKASILQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNAYPFTFGQGTKVEIKR

>DOM4-20 (SEQ ID NO:23)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSINQVLNWYQQKPGKAPKLLIYQASLLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFWGFPFTFGQGTKVEIKR

>DOM4-21 (SEQ ID NO:24)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIEHWLYWYQQKPGKAPKLLIYHASQLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHLPPMTFGQGTKVEIKR

>DOM4-22 (SEQ ID NO:25)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIKVYLRWYQQKPGKAPKLLIYKASLLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQDFDHPSTFGQGTKVEIKR

>DOM4-23 (SEQ ID NO:26)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIEFFLYWYQQKPGKTPKLLIYHASWLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYFSYPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-25 (SEQ ID NO:27)
DIQMTQSPSSLSASVEDRVTITCRASQSIYYFLHWYQQKPGKAPKLLIYRASSLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQVWRPPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-26 (SEQ ID NO:28)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSITVELRWYQQKPGKAPKLLIYHASRLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYATWPLTFGQGTKVEIKR

FIG. 9B

>DOM4-27 (SEQ ID NO:29)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIYLSLLWYQQKPGKTPKLLIYNASRLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSWEWPFTFGQGTKVEIKR

>DOM4-28 (SEQ ID NO:30)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIEHWLYWYQQKPGKAPKLLIYHASQLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHLPPMTFGQGTKVEIKR

>DOM4-29 (SEQ ID NO:31)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYGASILQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQWVWLPITFGQGTKVEIKR

>DOM4-31 (SEQ ID NO:32)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIQQWLYWYQQKPGKAPKLLIYKASILQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYERYPFTFGQGTKVEIKR

>DOM4-32 (SEQ ID NO:33)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSITHALKWYQQKPGKAPKLLIYKASFLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSQLLPMTFGQGTKVEIKR

>DOM4-33 (SEQ ID NO:34)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIYNYLTWYQQKPGKAPKLLIYGASMLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQERSGPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-34 (SEQ ID NO:35)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYFASRLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQNMLLPVTFGQGTKVEIKR

>DOM4-36 (SEQ ID NO:36)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIRHFLYWYQQKPGKAPKLLIYHASVLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYGDLPFTFGQGTKVEIKR

>DOM4-37 (SEQ ID NO:37)
DIQMTQSPPSLSASVGDRVTITCRASQSIGWWLYWYQQKPGKAPKLLIYHASRLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNSTPFTFGQGTKVEIKR

>DOM4-38 (SEQ ID NO:38)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIDRFLAWYQQKPGKAPKLLIYHASDLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFDQWPFTFGQGTKVEIKR

>DOM4-39 (SEQ ID NO:39)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIKSRLAWYQQKPGKAPKLLIYKASLLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSRNPITFGQGTKVEIKR

>DOM4-40 (SEQ ID NO:40)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISRSLHWYQQKPGKAPKLLIYRASRLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQNRLRPHTFGQGTKVEIKR

>DOM4-41 (SEQ ID NO:41)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIKQFLYWYQQKPGKAPKLLIYQASYLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYEVYPFTFGQGTKVEIKR

>DOM4-42 (SEQ ID NO:42)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIYHYLYWYQQKPGKAPKLLIYAASLLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYQLYPFTFGQGTKVEIKR

>DOM4-44 (SEQ ID NO:43)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYFASSLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGWDVPYTFGQGTKVEIKR

FIG. 9C

>DOM4-45 (SEQ ID NO:44)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIDNWLRWYQQKPGKAPKLLIYSASFLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGRSAPQTFGQGTKVEIKR

>DOM4-46 (SEQ ID NO:45)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIWYWLSWYQQKPGKAPKLLIYYASSLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQMSSTPFTFGQGTKVEIKR

>DOM4-49 (SEQ ID NO:46)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSITMRLGWYQQKPGKAPKLLIYNASHLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYFDYPTTFGQGTKVEIKR

>DOM4-50 (SEQ ID NO:47)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIHWLLSWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQNLARPFTFGQGTKVEIKR

>DOM4-74 (SEQ ID NO:48)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIGERLWWYQQKPGKAPKLLIYNSSVLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSWRGPATFGQGTKVEIKR

>DOM4-75 (SEQ ID NO:49)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIDRALQWYQQKPGKAPKLLIYMSSVLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQQAGYPFTFGQGTKVEIKR

>DOM4-76 (SEQ ID NO:50)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNIDRELRWYQQKPGKAPMLLIYHASRLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYFTWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-78 (SEQ ID NO:51)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISTSLQWYQQKPGKAPKLLIYSSSTLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQQWEYPFTFGQGTKVEIKR

>DOM4-79 (SEQ ID NO:52)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNIGTALSWYQQKPGKAPKLLIYWASILQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTNSWPFTFGQGTKVEIKR

>DOM4-80 (SEQ ID NO:53)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQKIDDALQWYQQKPGKAPKLLIYLASHLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQQSNWPFTFGQGTKVEIKR

>DOM4-81 (SEQ ID NO:54)
DIRMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIGRALQWYQQKPGKAPKLLIYQRSMLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYLWPFTFGQGTKVEIKR

>DOM4-82 (SEQ ID NO:55)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQEIGKELLWYQQKPGKAPKLLIYDVSVLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYQSYPNTFGQGTKVEIKR

>DOM4-83 (SEQ ID NO:56)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQQIMRSLNWYQQKPGKAPKLLIYQSSILQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQAWQYPFTFGQGTKVEIKR

>DOM4-84 (SEQ ID NO:57)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIQRRLAWYQQKPGKAPKLLIYNVSYLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNDYPTTFGQGTKVEIKR

>DOM4-85 (SEQ ID NO:58)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRMYQMYWVRQAPGKGLEWVSSISASGAGTYY
ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAASSFDYWGQGTLVTVSS

>DOM4-86 (SEQ ID NO:59)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFASYQMYWVRQAPGKGLEWVSTISPSGGGTYY
ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKKDTGTFDYWGQGTLVTVSS

>DOM4-87 (SEQ ID NO:60)

FIG. 9D

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNKYSMGWVRQAPGKGLEWVSRISSSGGGTYY
ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVANPFDYWGQGTLVTVSS

>DOM4-88 (SEQ ID NO:61)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNKYSMGWVRQAPGKGLEWVSRISSSGGGTYY
ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKEPDRSGYLTRVAFDYWGQGTLV
TVSS

>DOM4-89 (SEQ ID NO:62)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFETYQMWWVRQAPGKGLEWVSSISPSGSGTYY
ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKMCPRCRDVVSLFDYWGQGTLVT
VSS

>DOM4-90 (SEQ ID NO:63)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSEYGMWWVRQAPGKGLEWVSGITATGKMTYY
ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSSLPSGQGHFDYWGQGTLVTVS
S

>DOM4-91 (SEQ ID NO:64)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFREYQMSWARQAPGKGLEWVSTISASGSGTYY
ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKRFKISPVFSSFDYWGQGTLVTV
SS

>DOM4-92 (SEQ ID NO:65)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFAEYQMYWVRQAPGKGLEWVSSISVSGAGTYY
ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSRNTLTDSHRFDYWGQGTLVTV
SS

>DOM4-93 (SEQ ID NO:66)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTRYQMAWVRQAPGKGLEWVSSISSSGAGTYY
ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWAANFSGNYRPKFDYWGQGTLV
TVSS

>DOM4-94 (SEQ ID NO:67)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKDYTMTWVRQAPGKGLEWVSRISSSGAGTYY
ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVGNSSRVSHTFDYWGQGTLVTV
SS

>DOM4-95 (SEQ ID NO:68)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFAQYSMGWVRQAPGKGLEWVSRISSSGSGTYY
ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKEGRPLTASLRFDYWGQGTLVTV
SS

>DOM4-96 (SEQ ID NO:69)
EVQLLESGGGLVRPGGSLRLSCAASGFTFRMYQMYWVRQAPGKGLEWVSSISASGAGTYY
ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGMMPLSSFDYWGQGTLVTVSS

>DOM4-97 (SEQ ID NO:70)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGKYSMSWVRQAPGKGLEWVSSILDSGVFTYY
ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKNVSTPEGFDYWGQGTLVTVSS

>DOM4-98 (SEQ ID NO:71)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFETYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIGMHGRPTYY
ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKQKTSQSGAFDYWGQGTLVTVSS

>DOM4-99 (SEQ ID NO:72)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTMEWVRQAPGKGLEWVSRISSSGAGTYY
ADSVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKRTSLADVFDYWGQGTLVTVSS

FIG. 9E

>DOM4-100 (SEQ ID NO:73)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRAYAMAWVRQAPGKGLEWVSTISGTGDHTYY

ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAHGNPVSDLSFDYWGQGTLVTV
SS

>DOM4-101 (SEQ ID NO:74)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRRYDMSWVRQAPGKGLEWVSTISSTGRTTYY
ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKALETVSGAFDYWGQGTLVTVSS

>DOM4-102 (SEQ ID NO:75)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNIGYSLDWYQQKPGKAPRLLIYFGSRLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQLLKPPFTFGQGTKVEIKR

>DOM4-103 (SEQ ID NO:76)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQRIGPSLLWYQQKPGKAPKLLIYNTSVLQSGVPS
RFRGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTWNYPFTFGQGTKVEIKR

>DOM4-104 (SEQ ID NO:77)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNIESGLWWYQQKPGKAPKLLIYNSSFLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQPWQSPTTFGQGTKVEIKR

>DOM4-105 (SEQ ID NO:78)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNIGQNLWWYQQKPGKAPKLLIYGSSKLQSGVPP
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPAWQGPKTFGQGTKVEIKR

>DOM4-106 (SEQ ID NO:79)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWISHRLMWYQQKPGKAPKLLIYRASELQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQNARMPHTFGQGTKVEIKR

>DOM4-107 (SEQ ID NO:80)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIDTGLDWYQQKPGKAPKLLIYRVSTLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQLRRPPFTFGQGTKVEIKR

>DOM4-108 (SEQ ID NO:81)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNIGSALQWYQQKPGKAPKLLIYQISKLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQNESWPFTFGQGTKVEIKR

>DOM4-109 (SEQ ID NO:82)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRANQRIESSLNWYQQKPGKAPKLLIYLSSILQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQQWTYPFTFGQGTKVEIKR

>DOM4-110 (SEQ ID NO:83)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNIGKSLDWYQQKPGKAPKLLIYLTSMLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQLQRPPFTFGQGTKVEIKR

>DOM4-111 (SEQ ID NO:84)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIGKWLYWYQQKPGKAPKLLIYESSLLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYDIYPFTFGQGTKVEIKR

>DOM4-112 (SEQ ID NO:85)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQHIGEELLWYQQKPGKDPKLLIYSGSTLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYLVWPNTFGQGTKVEIKR

>DOM4-113 (SEQ ID NO:86)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNIKTSLLWYQQKPGKAPKLLIYWASRLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTLDWPFTFGQGTKVEIKR

>DOM4-114 (SEQ ID NO:87)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQPIWYKLNWYQQKPGKAPKLLIYAASMLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQQLIHPYTFGQGTKVEIKR

FIG. 9F

>DOM4-115 (SEQ ID NO:88)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIDNNLWWYQQKPGKAPKLLIYSASLLQSGVPS

RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQAWTSPKTFGQGTKVEIKR

>DOM4-116 (SEQ ID NO:89)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISEYLYWYQQKPGKAPKLLIYHASVLQRGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDSATYYCQQYAFSPRTFGQGTKVEIKR

>DOM4-117 (SEQ ID NO:90)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIHISLQWYQQKPGKAPKLLIYQGSILQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQQYHFPFTFGQGTKVEIKR

>DOM4-118 (SEQ ID NO:91)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQPILRALAWYQQKPGKAPKLLIYLSSHLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQRWVQPYTFGQGTTVEIKR

>DOM4-119 (SEQ ID NO:92)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVAITCRASQRIMKALNWYQQKPGKAPKLLIYQASLLQSGVPS
RFSGGGSGTDFTLTISSLQPEDLATYYCQQTDVWPFTFGQGTKVEIKR

>DOM4-120 (SEQ ID NO:93)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQVIDRTLYWYQQKPGKAPKLLIYNVSFLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYESKPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-121 (SEQ ID NO:94)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQPINTFLYWYQQKPGKAPRLLIYKSSILQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNLYPFTFGQGTKVEIKR

>DOM4-122 (SEQ ID NO:95)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNIDRELRWYQQKPGKAPMLLIYHASRLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYANWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-122-1 (SEQ ID NO:96)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIGRELRWYQQKPGKAPMFLIYHASRLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHSWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-122-2 (SEQ ID NO:97)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIGRELRWYQQKPGKAPMFLIYHASRLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYFHWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-122-3 (SEQ ID NO:98)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIGRELRWYQQKPGKAPMFLIYHASRLQRGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHSWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-122-4 (SEQ ID NO:99)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNIGRELRWYQQKPGKAPMFLIYHASRLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNSWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-122-5 (SEQ ID NO:100)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQHIGVELRWYQQKPGEAPMFLIYHASRLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYGWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-122-6 (SEQ ID NO:101)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGRELRWYQQKPGKAPMFLIYHASRLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHGWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-122-7 (SEQ ID NO:102)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSITKELRWYQQKPGKAPMLLIYHASRLQRGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHSWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-122-8 (SEQ ID NO:103)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVAITCRASQGIGRELRWYQQKPGKAPMLLIHHASRLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNRWPLTFGQGTKVEIKR

FIG. 9G

>DOM4-122-9 (SEQ ID NO:104)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNIGRELRWYQQKPGEAPMLLIYHASRLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYFYWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-122-10 (SEQ ID NO:105)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNITRELRWYQQKPGKAPMLLIYHASRLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHGWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-122-11 (SEQ ID NO:106)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQAIGRELRWYQQKPGKAPMLLIHHASRLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNGWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-122-12 (SEQ ID NO:107)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIGRELRWYQQKPGKAPMFLIYHASRLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYGFWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-122-13 (SEQ ID NO:108)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDITKELRWYQQKPGKAPMLLIHHASRLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHSWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-122-14 (SEQ ID NO:109)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIGRELRWYQQKPGKAPMFLIYHASRLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYLWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-122-15 (SEQ ID NO:110)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQRIGVELRWYQQKPGKAPMPLIYHASRLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYFGWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-122-16 (SEQ ID NO:111)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIDRELRWYQQKPGKAPMLLIYHASRLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHGWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-122-17 (SEQ ID NO:112)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIFKELRWYQQKPEEAPMLLIHHASRLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHGWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-122-18 (SEQ ID NO:113)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQEIGRELRWYQQKPGEAPMPLIYHASRLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYFTWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-122-19 (SEQ ID NO:114)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQPIGIELRWYQQKPGKAPMPLIYHASRLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHGWPLTFGQGTKVEIKQ

>DOM4-122-20 (SEQ ID NO:115)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIGRELRWYQQKPGKAPMLLIYHASRLRSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNGWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-122-21 (SEQ ID NO:116)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIGRELRWYQQKPGKAPMFLIYHASRLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYDWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-122-22 (SEQ ID NO:117)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQPIGRELRWYQQKPGKAPMFLIYHASRLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSGWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-122-25 (SEQ ID NO:118)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGRELRWYQQKPGKAPMLLIYHASRLQRGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHGWPLTFGQGTKVEIKR

FIG. 9H

>DOM4-122-26 (SEQ ID NO:119)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGRELRWYQQKPGKAPKLLIYHASRLQRGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHGWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-122-27 (SEQ ID NO:120)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGRELRWYQQKPGEAPMFLIYHASRLQRGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHGWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-122-28 (SEQ ID NO:121)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGRELRWYQQKPGKAPMFLIHHASRLQRGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHGWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-122-29 (SEQ ID NO:122)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGRELRWYQQKPGEAPMFLIHHASRLQRGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHGWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-122-30 (SEQ ID NO:123)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGRELRWYQQKPGKAPKFLIYHASRLIKGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHGWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-122-31 (SEQ ID NO:124)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGRELRWYQQKPGKAPKFLIYHASRLQRGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHGFPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-122-32 (SEQ ID NO:125)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGRELRWYQQKPGKAPKFLIYHASRLYKGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHGWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-122-33 (SEQ ID NO:126)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGRELRWYQQKPGKAPKFLIYHASRLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHGWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-122-34 (SEQ ID NO:127)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGRELRWYQQKPGKAPKLLIYHASRLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHGWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-122-35 (SEQ ID NO:128)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASAWIGRELRWYQQKPGKAPKFLIYHASRLIKGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHGWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-122-36 (SEQ ID NO:129)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASGWIGRELRWYQQKPGKAPKFLIYHASRLYKGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHGWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-122-37 (SEQ ID NO:130)
DIQMIQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGRELRWYQQKPGKAPKLLIHHASRLQRGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFTTYYCQQYHGWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-122-38 (SEQ ID NO:131)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGRELRWYQQKPGKAPKPLIYHASRLQRGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHGWPLTFGQGTKVEIER

>DOM4-122-39 (SEQ ID NO:132)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGRELRWYQQKPGKDPKPLIYHASRLQRGVPS
RFSGSGSGTGFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHGWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-122-40 (SEQ ID NO:133)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGRELRWYQQKPGKDPKVLIFHASRLQRGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHGWPLTFGQGTKVEIKR

FIG. 91

>DOM4-122-41 (SEQ ID NO:134)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGRELRWYQQKPGKAPKQLIYHASRLQRGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFTTYYCQQYHGWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-122-42 (SEQ ID NO:135)
GIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGRELRWYQQKPGKASKPLIYHASRLQRGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHGWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-122-43 (SEQ ID NO:136)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGRELRWYQQKPGKDPKLLIHHASRLQRGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHGWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-122-44 (SEQ ID NO:137)
DIQMTQFPSSLSASVGDRVSITCRASQWIGRELRWYQQKPGKDPKPLIYHASRLQRGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDLATYYCQQYHGWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-122-45 (SEQ ID NO:138)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGRELRWYQQKPGKAPKPLIYHASRLQRGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHGWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-122-46 (SEQ ID NO:139)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVIITCRASQWIGRELRWYQQKPGKAPKLLIFHASRLQRGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHGWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-122-47 (SEQ ID NO:140)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGRELRWYQQKPGKSPKPLIYHASRLQRGVPS
RFSGSGSGTDFTLIISSLQPEDFATYYCQQYHGWPLTLGQGTKVEIKR

>DOM4-122-48 (SEQ ID NO:141)
DIQMTQSPPSLSASVGDRVTITCRASQWIGRELRWCQQKPGKAPKLLIFHASRLQRGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHGWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-122-49 (SEQ ID NO:142)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGRELRWYQQKPGKAPKLLIHHASRLQRGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHGWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-122-50 (SEQ ID NO:143)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGRELRWYQQKPGKAPKLLIHHASRLQRGVPS
RFSGSGSGADFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHGWPLTFGQWTKVEIKR

>DOM4-122-51 (SEQ ID NO:144)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGRELRWYQQKPGKAPKLLFHHASRLQRGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHGWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-122-52 (SEQ ID NO:145)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGRELRWYQQKPGKAPKLLIFHASRLQRGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHGWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-122-54 (SEQ ID NO:146)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGRELRWYQQKPGKAPMPLIYHASRLQRGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHGWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-122-55 (SEQ ID NO:147)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGRELRWYQQKPGKAPKLLIFHASRLQRGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAAYYCQQYHGWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-122-56 (SEQ ID NO:148)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRTSQWIGRELRWYQQKPGKAPKLLIHHASRLQRGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHGWPLTFGQGTKVEIKR

FIG. 9J

>DOM4-122-57 (SEQ ID NO:149)
DIQMTQSPSSLSASVGDHVTITCRASQWIGRELRWDQQKPGKAPKLLIYHASRLQRGVPS

RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHGWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-122-58 (SEQ ID NO:150)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGRELRWYQQKPGKAPTPLIYHASRLQRGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHGWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-122-59 (SEQ ID NO:151)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGRELRWYQQKPGKAPKQLIYHASRLQRGVPS
RFSGSGSGSDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHGWPLTFGQGTKAEIKR

>DOM4-122-60 (SEQ ID NO:152)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVAITCRASQWIGRELRWYQQKPGKAPKLLIFHASRLQRGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHGWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-122-61 (SEQ ID NO:153)
GIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGRELRWYQQKPGKDPKPLIYHASRLQRGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHGWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-122-62 (SEQ ID NO:154)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGRELRWYQQKPGKAPKVLIFHASRLQRGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHGWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-122-63 (SEQ ID NO:155)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGRELRWYQQKPGKDPKPLIYHASRLQRGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHGWPLTSGQGTKVEIKR

>DOM4-122-64 (SEQ ID NO:156)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGRELRWYQQEPGEAPKPLIYHASRLQRGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPDDSATYYCQQYHGWPLTFGQGTRVEIKR

>DOM4-122-65 (SEQ ID NO:157)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGRELRWYQQEPGKAPKLLIHHASRLQRGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHGWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-122-66 (SEQ ID NO:158)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGRELRWYQQKPGKAPKLLIFHASRLQRGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDYATYYCQQYHGWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-122-67 (SEQ ID NO:159)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGRELRWYQQKPGKAPNPLIYHASRLQRGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHGWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-122-68 (SEQ ID NO:160)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGRELRWYQQKPGKAPKQLIYHASRLQRGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHGWPLTSGQGTKVEIKR

>DOM4-122-69 (SEQ ID NO:161)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIDRELRWYQQKPGKAPKQLIYHASRLQRGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHGWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-122-70 (SEQ ID NO:162)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGRELRWYQQKPGKAPKPLIYHASRLQRGVPS
RFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHGWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-122-71 (SEQ ID NO:163)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWVGRELRWYQQIPGKAPKQLIYHASRLQRGVPS
RFSGSGSGTDFTLTIGSLQPEDFATYYCQQYHGWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-122-72 (SEQ ID NO:164)
DIQMTQSPSSLSASVGDHVTITCRASQWIGRELRWDQQKPGKAPKFLIYHASRLQRGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHGWPLTFGQGTKVEIKR

FIG. 9K

>DOM4-122-73 (SEQ ID NO:165)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGRELRWYQQKPGKAPKGLIYHASRLQRGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHGWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-123 (SEQ ID NO:166)
DIHMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQHIGRSLQWYQQKPGKAPKLLIYYTSILQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQQGEFPFTFGQGTKVEIKR

>DOM4-124 (SEQ ID NO:167)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQHIKNFLYWYQQKPGKAPKLLIYHASTLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYMDEPRTFGQGTKVEIKR

>DOM4-125 (SEQ ID NO:168)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQVISVALNWYQQKPGKAPKLLIYQGSILQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSWQWPFTFGQGTKVEIKR

>DOM4-126 (SEQ ID NO:169)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQAIGNMLYWYQQKPGKAPKLLIYNASYLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDYATYYCQQREMIPHTFGQGTKVGIKR

>DOM4-127 (SEQ ID NO:170)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIGEELLWYQQKPGKAPKLLIYSASSLRSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYVTSPNTFGQGTKVEIKR

>DOM4-128 (SEQ ID NO:171)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIQTFLYWYQQKPGKAPKLLIYSSSILQRGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYGNYPFTFGQGTKVEIKR

>DOM4-129 (SEQ ID NO:172)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNIDRELRWYQQKPGKAPMLLIYHASRLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHDFPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-129-1 (SEQ ID NO:173)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNIDRELRWYQQKPGKAPMFLIYHASRLQRGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHDFPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-129-2 (SEQ ID NO:174)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNIDRELRWYQQKPGKAPMFLIYHASRLQHGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHDFPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-129-3 (SEQ ID NO:175)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNIDRELRWYQQKPGKAPVFLIYHASRLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHDFPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-129-4 (SEQ ID NO:176)
DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNIDRELRWYQQKPGKAPMFLIYHASRLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTIRSLQPEDFATYYCQQYHDFPLTSGQGTKVEIKR

>DOM4-129-5 (SEQ ID NO:177)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNIDRELRWYQQKPGKAPMFLIYHASRLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDYATYYCQQYHDFPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-129-6 (SEQ ID NO:178)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNIDRELRWYQQKPGKAPMFLIYHASRLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHDFPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-129-7 (SEQ ID NO:179)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNIDRELRWYQQKPGKAPMPLIYHASRLQRGVPS
RFSGRGSGTDFSLTISSLQPEDFATYYCQQYHDFPLTFGQGTKVEIKR

FIG. 9L

>DOM4-129-8 (SEQ ID NO:180)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNIGRELRWYQQKPGKAPMFLIYHASRLQRGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHDFPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-129-9 (SEQ ID NO:181)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNIDRELRWYQQKPGKAPRFLIYHASRLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHDFPLTIGQGTKVEIKR

>DOM4-129-10 (SEQ ID NO:182)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNIGRELRWYQQKPGKAPMFLIYHASRLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHDFPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-129-11 (SEQ ID NO:183)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNIDRELRWYQQKPGKDPMFLIYHASRLQRGVPS
RFSGSGSGTYFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHDFPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-129-12 (SEQ ID NO:184)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNIDRELRWYQQKPGKAPMFLIYHASRLLSGVPS
RFSGSGFGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHDFPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-129-13 (SEQ ID NO:185)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIGRELRWYQQKPGKAPMFLIYHASRLQRGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHDFPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-129-14 (SEQ ID NO:186)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNIDRELRWYQQKPGKAPMPLIYHASRLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHDFPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-129-15 (SEQ ID NO:187)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNIDRELRWYQQKPGEAPMFLIYHASRLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHDFPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-129-16 (SEQ ID NO:188)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNIDRELRWYQQKPGKAPMFLIYHASRLQRGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHDFPLTFGQGTKVENKR

>DOM4-129-17 (SEQ ID NO:189)
EIKMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASKNIDRELRWYQQKPGKAPMFLIYHASRLLKGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHDFPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-129-18 (SEQ ID NO:190)
PIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSSIDRELRWYQQKPGKAPMFLIYHASRLMKGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHDFPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-129-19 (SEQ ID NO:191)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASNNIDRELRWYQQKPGKAPMFLIYHASRLMKGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHDFPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-129-20 (SEQ ID NO:192)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNIDRELRWYQQKPGKAPMFLIYHASRLLRGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHDFPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-129-21 (SEQ ID NO:193)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNIDRELRWYQQKPGKAPMFLIYHASRLRRGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHDFPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-129-22 (SEQ ID NO:194)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNIDRELRWYQQKPGKAPMFLIYHASRLQRGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHDFPLTIGQGTKVEIKR

>DOM4-129-23 (SEQ ID NO:195)

FIG. 9M

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNIDRELRWYQQKPGKDPMFLIYHASRLQRGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHDFPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-129-24 (SEQ ID NO:196)
NIDMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNIDRELRWYQQKPGKAPMFLIYHASRLYRGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHDFPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-129-25 (SEQ ID NO:197)
HISMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSNIDRELRWYQQKPGKAPMFLIYHASRLIKGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHDFPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-129-26 (SEQ ID NO:198)
EIRMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASNNIDRELRWYQQKPGKAPMFLIYHASRLYKGVPS
RFSGGGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHDFPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-129-27 (SEQ ID NO:199)
RIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASNNIDRELRWYQQKPGKAPMFLIYHASRLIKGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHDFPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-129-28 (SEQ ID NO:200)
PIRMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASANIDRELRWYQQKPGKAPMFLIYHASRLIKGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHDFPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-129-29 (SEQ ID NO:201)
TISMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSNIDRELRWYQQKPGKAPMFLIYHASRLYRGAPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHDFPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-129-31 (SEQ ID NO:202)
RILMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASLNIDRELRWFQQKPGKAPMFLIYHASRLHKGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHDFPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-129-32 (SEQ ID NO:203)
GIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASINIDRELRWYQQKPGKAPMFLIYHASRLHKGAPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHDFPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-129-33 (SEQ ID NO:204)
SIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNIDRELRWYQQKPGKAPMFLIYHASRLHKGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHDFPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-129-34 (SEQ ID NO:205)
DILMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASTNIDRELRWYQQKPGKAPMFLIYHASRLYKGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHDFPLTLGQGTKVEIKR

>DOM4-129-35 (SEQ ID NO:206)
QINMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSNIDRELRWYQQKPGKAPMFLIYHASRLIKGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHDFPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-129-37 (SEQ ID NO:207)
TIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASENIDRELRWYQQKPGKAPMFLIYHASRLIKGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHDFPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-129-38 (SEQ ID NO:208)
QILMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSNIDRELRWYQQKPGKAPMFLIYHASRLMKGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHDFPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-129-39 (SEQ ID NO:209)
QIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASGNIDRELRWYQQKPGKAPMFLIYHASRLYKGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHDFPLTFGQGTKVEIKR

FIG. 9N

>DOM4-129-40 (SEQ ID NO:210)
DILMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSNIDRELRWYQQKPGKAPMFLIYHASRLMKGVPS

RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHDFPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-129-41 (SEQ ID NO:211)
GIEMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASNNIDRELRWYQQKPGKAPMFLIYHASRLHRGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHDFPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-129-42 (SEQ ID NO:212)
GIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASNNIDRELRWYQQKPGKAPMFLIYHASRLYKGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHDFPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-129-43 (SEQ ID NO:213)
PIKMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRNIDRELRWYQQKPGKAPMFLIYHASRLMHGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHDFPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-129-44 (SEQ ID NO:214)
NIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNIDRELRWYQQKPGKAPMFLIYHASRLYKGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHDFPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130 (SEQ ID NO:215)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLNWYQQKPGKAPKLLIYGTSNLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFLYPYTFGQGTKVEIRR

>DOM4-130-1 (SEQ ID NO:216)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLNWYQQKPGKAPKLLIYGTSNLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIRR

>DOM4-130-2 (SEQ ID NO:217)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLIYGTSNLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFFFPYTFGQGTKVEIRR

>DOM4-130-3 (SEQ ID NO:218)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLIYGTSNLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIRR

>DOM4-130-4 (SEQ ID NO:219)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLIYGTSNLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFFHPYTFGQGTKVEIRR

>DOM4-130-5 (SEQ ID NO:220)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIFLNLEWYQQKPGKAPKLLIYGTSNLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIRR

>DOM4-130-6 (SEQ ID NO:221)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLIYGTSNLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFLFPYTFGQGTKVEIRR

>DOM4-130-7 (SEQ ID NO:222)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGEAPKLLIYGTSNLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFLYPYTFGQGTKVEIRR

>DOM4-130-8 (SEQ ID NO:223)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLIYGTSNLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTIGSLQPEDFATYYCQPSFLYPYTFGQGTKVEIRR

>DOM4-130-9 (SEQ ID NO:224)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPRLLIYGTSNLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFLYPYTFGQGTKVEIRR

>DOM4-130-10 (SEQ ID NO:225)
DIQMTQSPPSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLNWYQQKPGKAPKLLIYGTSNLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYLPYTFGQGTKVEIRR

FIG. 9O

>DOM4-130-11 (SEQ ID NO:226)
DIQVTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLNWYQQKPGKAPKLLIYGTSNLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIRR

>DOM4-130-12 (SEQ ID NO:227)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLNWYQQKPGKAPKLLIYGTSDLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFWMPYTFGQGTKVEIRR

>DOM4-130-13 (SEQ ID NO:228)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLNWYQQKPGKAPKLLIYGTSNLQSGVPS
RFGGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYHPYTFGQGTKVEIRR

>DOM4-130-14 (SEQ ID NO:229)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLIYGTSNLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYYPYTFGQGTKVEIRR

>DOM4-130-15 (SEQ ID NO:230)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIWLNLDWYQQKPGEAPKLLIYGTSNLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIRR

>DOM4-130-16 (SEQ ID NO:231)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGEAPKLLIYGTSNLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDLATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIRR

>DOM4-130-17 (SEQ ID NO:232)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLNWYQQKPGKAPKLLIYGTSNLQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFLYPYTFGQGTKVEIRR

>DOM4-130-18 (SEQ ID NO:233)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCLASQDIYLNLNWYQQKPGKAPKLLIYGTSNLQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFLYPYTFGQGTKVEIRR

>DOM4-130-19 (SEQ ID NO:234)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLNWYQQKPGKAPKLLIYGTSDLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFLYPYTFGQGTKVEIRR

>DOM4-130-20 (SEQ ID NO:235)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIWLNLDWYQQKPGKAPKLLIYGTSDLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFMFPYTFGQGTKVEIRR

>DOM4-130-21 (SEQ ID NO:236)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLNWYQQKPGKAPKLLIYGTSNLQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFLYPYTFGQGTKVENRR

>DOM4-130-22 (SEQ ID NO:237)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVIITCRASQDIYLNLNWYQQKPGKAPKLLIYGTSNLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFVFPYTFGQGTKVEIRR

>DOM4-130-23 (SEQ ID NO:238)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGEAPKLLIYGTSNLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFLFPYTFGQGTKVEIRR

>DOM4-130-24 (SEQ ID NO:239)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLNWYQQKPGKAPKLLIYGTSNLQSGVPS
RFSGSGYGTNFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFLYPYTFGQGTKVEIRR

>DOM4-130-25 (SEQ ID NO:240)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLNWYQQKPEKAPKLLIYGTSNLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFLYPYTFGQGTKVEIRR

FIG. 9P

>DOM4-130-26 (SEQ ID NO:241)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLNWYQQKPGTAPKLLIYGTSNLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFLYPYTFGQGTKVEIRR

>DOM4-130-27 (SEQ ID NO:242)
DIQMTQSPSSLFASVGDRVTITCRASQDIYLNLNWYQQKPGKAPKLLIHGTSNLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFLYPYTFGQGTKVEIRR

>DOM4-130-28 (SEQ ID NO:243)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLNWYQQKPGKAPKLLIYGTSNLQSGVPS
RFSGSGSGADFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFLYPYTFGQGTKVEIRR

>DOM4-130-31 (SEQ ID NO:244)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLIYGSSYLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIRR

>DOM4-130-32 (SEQ ID NO:245)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLIRGVSELQSGVPS
RFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIRR

>DOM4-130-33 (SEQ ID NO:246)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLISLASELQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIRR

>DOM4-130-34 (SEQ ID NO:247)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLIGLTSDLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIRR

>DOM4-130-35 (SEQ ID NO:248)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLIYGTSNLQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKLEIRR

>DOM4-130-36 (SEQ ID NO:249)
DIQMTQAPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQTPGNAPKLLIYGTSNLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIRR

>DOM4-130-37 (SEQ ID NO:250)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQVIYLNLDWYQQKPGKAPRLLIYGTSNLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIRR

>DOM4-130-38 (SEQ ID NO:251)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLIRTSSDLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIRR

>DOM4-130-39(SEQ ID NO:252)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLITVGSELQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIRR

>DOM4-130-40(SEQ ID NO:253)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLIALVSELQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIRR

>DOM4-130-41(SEQ ID NO:254)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLIHHCSELQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIRR

>DOM4-130-42(SEQ ID NO:255)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKASKLLISSSSDLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIRR

>DOM4-130-43(SEQ ID NO:256)

FIG. 9Q

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLISLVSDLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIRR

>DOM4-130-44(SEQ ID NO:257)
DIQMTQSPPSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLISLSSDLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYAFGQGTKVEIRR

>DOM4-130-45(SEQ ID NO:258)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLILYSSELQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIRR

>DOM4-130-46(SEQ ID NO:259)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINFGSELQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIRR

>DOM4-130-47 (SEQ ID NO:260)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLISWSSFLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIRR

>DOM4-130-48 (SEQ ID NO:261)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGEAPKLLIYGTSDLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIRR

>DOM4-130-49 (SEQ ID NO:262)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLIYGTSDLQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIRR

>DOM4-130-50 (SEQ ID NO:263)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGEAPKLLINFGSELQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIRR

>DOM4-130-51 (SEQ ID NO:264)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINFGSELQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIRR

>DOM4-130-52 (SEQ ID NO:265)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLIYFGSELQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIRR

>DOM4-130-53 (SEQ ID NO:266)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINFGSELQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-54 (SEQ ID NO:267)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINFGSELQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-55 (SEQ ID NO:268)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQLIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINFGSELQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-56 (SEQ ID NO:269)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQRIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINFGSELQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-57 (SEQ ID NO:270)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQAIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINFGSELQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

FIG. 9R

>DOM4-130-58 (SEQ ID NO:271)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQQIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINFGSELQSGVPS

RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-59 (SEQ ID NO:272)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQTIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINFGSELQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-60 (SEQ ID NO:273)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIYLNLDWYQQKPGKAPTLLINFGSELQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-61 (SEQ ID NO:274)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINFGSELQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPAFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-62 (SEQ ID NO:275)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINFGSELQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPGFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-63 (SEQ ID NO:276)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINFGSELQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSYYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-64 (SEQ ID NO:277)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINFGSELQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSGYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-65 (SEQ ID NO:278)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINFGSELQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFAFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-66 (SEQ ID NO:279)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINFGSELQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFLFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-67 (SEQ ID NO:280)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINFGSELQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYHPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-68 (SEQ ID NO:281)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINFGSELQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYWPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-69 (SEQ ID NO:282)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINFGSELQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPPTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-70 (SEQ ID NO:283)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINFGSELQSGVPS
RFSGSGWGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-71 (SEQ ID NO:284)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIFLNLDWYQQKPGKAPKLLINFGSELQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-72 (SEQ ID NO:285)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLMWYQQKPGKAPKLLINFGSELQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-73 (SEQ ID NO:286)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLLWYQQKPGKAPRLLINFGSELQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

FIG. 9S

>DOM4-130-74 (SEQ ID NO:287)
DIQMTQSPSSLSASAGDRVTITCRASQDIYLNLMWYQQKPGKAPKLLINFGSELQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-75 (SEQ ID NO:288)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLAWYQQKPGKAPKLLINFGSELQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-76 (SEQ ID NO:289)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLLWYQQKPGKAPKLLINFGSELQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-77 (SEQ ID NO:290)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLTWYQQKPGKAPKLLINFGSELQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPDDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-78 (SEQ ID NO:291)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLPWYQQKPGKAPKLLINFGSELQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-79 (SEQ ID NO:292)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLKWYQQKPGKAPKLLINFGSELQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-80 (SEQ ID NO:293)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLTWYQQKPGKAPKLLINFGSELQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-81 (SEQ ID NO:294)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLEWYQQKPGKAPKLLINFGSELQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-82 (SEQ ID NO:295)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINFGSELTSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-83 (SEQ ID NO:296)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINFGSELNSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-84 (SEQ ID NO:297)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINFGSELYSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-85 (SEQ ID NO:298)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINFGSELFSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-86 (SEQ ID NO:299)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINFGSELLSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-87 (SEQ ID NO:300)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINFGSELRSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-88 (SEQ ID NO:301)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINFGSELPSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

FIG. 9T

>DOM4-130-89 (SEQ ID NO:302)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKPLINFGSELQPGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-90 (SEQ ID NO:303)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINFGSELQPGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-91 (SEQ ID NO:304)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINFGSELQHGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-92 (SEQ ID NO:305)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINFGSELQLGVPS
RFSGGGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-93 (SEQ ID NO:306)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINFGSELQKGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-94 (SEQ ID NO:307)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINFGSELQFGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-95 (SEQ ID NO:308)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINFGSELQQGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-96 (SEQ ID NO:309)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINFGSELQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCTPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-97 (SEQ ID NO:310)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINFGSELQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCKPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-98 (SEQ ID NO:311)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINFGSELQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFAMYYCAPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-99 (SEQ ID NO:312)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINFGSELQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCSPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-100 (SEQ ID NO:313)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINFGSELQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-101 (SEQ ID NO:314)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINFGSELQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQASFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-102 (SEQ ID NO:315)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINFGSELQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISGLQPEDFATYYCQASFYFPYTFGQGTKVEIKR

FIG. 9U

>DOM4-130-103 (SEQ ID NO:316)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINFGSELQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQGSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-104 (SEQ ID NO:317)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLISFGSELQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-105 (SEQ ID NO:318)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLITFGSELQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-106 (SEQ ID NO:319)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLIMFGSELQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-107 (SEQ ID NO:320)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLIVFGSELQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-108 (SEQ ID NO:321)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLIKFGSELQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-109 (SEQ ID NO:322)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLISFGSELQSGVPS
RFRGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-110 (SEQ ID NO:323)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINYGSELQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-111 (SEQ ID NO:324)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINSGSELQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-112 (SEQ ID NO:325)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINLGSELQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-113 (SEQ ID NO:326)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINGGSELQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-114 (SEQ ID NO:327)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYPNLDWYQQKPGKAPKLLINSGSELQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-115 (SEQ ID NO:328)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINLGSELQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-116 (SEQ ID NO:329)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINFSSELQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-117 (SEQ ID NO:330)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINFASELQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-118 (SEQ ID NO:331)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINFVSELQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

FIG. 9V

>DOM4-130-119 (SEQ ID NO:332)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINFGSSLQSGVPS

RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-120 (SEQ ID NO:333)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINFGSALQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-121 (SEQ ID NO:334)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINFGSTLQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-122 (SEQ ID NO:335)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINFGSDLQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-123 (SEQ ID NO:336)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLISFGSELRSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-124 (SEQ ID NO:337)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLISFGSELQPGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-125 (SEQ ID NO:338)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLISFGSELRPGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-126 (SEQ ID NO:339)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINFGSELRPGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-127 (SEQ ID NO:340)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLISFGSELQKGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-128 (SEQ ID NO:341)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLISFGSELRKGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-129 (SEQ ID NO:342)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINFGSELRKGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-130 (SEQ ID NO:343)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQTIYLNLDWYQQKPGKAPKLLISFGSELQKGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-131 (SEQ ID NO:344)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQTIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINFGSELQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPAFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-132 (SEQ ID NO:345)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLISFGSELQKGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQAFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-133 (SEQ ID NO:346)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQTIYLNLDWYQQKPGKAPKLLISFGSELQKGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQAFYFPYTFGQGTKVEIKR

FIG. 9W

>DOM4-131 (SEQ ID NO:347)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQQIYNALRWYQQKPGKARKLLIYHKSQLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTYSFPHTFGQGTKVEIKR

CDRs are underlined: CDR1, CDR2 and CDR3.

>DOM4-122-23 (SEQ ID NO:350)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTAGGGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGTTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGAGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGGGTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-122-24 (SEQ ID NO:351)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTAGGGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGTTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGAGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGGGTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-30 (SEQ ID NO:352)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTACGTCCGATTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAGACGG

>DOM4-130-46 (SEQ ID NO:353)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAGACGG

>DOM4-130-51 (SEQ ID NO:354)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAGACGG

>DOM4-130-53 (SEQ ID NO:355)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-54 (SEQ ID NO:356)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

FIG. 10A

>DOM4-1 (SEQ ID NO:357)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTTATTATTTTTTACATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATCGGGCATCCTCTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGTGTGGCGTCCTCCTCTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-2 (SEQ ID NO:358)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTTATCAGAGTTTAGATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTATGCATCCGTGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGCTGTCTCGTCCGCCTTTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-3 (SEQ ID NO:359)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTACATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGTGCAAGTCAGAGCATTGAGGAGATGTTATATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATAATGCATCCAGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCATTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCGACAGGTGGTGGGTACGCCTCATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-4 (SEQ ID NO:360)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTGATGATTATTTAAATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTGGGCATCCAGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGAGGTGGTTGACGCCTTCGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-5 (SEQ ID NO:361)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTGAGGAGATGTTATATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATAATGCATCCAGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCGACAGGTGGTGGGTACGCCTCATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-6 (SEQ ID NO:362)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTGATGATTATTTAAATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTGGGCATCCAGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGTAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGAAGTGGATGGGTCCTCATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-7 (SEQ ID NO:363)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAACATTGATTGGGGGTTAGATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATATGGCATCCCGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTTGAGTATGTGGCCTTTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

FIG. 10B

>DOM4-8 (SEQ ID NO:364)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTCTGGATTATTTAAGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTGGGCATCCAAGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGAAGTGGATGGGTCCTCATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-9 (SEQ ID NO:365)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTTCTGAGTATTTATATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATCATGCATCCACTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCGACAGTATCTGCGGCCTCCTTTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-10 (SEQ ID NO:366)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCCGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGGGTGAGTTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATCAGAGTTCCCTGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGTGTATATTTTTCCTTTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-11 (SEQ ID NO:367)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGCCTATTGAGCGTTGGTTATATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTGCGTCCGAGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGAGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGCGTATCCTTTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-12 (SEQ ID NO:368)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAATATTGAGTGGTATTTAAATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTTCGTCCTTGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTTAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGATTGGTCTTCTCCTTTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-13 (SEQ ID NO:369)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTTTCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGTTATTGGGATTACGTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATCAGGGATCCTTGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAACAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTCGTGGCAGACGCCTTTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-14 (SEQ ID NO:370)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGAGATTCGTGCTGCGTTACAGTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATCAGGTTTCCATTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTCTGATAGGTATCCTTTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

FIG. 10C

>DOM4-15 (SEQ ID NO:371)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTATATTGCGGAGTTTTTATATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATAAGGCTTCCATTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACAGTATAATGCTTATCCTTTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-16 (SEQ ID NO:372)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTC
TCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTTTCTGAGTATCGGATGGCTTGGGTCCGCCAGGCT
CCAGGGAAGGGTCTGGAGTGGGTCTCATCTATTGAGGGTGATGGTCATATTACATACTAC
GCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT
CTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGATACCGCGGTATATTACTGTGCGAAATCGGAT
ATTTCGTATGATCAGTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM4-17 (SEQ ID NO:373)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTC
TCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTTGAGATGTATAAGATGGCGTGGGTCCGCCAGGCT
CCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAACTATTTCGAGTCGTGGTGGTACGACTTACTAC
GCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT
CTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAATTTCGT
GGTAGTGGGGAGTCGTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM4-18 (SEQ ID NO:374)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTC
TCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTTGGGCGTTATACGATGAATTGGGTCCGCCAGGCT
CCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCATCTATTGGTGCGCAGGGTCAGGATACATACTAC
GCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT
CTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGATACCGCGGTATATTACTGTGCGAAATATAAT
AGTAAGCATGCGTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM4-19 (SEQ ID NO:375)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTC
TCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTTCTGTCGTATCAGATGGCTTGGGTCCGCCAGGCT
CCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAACGATTAGTGGGAATGGTAGTCGTACATACTAC
GCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT
CTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGATACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAAGTGGG
CCGAATGGGGGGATGTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM4-20 (SEQ ID NO:376)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAATCAGGTGTTAAATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATCAGGCATCCCTTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTTTTGGGGTTTTCCTTTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-21 (SEQ ID NO:377)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTGAGCATTGGTTATATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATCATGCATCCCAGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATTTGCCGCCTATGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

FIG. 10D

>DOM4-22 (SEQ ID NO:378)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAAGGTTTATTTACGGTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATAAGGCATCCCTTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGATTTTGATCATCCTTCGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-23 (SEQ ID NO:379)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTGAGTTTTTTTTATATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAACCCCTAAGCTCCTGATCTATCATGCATCCTGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATTTTAGTTATCCTTTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-25 (SEQ ID NO:380)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGAGGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTTATTATTTTTTACATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATCGGGCATCCTCTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGTGTGGCGTCCTCCTCTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-26 (SEQ ID NO:381)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTACTGTTGAGTTAAGGTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATCATGCATCCCGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATGCTACTTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-27 (SEQ ID NO:382)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTTATCTGAGTTTATTGTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAACCCCTAAGCTCCTGATCTATAATGCATCCCGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTCGTGGGAGTGGCCTTTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-28 (SEQ ID NO:383)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTGAGCATTGGTTATATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATCATGCATCCCAGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATTTGCCGCCTATGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-29 (SEQ ID NO:384)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTGCATCCATTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTGGGTTTGGTTGCCTATTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

FIG. 10E

>DOM4-31 (SEQ ID NO:385)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTCAGCAGTGGTTATATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATAAGGCATCCATTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATGAGCGGTATCCTTTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-32 (SEQ ID NO:386)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTACTCATGCGTTAAAGTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATAAGGCATCCTTTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTCTCAGCTTCTTCCTATGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-33 (SEQ ID NO:387)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTTATAATTATTTAACTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTGCATCCATGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGAGAGGTCTGGTCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-34 (SEQ ID NO:388)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTTTGCATCCCGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGAATATGCTGTTGCCTGTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-36 (SEQ ID NO:389)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGGCATTTTTTATATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATCATGCATCCGTGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATGGGGATTTGCCTTTTACGTTCGGTCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-37 (SEQ ID NO:390)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCACCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTGGGTGGTGGTTATATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATCATGCATCCAGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATAATTCTACGCCTTTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-38 (SEQ ID NO:391)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTGATAGGTTTTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATCATGCATCCGATTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTTTGATCAGTGGCCTTTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

FIG. 10F

>DOM4-39 (SEQ ID NO:392)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAAGAGTAGGTTAGCGTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATAAGGCATCCCTTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATAGTAGGAATCCTATTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-40 (SEQ ID NO:393)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGTCGGTCTTTACATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATCGGGCATCCCGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGAATCGGCTTAGGCCTCATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-41 (SEQ ID NO:394)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAAGCAGTTTTTATATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATCAGGCATCCTATTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATGAGGTTTATCCTTTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-42 (SEQ ID NO:395)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTTATCATTATTTATATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCCTTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCAGCTTTATCCTTTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-44 (SEQ ID NO:396)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTTTGCATCCTCTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGGTTGGGATGTGCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-45 (SEQ ID NO:397)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTGATAATTGGTTACGGTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATAGTGCATCCTTTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGGGCGTTCGGCGCCTCAGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-46 (SEQ ID NO:398)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTTGGTATTGGTTAAGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTATGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAGCAGATGTCGAGTACTCCTTTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

FIG. 10G

>DOM4-49 (SEQ ID NO:399)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTACGATGAGGTTAGGGTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATAATGCATCCCATTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATTTTGATTATCCTACGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-50 (SEQ ID NO:400)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTCATTGGCTGTTATCGTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGAATTTGGCTAGGCCTTTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-51 (SEQ ID NO:401)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTC
TCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTTAGCAGCTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGTT
CCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCATCTATTTCTTTTCATGGTACGCCTACAGGGTAC
GCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT
CTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGGGATG
TTTTATTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM4-52 (SEQ ID NO:402)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTC
TCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTTAATGGGTATGATATGTTTTGGGTCCGCCAGGCT
CCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCATCTATTTCGGATTCGGGTTCTGTGACACGGTAC
GCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT
CTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAATCTTGG
GATGAGTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM4-53 (SEQ ID NO:403)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTC
TCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTTGGTTCGTATAAGATGGGTTGGGTCCGCCAGGCT
CCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCATCGATTACTAAGGATGGTTCTAAGACAGCTTAC
GCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT
CTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAATTTCGG
CCGAAGTTTGAATACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM4-54 (SEQ ID NO:404)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTC
TCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTTAGCAGCTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCT
CCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTGGTAGTGGTGGTAGCACATACTAC
GCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT
CTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGGGCGT
TTTAGTTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM4-55 (SEQ ID NO:405)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTC
TCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTTAGGAATTATGATATGAATTGGGTCCGCCAGGCT
CCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTGGTAGTGGTGGTAGCACATACTAC
GCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT
CTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGGTTTG
CATACGTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

FIG. 10H

>DOM4-56 (SEQ ID NO:406)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTC
TCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTTGGGTTGTATTGGATGAGTTGGGTCCGCCAGGCT
CCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAACGATTGATCAGCTGGGTGTTTCTACATTTTAC
GCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT
CTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGGGTAT
GTTTATTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM4-57 (SEQ ID NO:407)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTC
TCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTTCCTCTGTATGCGATGACTTGGGTCCGCCAGGCT
CCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTGGTAGTGGTGGTAGCACATACTAC
GCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT
CTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGGGTCG
AGGTATTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM4-58 (SEQ ID NO:408)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTC
TCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTTTATAAGTATTTGATGTGGTGGGTCCGCCAGGCT
CCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTGGTAGTGGTGGTAGCACATACTAC
GCGGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT
CTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGAGGGT
TTGGGGTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM4-59 (SEQ ID NO:409)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTC
TCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTTCGTAAGTATAAGATGGGTTGGGTCCGCCAGGCT
CCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTGGTAGTGGTGGTAGCACATACTAC
GCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT
CTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAATATCAT
TTGCAGTGGGGTCATAATTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM4-60 (SEQ ID NO:410)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTC
TCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTTAGCAGCTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCT
CCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTGGTAGTGGTGGTAGCACATACTAC
GCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT
CTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAATATCAG
ACGCGGGTGGGTGATGGTTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM4-61 (SEQ ID NO:411)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTC
TCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTTAGCAGCTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCT
CCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTGGTAGTGGTGGTAGCACATACTAC
GCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT
CTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGCGATG
TCTATGGCGGGTTCGGCTTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM4-62 (SEQ ID NO:412)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTC
TCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTTAGCAGCTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCT
CCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTGGTAGTGGTGGTAGCACATACTAC
GCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT
CTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGACACAGCCT
AGGGCGCTGGCTGGTTATTTTGACTACTGGGGCCAGGGGACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

FIG. 10I

>DOM4-63 (SEQ ID NO:413)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTC
TCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTTAGCAGCTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCT
CCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTGGTAGTGGTGGTAGCACATACTAC
GCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT
CTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAACGCTT
TCGGGTTCTGATATGGCGTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM4-64 (SEQ ID NO:414)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTC
TCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTTAGCAGCTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCT
CCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTGGTAGTGGTGGTAGCACATACTAC
GCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT
CTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGGTATG
ACTGTTGGGCATTTTCAGTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM4-65 (SEQ ID NO:415)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTC
TCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTTAGCAGCTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCT
CCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTGGTAGTGGTGGTAGCACATACTAC
GCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT
CTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGCGTTT
GCGCATGTGATGGGGGGTTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM4-66 (SEQ ID NO:416)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTC
TCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTTAGCAGCTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCT
CCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTGGTAGTGGTGGTAGCACATACTAC
GCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT
CTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGCTATG
AGTCATAAGTTTCAGGGGTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM4-67 (SEQ ID NO:417)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTC
TCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTTGGTGGTTATGCTATGGCTTGGGTCCGCCAGGCT
CCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAAGGATTTCGCCGTCGGGTGGGGGTACATACTAC
GCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT
CTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAATGATT
CAGGGGCTTAGGTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM4-68 (SEQ ID NO:418)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTC
TCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTTGCGGCTTATTCGATGTCGTGGGTCCGCCAGGCT
CCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAAGTATTGCTCCTGATGGTACTCATACATACTAC
GCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT
CTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAATGGCTT
GAGCTTCCTATTTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM4-69 (SEQ ID NO:419)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTC
TCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTTCCTTATTATCATATGGCGTGGGTCCGCCAGGCT
CCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCATCGATTACGCCTTCGGGTGGTCAGACATACTAC
GCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT
CTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAATTCAT
CGTGCGGGGGCTGCTAGTAATTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCG
AGC

FIG. 10J

>DOM4-70 (SEQ ID NO:420)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTC
TCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTTGGTGCGTATGAGATGAATTGGGTCCGCCAGGCT
CCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAACGATTGATAGTAAGGGTTTTAAGACATACTAC
GCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT
CTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAATCTTCG
GTGACGTCTCTTTTGGCGTATAGTAGGCATTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTC
ACCGTCTCGAGC

>DOM4-71 (SEQ ID NO:421)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTC
TCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTTTCGAATTATGATATGGCTTGGGTCCGCCAGGCT
CCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAAGTATTTCGGATATGGGTAGGGCTACATACTAC
GCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT
CTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAACTTTT
GCTACTAATGGGATGCTTTCTGGGGCTTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC
GTCTCGAGC

>DOM4-72 (SEQ ID NO:422)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTC
TCCTGTGCAGGCTCCGGATTCACCTTTCGGGATTATCCGATGAGTTGGGTCCGCCAGGCT
CCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAACGATTTATTCTTGGGGTTCTAAGACATACTAC
GCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT
CTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGATACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAATGGCG
CAGGCGGAGACTTCGCCTAATAATTATTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC
GTCTCGAGC

>DOM4-73 (SEQ ID NO:423)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTC
TCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTTGATGATTATAAGATGAGTTGGGTCCGCCAGGCT
CCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCATCGATTAATGGTTCTGGGCAGGGTACATACTAC
GCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT
CTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAATCTCTG
GCTTTGGCGTCTACTCGGCATACTGGTTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC
GTCTCGAGC

>DOM4-74 (SEQ ID NO:424)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTCTATTGGGGAGAGGTTATGGTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATAATAGTTCCGTGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGAGTTGGAGGGGGCCTGCTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-75 (SEQ ID NO:425)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTGATCGGGCTTTACAGTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATATGAGTTCCGTTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGCAGGCTGGGTATCCTTTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-76 (SEQ ID NO:426)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAATATTGATCGTGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGCTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATTTTACTTGGCCTCTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

FIG. 10K

>DOM4-78 (SEQ ID NO:427)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGTATTAGTACTTCGTTACAGTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTCTAGTTCCACGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGCAGTGGGAGTATCCTTTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-79 (SEQ ID NO:428)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAATATTGGTACGGCGTTATCTTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTGGGCTTCCATTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGACTAATTCTTGGCCTTTTACGTTTGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-80 (SEQ ID NO:429)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAAGATTGATGATGCGTTACAGTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTTGGCGTCCCATTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTTTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGCAGAGTAATTGGCCTTTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-81 (SEQ ID NO:430)
GACATCCGGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGTATTGGGCGGGCGTTACAGTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATCAGCGTTCCATGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGAGTTATCTGTGGCCTTTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-82 (SEQ ID NO:431)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGAGATTGGGAAGGAGTTATTGTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGATGTTTCCGTTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCAGTCTTATCCTAATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-83 (SEQ ID NO:432)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGCAGATTATGAGGAGTTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATCAGAGTTCCATTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGCGTGGCAGTATCCTTTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-84 (SEQ ID NO:433)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTCAGCGGCGTTTAGCTTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATAATGTGTCCTATTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATAATGATTATCCTACGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

FIG. 10L

>DOM4-85 (SEQ ID NO:434)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTC
TCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTTAGGATGTATCAGATGTATTGGGTCCGCCAGGCT
CCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAAGTATTAGTGCGTCTGGTGCGGGTACATACTAC
GCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT
CTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGCTGCT
AGTAGTTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM4-86 (SEQ ID NO:435)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTC
TCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTCGCTAGTTATCAGATGTATTGGGTCCGCCAGGCT
CCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAACTATTAGTCCTTCTGGTGGGGGGACATACTAC
GCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT
CTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAAAGGAT
ACTGGTACGTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM4-87 (SEQ ID NO:436)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGTTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTC
TCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTTAATAAGTATTCTATGGGGTGGGTCCGCCAGGCT
CCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACGTATTTCTTCTTCGGGTGGTGGTACATACTAC
GCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT
CTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGTTGCT
AATCCGTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM4-88 (SEQ ID NO:437)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTC
TCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTTAATAAGTATTCTATGGGGTGGGTCCGCCAGGCT
CCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACGTATTTCTTCTTCGGGTGGTGGTACATACTAC
GCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT
CTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGAGCCT
GATAGGTCTGGGTATCTTACTAGGGTGGCGTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTC
ACCGTCTCGAGC

>DOM4-89 (SEQ ID NO:438)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTC
TCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTTGAGACTTATCAGATGTGGTGGGTCCGCCAGGCT
CCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAAGTATTTCTCCGAGTGGTTCTGGTACATACTAC
GCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT
CTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTTTATTACTGTGCGAAAATGTGT
CCTCGTTGTAGGGATGTGGTTAGTCTTTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC
GTCTCGAGC

>DOM4-90 (SEQ ID NO:439)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTC
TCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTTTCGGAGTATGGTATGTGGTGGGTCCGCCAGGCT
CCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAGGTATTACTGCTACTGGTAAGATGACATACTAC
GCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT
CTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAATCGAGT
CTTCCTTCGGGTCAGGGTCATTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCG
AGC

>DOM4-91 (SEQ ID NO:440)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTC
TCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTTCGTGAGTATCAGATGTCTTGGGCCCGCCAGGCT
CCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAACGATTAGTGCTTCGGGTAGTGGGACATACTAC
GCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT
CTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGATACCGCGGTATATTACTGTGCGAAACGGTTT
AAGATTTCTCCGGTTTTTAGTAGTTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTC
TCGAGC

FIG. 10M

>DOM4-92 (SEQ ID NO:441)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTC
TCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTTGCGGAGTATCAGATGTATTGGGTCCGCCAGGCT
CCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCATCTATTTCTGTGTCTGGTGCTGGTACATACTAC
GCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT
CTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAATCGCGG
AATACGCTGACGGATTCGCATCGTTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTC
TCGAGC

>DOM4-93 (SEQ ID NO:442)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTC
TCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTTACGAGGTATCAGATGGCGTGGGTCCGCCAGGCT
CCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCATCTATTTCGAGTAGTGGTGCGGGTACATACTAC
GCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT
CTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAATGGGCG
GCTAATTTTTCGGGTAATTATAGGCCTAAGTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTC
ACCGTCTCGAGC

>DOM4-94 (SEQ ID NO:443)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTC
TCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTTAAGGATTATACGATGACGTGGGTCCGCCAGGCT
CCAGGGAAGGGTCTGGAGTGGGTCTCAAGGATTTCGTCGTCGGGTGCGGGTACATACTAC
GCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT
CTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGATACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGTTGGG
AATTCTAGTAGGGTGTCTCATACTTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTC
TCGAGC

>DOM4-95 (SEQ ID NO:444)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTC
TCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTTGCGCAGTATTCTATGGGGTGGGTCCGCCAGGCT
CCAGGGAAGGGTCTGGAGTGGGTCTCAAGGATTTCGAGTTCGGGTAGTGGTACATACTAC
GCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT
CTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGAGGGT
AGGCCTCTTACGGCTTCTTTGCGTTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTC
TCGAGC

>DOM4-96 (SEQ ID NO:445)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACGGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTC
TCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTTAGGATGTATCAGATGTATTGGGTCCGCCAGGCT
CCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAAGTATTAGTGCGTCTGGTGCGGGTACATACTAC
GCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT
CTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGGTATG
ATGCCGCTGAGTTCTTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM4-97 (SEQ ID NO:446)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTC
TCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTTGGGAAGTATTCTATGTCGTGGGTCCGCCAGGCT
CCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAAGTATTCTGGATTCGGGTGTTTTTACATACTAC
GCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTAC
CTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAAATGTT
TCGACTCCGGAGGGGTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

FIG. 10N

>DOM4-98 (SEQ ID NO:447)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTC
TCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTTGAGACTTATGCGATGAGTTGGGTCCGCCAGGCT
CCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCATCGATTGGTATGCATGGTAGGCCTACATACTAC
GCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT
CTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAACAGAAG
ACTTCTCAGTCGGGGGCGTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM4-99 (SEQ ID NO:448)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTC
TCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTTAGTTCGTATACGATGGAGTGGGTCCGCCAGGCT
CCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAAGGATTTCGTCGTCGGGTGCGGGTACATACTAC
GCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAGGAACACGCTGTAT
CTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAAGGACT
TCTTTGGCTGATGTGTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM4-100 (SEQ ID NO:449)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTC
TCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTTCGTGCGTATGCGATGGCTTGGGTCCGCCAGGCT
CCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAACGATTTCTGGTACTGGTGATCATACATACTAC
GCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT
CTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGCTCAT
GGTAATCCGGTTTCGGATCTTTCTTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTC
TCGAGC

>DOM4-101 (SEQ ID NO:450)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTC
TCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTTCGTAGGTATGATATGTCGTGGGTCCGCCAGGCT
CCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAACGATTTCTAGTACGGGTCGGACTACATACTAC
GCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT
CTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGCGCTT
GAGACTGTTTCTGGGGCGTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM4-102 (SEQ ID NO:451)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCTAGTCAGAATATTGGTTATAGTTTAGATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAGGCTCCTGATCTATTTTGGTTCCCGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGCTGCTGAAGCCGCCTTTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-103 (SEQ ID NO:452)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGGATTGGGCCTAGTTTATTGTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATAATACTTCCGTGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGGGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGACTTGGAATTATCCTTTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-104 (SEQ ID NO:453)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAATATTGAGTCTGGTTTATGGTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATAATTCGTCCTTTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGCCGTGGCAGAGTCCTACGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

FIG. 10O

>DOM4-105 (SEQ ID NO:454)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAATATTGGTCAGAATTTATGGTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGGTCGTCCAAGTTGCAAAGTGGGGTCCCACCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACCGGCTTGGCAGGGGCCTAAGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAGATCAAACGG

>DOM4-106 (SEQ ID NO:455)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTTCGCATCGTTTAATGTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAGGCCCCTAAGCTCCTGATCTATAGGGCGTCCGAGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGAATGCGAGGATGCCTCATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-107 (SEQ ID NO:456)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGTATTGATACTGGTTTAGATTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATAGGGTCTCCACGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGCTTCGTCGTCCGCCTTTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-108 (SEQ ID NO:457)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAATATTGGGTCTGCGTTACAATGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATCAGATTTCCAAGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGAATGAGAGTTGGCCTTTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-109 (SEQ ID NO:458)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAATCAGAGGATTGAGAGTTCTTTAAATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTTGTCGTCCATTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGCAGTGGACTTATCCTTTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-110 (SEQ ID NO:459)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAATATTGGTAAGTCTTTAGATTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTTGACTTCCATGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTTGCAGCGTCCTCCTTTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-111 (SEQ ID NO:460)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTCTATTGGTAAGTGGTTATATTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGAGTCGTCCCTGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATGACATTTATCCTTTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

FIG. 10P

>DOM4-112 (SEQ ID NO:461)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCAGGCAAGTCAGCATATTGGTGAGGAGTTACTTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGACCCTAAGCTCCTGATCTATTCTGGTTCCACGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCTTGTGTGGCCTAATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-113 (SEQ ID NO:462)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAATATTAAGACTTCGTTATTGTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTGGGCTTCCAGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGACTTTGGATTGGCCTTTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-114 (SEQ ID NO:463)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGCCGATTTGGTATAAGTTAAATTGGTATCAGCAAAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCGGCTTCCATGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGCAGCTTATTCATCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-115 (SEQ ID NO:464)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTGATAATAATTTATGGTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTCGGCTTCCTTGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGCTTGGACGAGTCCTAAGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-116 (SEQ ID NO:465)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTCTATTAGTGAGTATTTATATTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATCATGCGTCCGTTTTGCAACGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTCTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATGCGTTTTCTCCTAGGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-117 (SEQ ID NO:466)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGGATTCATATTAGTTTACAGTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATCAGGGGTCCATTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTTACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGCAGTATCATTTTCCTTTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-118 (SEQ ID NO:467)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGCCTATTTTGCGTGCGTTAGCGTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTTGTCGTCCCATTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGAGGTGGGTGCAGCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCACGGTGGAAATCAAACGG

FIG. 10Q

>DOM4-119 (SEQ ID NO:468)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCGCC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGGATTATGAAGGCGTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATCAGGCGTCCCTTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCGGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTGGCTACGTACTACTGTCAACAGACGGATGTTTGGCCTTTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-120 (SEQ ID NO:469)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGTGATTGATCGGACTTTATATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATAATGTTTCCTTTCTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATGAGTCGAAGCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-121 (SEQ ID NO:470)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGCCGATTAATACTTTTTTATATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAGGCTCCTGATCTATAAGTCGTCCATTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATAATCTGTATCCTTTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-122 (SEQ ID NO:471)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAATATTGATCGTGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGCTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATGCTAATTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-122-1 (SEQ ID NO:472)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTCGATTGGTCGTGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGTTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATAGTTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-122-2 (SEQ ID NO:473)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTCTATTGGGCGTGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGTTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATTTTCATTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-122-3 (SEQ ID NO:474)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTCGATTGGTCGTGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGTTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGAGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATAGTTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

FIG. 10R

>DOM4-122-4 (SEQ ID NO:475)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAATATTGGTCGTGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGTTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATAATTCGTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-122-5 (SEQ ID NO:476)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGCATATTGGGGTTGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGGAAGCCCCTATGTTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATTATGGGTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-122-6 (SEQ ID NO:477)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTAGGGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGTTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGGGTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-122-7 (SEQ ID NO:478)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTCTATTACTAAGGAGCTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGCTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAACGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATTCTTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-122-8 (SEQ ID NO:479)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCGCC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGGATTGGGCGGGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGCTCCTGATCCATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATAATCGTTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-122-9 (SEQ ID NO:480)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAATATTGGGCGTGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGGAAGCCCCTATGCTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATTTTTATTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-122-10 (SEQ ID NO:481)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAATATTACTCGGGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGCTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGGGTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

FIG. 10S

>DOM4-122-11 (SEQ ID NO:482)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCGTCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGCGATTGGTCGGGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGCTCCTGATCCATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACAGTATAATGGTTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-122-12 (SEQ ID NO:483)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTGGTCGGGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGTTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATGGTTTTTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-122-13 (SEQ ID NO:484)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTACGAAGGAGTTACGCTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGCTCCTGATCCATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATTCGTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-122-14 (SEQ ID NO:485)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTCTATTGGGCGTGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGTTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATTATCTTTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-122-15 (SEQ ID NO:486)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCGGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGCGTATTGGTGTTGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGCCCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATTTTGGGTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-122-16 (SEQ ID NO:487)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGATCGTGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGCTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGGTTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-122-17 (SEQ ID NO:488)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTCGATTTTTAAGGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GAGGAAGCCCCTATGCTCCTGATCCATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGGTTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

FIG. 10T

>DOM4-122-18 (SEQ ID NO:489)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGAGATTGGGCGTGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGGAAGCCCCTATGCCCCTGATCTACCATGCGTCCAGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACAGTATTTTACGTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-122-19 (SEQ ID NO:490)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGCCTATTGGTATTGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGCCCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGGTTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACAG

>DOM4-122-20 (SEQ ID NO:491)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTCTATTGGCCGGGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGCTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCGAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATAATGGTTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-122-21 (SEQ ID NO:492)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTCTATTGGTCGGGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGTTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATTATGATTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-122-22 (SEQ ID NO:493)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGCCTATTGGTCGGGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGTTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATTCTGGGTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-122-25 (SEQ ID NO:494)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTAGGGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGCTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGAGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGGGTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-122-26 (SEQ ID NO:495)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTAGGGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGAGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGGGTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

FIG. 10U

>DOM4-122-27 (SEQ ID NO:496)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTAGGGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGGAAGCCCCTATGTTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGAGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGGGTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-122-28 (SEQ ID NO:497)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTAGGGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGTTCCTGATCCATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGAGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGGGTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-122-29 (SEQ ID NO:498)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTAGGGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGGAAGCCCCTATGTTCCTGATCCATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGAGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGGGTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-122-30 (SEQ ID NO:499)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTAGGGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGTTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGATAAAAGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGGGTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-122-31 (SEQ ID NO:500)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTAGGGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGTTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGAGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGGGTTTCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-122-32 (SEQ ID NO:501)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTAGGGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGTTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGTACAAAGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGGGTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-122-33 (SEQ ID NO:502)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTAGGGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGTTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAATCAGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGGGTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

FIG. 10V

>DOM4-122-34 (SEQ ID NO:503)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTAGGGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTGCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAATCAGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGGGTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-122-35 (SEQ ID NO:504)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTGCATGGATTGGTAGGGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGTTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGATAAAAGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGGGTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-122-36 (SEQ ID NO:505)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTGGATGGATTGGTAGGGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGTTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGTACAAAGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGGGTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-122-37 (SEQ ID NO:506)
GACATCCAGATGATCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTAGGGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTGCTGATCCATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGAGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTACTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGGGTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-122-38 (SEQ ID NO:507)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTAGGGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCCGCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGAGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGGGTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCGAACGG

>DOM4-122-39 (SEQ ID NO:508)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTAGGGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGACCCTAAGCCGCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGAGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGGTTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGGGTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-122-40 (SEQ ID NO:509)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTAGGGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGACCCTAAGGTGCTGATCTTTCATGCGTCCAGGTTGCAAAGAGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGGGTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

FIG. 10W

>DOM4-122-41 (SEQ ID NO:510)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTAGGGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCAGCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGAGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTACCACGTACTACTGTCAACAGTATCATGGGTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-122-42 (SEQ ID NO:511)
GGCATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTAGGGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCTCTAAGCCGCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGAGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGGGTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-122-43 (SEQ ID NO:512)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTAGGGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGACCCTAAGCTGCTGATCCATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGAGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGTAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGGGTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-122-44 (SEQ ID NO:513)
GACATCCAGATGACCCAGTTTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCTCC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTAGGGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGACCCTAAGCCGCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGAGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTAGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGGGTGGCCTCTGACATTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-122-45 (SEQ ID NO:514)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTAGGGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCCGCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGAGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGGGTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-122-46 (SEQ ID NO:515)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCATC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTAGGGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTGCTGATCTTTCATGCGTCCAGGTTGCAAAGAGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGGGTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-122-47 (SEQ ID NO:516)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTAGGGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAATCCCCTAAGCCGCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGAGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCATTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGGGTGGCCTCTGACGCTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

FIG. 10X

>DOM4-122-48 (SEQ ID NO:517)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCACCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTAGGGAGTTACGTTGGTGCCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTGCTGATCTTTCATGCGTCCAGGTTGCAAAGAGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGGGTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-122-49 (SEQ ID NO:518)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTAGGGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTGCTGATCCATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGAGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGGGTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-122-50 (SEQ ID NO:519)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCTCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTAGGGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTGCTGATCCATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGAGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGGCAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGGGTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
TGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-122-51 (SEQ ID NO:520)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTAGGGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTGCTGTTCCATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGAGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACATACTACTGTCAACAGTATCATGGGTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-122-52 (SEQ ID NO:521)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTAGGGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTGCTGATCTTTCATGCGTCCAGGTTGCAAAGAGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGGGTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACAAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-122-54 (SEQ ID NO:522)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTAGGGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGCCGCTGATCTATCATGCGTCCAGATTGCAAAGAGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGGGTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-122-55 (SEQ ID NO:523)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTAGGGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTGCTGATCTTTCATGCGTCCAGGTTGCAAAGAGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTGCGTACTACTGTCAACAGTATCATGGGTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

FIG. 10Y

>DOM4-122-56 (SEQ ID NO:524)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGACAAGTCAGTGGATTGGTAGGGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTGCTGATCCATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGAGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGGGTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-122-57 (SEQ ID NO:525)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCATGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTAGGGAGTTACGTTGGGACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTGCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGAGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGGATGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-122-58 (SEQ ID NO:526)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACCTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTAGGGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTACGCCGCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGAGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGGGTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-122-59 (SEQ ID NO:527)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTAGGGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCAGCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGAGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGTCAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGGGTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGCGGAAATCAAACGG

>DOM4-122-60 (SEQ ID NO:528)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCGCC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTAGGGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTGCTGATCTTTCATGCGTCCAGGTTGCAAAGAGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGGGTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-122-61 (SEQ ID NO:529)
GGCATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTAGGGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGACCCTAAGCCGCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGAGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGCCAACAGTATCATGGGTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-122-62 (SEQ ID NO:530)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTAGGGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGGTGCTGATCTTTCATGCGTCCAGGTTGCAAAGAGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGGGTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

FIG. 10Z

>DOM4-122-63 (SEQ ID NO:531)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTAGGGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGACCCTAAGCCGCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGAGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTTTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGGGTGGCCTCTGACGTCCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-122-64 (SEQ ID NO:532)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTAGGGAGTTACGTTGGTACCAGCAGGAACCA
GGGGAAGCCCCTAAGCCGCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGAGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GATGATTCTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGGGTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAGGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-122-65 (SEQ ID NO:533)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTAGGGAGTTACGTTGGTACCAGCAGGAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTGCTGATCCATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGAGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGGGTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-122-66 (SEQ ID NO:534)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTAGGGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTGCTGATCTTTCATGCGTCCAGGTTGCAAAGAGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTATGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGGGTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-122-67 (SEQ ID NO:535)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTAGGGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAACCCGCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGAGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGGGTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-122-68 (SEQ ID NO:536)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTAGGGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCAGCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGAGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGGGTGGCCTCTGACGTCCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-122-69 (SEQ ID NO:537)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCCGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGATAGGGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCAGCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGAGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGGGTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

FIG. 10AA

>DOM4-122-70(SEQ ID NO:538)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGCAGGGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCCGCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGAGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTCGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGGGTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-122-71 (SEQ ID NO:539)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACGTGCCGGGCAAGTCAGTGGGTTGGTAGGGAGTTACGTTGGTACCAGCAGATACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCAGCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGAGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCGGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGGGTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-122-72 (SEQ ID NO:540)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCATGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTAGGGAGTTACGTTGGGACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGTTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGAGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGGATGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-122-73 (SEQ ID NO:541)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTAGGGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGGGCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGAGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGGGTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-123 (SEQ ID NO:542)
GACATCCACATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGCATATTGGGCGTTCGTTACAGTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTATACGTCCATTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGCAGGGGGAGTTTCCTTTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-124 (SEQ ID NO:543)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGCATATTAAGAATTTTTTATATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATCATGCGTCCACGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATATGGATGAGCCTCGTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-125 (SEQ ID NO:544)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGTTATTAGTGTTGCTTTAAATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATCAGGGGTCCATTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGAGTTGGCAGTGGCCTTTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

FIG. 10BB

>DOM4-126(SEQ ID NO:545)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGCTATTGGTAATATGTTATATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATAATGCGTCCTATTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTATGCTACGTACTACTGTCAACAGAGGGAGATGATTCCTCATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGGAATCAAACGG

>DOM4-127(SEQ ID NO:546)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTGGTGAGGAGTTACTTTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTCGGCGTCCTCGTTGCGAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATGTGACTTCTCCTAATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-128 (SEQ ID NO:547)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGGATTCAGACGTTTTTATATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTCTAGTTCCATTTTGCAAAGAGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATGGGAATTATCCTTTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-129 (SEQ ID NO:548)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAATATTGATCGTGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGCTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGATTTTCCTCTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-129-1 (SEQ ID NO:549)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAATATTGATCGTGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGTTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAACGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGATTTTCCTCTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-129-2 (SEQ ID NO:550)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCGTCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAATATTGATCGTGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGTTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAACATGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGATTTTCCTCTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-129-3 (SEQ ID NO:551)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAATATTGATCGTGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTGTGTTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGATTTTCCTCTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

FIG. 10CC

>DOM4-129-4 (SEQ ID NO:552)
GACATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAATATTGATCGTGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGTTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCCGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGATTTTCCTCTTACGTCCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-129-5 (SEQ ID NO:553)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAATATTGATCGTGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGTTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTATGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGATTTTCCTCTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-129-6 (SEQ ID NO:554)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAATATTGATCGTGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGTTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGATTTTCCTCTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-129-7 (SEQ ID NO:555)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAATATTGATCGTGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGCCCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGAGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGAGGATCTGGGACAGATTTCTCTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGATTTTCCTCTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-129-8 (SEQ ID NO:556)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAATATTGGTCGTGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGTTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGAGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGTTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGATTTTCCTCTTACGTTCGGCCAG
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-129-9 (SEQ ID NO:557)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAATATTGATCGTGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAGGTTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGATTTTCCTCTTACGATCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-129-10 (SEQ ID NO:558)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCTAGTCAGAATATTGGTCGTGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGTTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGATTTTCCTCTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

FIG. 10DD

>DOM4-129-11 (SEQ ID NO:559)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAATATTGATCGTGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCT
GGGAAAGACCCTATGTTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGAGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACATATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGATTTTCCTCTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-129-12 (SEQ ID NO:560)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAATATTGATCGTGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGTTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCTAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATTTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGATTTTCCTCTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-129-13 (SEQ ID NO:561)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTCGATTGGTCGTGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGTTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAACGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGATTTTCCTCTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-129-14 (SEQ ID NO:562)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAATATTGATCGTGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGCCCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGATTTTCCTCTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-129-15 (SEQ ID NO:563)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAATATTGATCGTGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGGAAGCCCCTATGTTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGTGGAGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGATTTTCCTCTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-129-16 (SEQ ID NO:564)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAATATTGATCGTGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGTTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAACGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGATTTTCCTCTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAAACAAACGG

>DOM4-129-17 (SEQ ID NO:565)
GAGATCAAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTAAGAATATTGATCGTGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGTTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCTGAAGGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACATACTACTGTCAACAGTATCATGATTTTCCTCTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

FIG. 10EE

>DOM4-129-18 (SEQ ID NO:566)
CCGATCGTGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTAGTAGTATTGATCGTGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGTTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGATGAAGGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGATTTTCCTCTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-129-19 (SEQ ID NO:567)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTAATAATATTGATCGTGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGTTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGATGAAGGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGATTTTCCTCTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-129-20 (SEQ ID NO:568)
GACATCCAGATGACTCAGTCTCCATCCTCTCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAATATTGATCGTGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGTTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCTACGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGATTTTCCTCTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-129-21 (SEQ ID NO:569)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAATATTGATCGTGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGTTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCGACGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGATTTCCCTCTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-129-22 (SEQ ID NO:570)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAATATTGATCGTGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGTTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAACGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAGGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGATTTTCCTCTTACGATCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-129-23 (SEQ ID NO:571)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAATATTGATCGTGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGACCCTATGTTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAACGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGATTTTCCTCTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-129-24 (SEQ ID NO:572)
AATATCGATATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAATATTGATCGTGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGTTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGTATAGGGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGATTTTCCTCTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

FIG. 10FF

>DOM4-129-25 (SEQ ID NO:573)
CATATCTCTATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTAGTAATATTGATCGTGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGTTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGATTAAGGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGATTTTCCTCTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-129-26 (SEQ ID NO:574)
GAGATCAGGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTAATAATATTGATCGTGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGTTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGTATAAGGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCGGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGATTTTCCTCTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-129-27 (SEQ ID NO:575)
AGGATCGTGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTAATAATATTGATCGTGAGTTACGTTGGTACCAACAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGTTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGATTAAGGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGATTTTCCTCTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-129-28 (SEQ ID NO:576)
CCTATCCGGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTGCTAATATTGATCGTGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGTTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGATTAAGGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGATTTTCCTCTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-129-29 (SEQ ID NO:577)
ACGATCTCTATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTAGTAATATTGATCGTGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGTTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGTATAGGGGGGCCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGATTTTCCTCTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-129-31 (SEQ ID NO:578)
CGTATCCTTATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCTTAATATTGATCGTGAGTTACGTTGGTTCCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGTTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCATAAGGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGATTTTCCTCTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-129-32 (SEQ ID NO:579)
GGGATCGTGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTATTAATATTGATCGTGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGTTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCATAAGGGGGCCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGATTTTCCTCTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

FIG. 10GG

>DOM4-129-33 (SEQ ID NO:580)
AGTATCGTTATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAATATTGATCGTGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGTTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCATAAGGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGATTTTCCTCTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-129-34 (SEQ ID NO:581)
GATATCCTGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTACTAATATTGATCGTGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGTTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGTATAAGGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGATTTTCCTCTTACGTTAGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-129-35(SEQ ID NO:582)
CAGATCAATATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTAGTAATATTGATCGTGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGTTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGATTAAGGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGATTTTCCTCTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-129-37 (SEQ ID NO:583)
ACGATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTGAGAATATTGATCGTGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGTTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGATTAAGGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGATTTTCCTCTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-129-38 (SEQ ID NO:584)
CAGATCCTTATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTAGTAATATTGATCGTGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGTTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGATGAAGGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGATTTTCCTCTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-129-39 (SEQ ID NO:585)
CAGATCGTTATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTGGTAATATTGATCGTGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGTTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGTATAAGGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGATTTTCCTCTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-129-40 (SEQ ID NO:586)
GATATCTTGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTTCTAATATTGATCGTGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGTTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGATGAAGGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGATTTTCCTCTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

FIG. 10HH

>DOM4-129-41 (SEQ ID NO:587)
GGTATCGAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTAATAATATTGATCGTGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGTTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCATAGGGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGATTTTCCTCTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-129-42 (SEQ ID NO:588)
GGGATCGTTATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTAATAATATTGATCGTGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGTTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGTATAAGGGAGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGATTTTCCTCTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-129-43 (SEQ ID NO:589)
CCGATCAAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTAGGAATATTGATCGTGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGTTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGATGCATGGAGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGATTTTCCTCTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-129-44 (SEQ ID NO:590)
AATATCGTTATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAATATTGATCGTGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGTTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGTATAAGGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGATTTTCCTCTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130 (SEQ ID NO:591)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTATCTGAATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTACGTCCAATTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTCTTTATCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAGACGG

>DOM4-130-1 (SEQ ID NO:592)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTATCTGAATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTACGTCCAATTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAGACGG

>DOM4-130-2 (SEQ ID NO:593)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGAAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTACGTCCAATTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTTCTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAGACGG

FIG. 10II

>DOM4-130-3 (SEQ ID NO:594)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTACGTCCAATTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAGACGG

>DOM4-130-4 (SEQ ID NO:595)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTACGTCCAATTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTTCCACCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAGACGG

>DOM4-130-5 (SEQ ID NO:596)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTTCCTGAATTTAGAGTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTACGTCCAATTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAGACGG

>DOM4-130-6 (SEQ ID NO:597)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTACGTCCAATTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTCTGTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAGACGG

>DOM4-130-7 (SEQ ID NO:598)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGGAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTACGTCCAATTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTTGTACCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAGACGG

>DOM4-130-8 (SEQ ID NO:599)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTACGTCCAATTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCGGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTTGTACCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAGACGG

>DOM4-130-9 (SEQ ID NO:600)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAGGCTCCTGATCTATGGTACGTCCAATTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTCTCTACCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAGACGG

FIG. 10JJ

>DOM4-130-10 (SEQ ID NO:601)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCACCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGCGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAAACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTACGTCCAATTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAGCCGTCTTTTTACTTGCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAGACGG

>DOM4-130-11 (SEQ ID NO:602)
GACATCCAGGTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAAACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTACGTCCAATTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAGACGG

>DOM4-130-12 (SEQ ID NO:603)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAAACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTACGTCCGATTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTGGATGCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAGACGG

>DOM4-130-13 (SEQ ID NO:604)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAAACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTACGTCCAACTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCGGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACCACCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAGACGG

>DOM4-130-14 (SEQ ID NO:605)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTACGTCCAATTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAGCCGTCTTTTTACTACCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAGACGG

>DOM4-130-15 (SEQ ID NO:606)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTGGCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGGAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTACGTCCAATTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAGACGG

>DOM4-130-16 (SEQ ID NO:607)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGGAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTACGTCCAATTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATCTTGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAGACGG

FIG. 10KK

>DOM4-130-17 (SEQ ID NO:608)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTATCTGAATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTACGTCCAATTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAGGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTCTTTATCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAGACGG

>DOM4-130-18 (SEQ ID NO:609)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCTGGCAAGTCAGGATATTTATCTGAATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTACGTCCAATTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTTACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTCTTTATCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAGACGG

>DOM4-130-19 (SEQ ID NO:610)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTATCTGAATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTACGTCCGATTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTCTTTATCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAGACGG

>DOM4-130-20 (SEQ ID NO:611)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTGGCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTACGTCCGATTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTATGTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAGACGG

>DOM4-130-21 (SEQ ID NO:612)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTATCTGAATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTACGTCCAATTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTCTTTATCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAAACAGACGG

>DOM4-130-22 (SEQ ID NO:613)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCATC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAAACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTACGTCCAATTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTGTCTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAGACGG

>DOM4-130-23 (SEQ ID NO:614)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGGAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTACGTCCAATTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTTGTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAGACGG

FIG. 10LL

>DOM4-130-24 (SEQ ID NO:615)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTATCTGAATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTACGTCCAATTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAAATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTCTTTATCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAGACGG

>DOM4-130-25 (SEQ ID NO:616)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAAACTGGTATCAGCAGAAACCA
GAGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTACGTCCAATTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTCTGTACCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAGACGG

>DOM4-130-26 (SEQ ID NO:617)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTATCTGAATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGACAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTACGTCCAATTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTCTTTATCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAGACGG

>DOM4-130-27 (SEQ ID NO:618)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTTTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTATCTGAATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCCATGGTACGTCCAATTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGCGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTCTTTATCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAGGCGG

>DOM4-130-28 (SEQ ID NO:619)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTATCTGAATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTACGTCCAACTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGGCAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTCTTTATCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAGACGG

>DOM4-130-31 (SEQ ID NO:620)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTTCGTCCTATTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAGACGG

>DOM4-130-32 (SEQ ID NO:621)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCCGTGGTGTTTCCGAGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAGACGG

FIG. 10MM

>DOM4-130-33 (SEQ ID NO:622)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTCTTTGGCTTCCGAGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAGACGG

>DOM4-130-34 (SEQ ID NO:623)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCGGTCTTACTTCCGATTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAGACGG

>DOM4-130-35 (SEQ ID NO:624)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTACGTCCAATTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGCTGGAAATCAGACGG

>DOM4-130-36 (SEQ ID NO:625)
GACATCCAGATGACCCAGGCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGACACCA
GGGAATGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTACGTCCAATTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAGACGG

>DOM4-130-37 (SEQ ID NO:626)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGTTATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAGGCTCCTGATCTATGGTACGTCCAATTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAGACGG

>DOM4-130-38 (SEQ ID NO:627)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAGGACGTCGTCCGATTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAGACGG

>DOM4-130-39 (SEQ ID NO:628)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCACTGTGGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAGACGG

FIG. 10NN

>DOM4-130-40 (SEQ ID NO:629)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCGCTTTGGTTTCCGAGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAGACGG

>DOM4-130-41 (SEQ ID NO:630)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCCATCATTGTTCCGAGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAGACGG

>DOM4-130-42 (SEQ ID NO:631)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCTCTAAGCTCCTGATCTCGAGTAGTTCCGATTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAGACGG

>DOM4-130-43 (SEQ ID NO:632)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTCTTTGGTTTCCGATTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAGACGG

>DOM4-130-44 (SEQ ID NO:633)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCACCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTCTCTTTCGTCCGATTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATGCGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAGACGG

>DOM4-130-45 (SEQ ID NO:634)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCCTTTATTCGTCCGAGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAGACGG

>DOM4-130-47 (SEQ ID NO:635)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTCGTGGTCTTCCTTTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAGACGG

FIG. 10OO

>DOM4-130-48 (SEQ ID NO:636)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGGAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTACGTCCGATTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAGACGG

>DOM4-130-49 (SEQ ID NO:637)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTACGTCCGATTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAGACGG

>DOM4-130-50 (SEQ ID NO:638)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGGAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAGACGG

>DOM4-130-52 (SEQ ID NO:639)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTACTTTGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAGACGG

>DOM4-130-54 (SEQ ID NO:640)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-55 (SEQ ID NO:641)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGCTGATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-56 (SEQ ID NO:642)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGCGGATTTACCTGAATTTAGACTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

FIG. 10PP

>DOM4-130-57 (SEQ ID NO:643)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGCGATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-58 (SEQ ID NO:644)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGCAGATTTACCTGAATTTAGACTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-59 (SEQ ID NO:645)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGACGATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-60 (SEQ ID NO:646)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGTATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTACGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-61 (SEQ ID NO:647)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGGCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-62 (SEQ ID NO:648)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACCGGGGTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-63 (SEQ ID NO:649)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTATTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

FIG. 10QQ

>DOM4-130-64 (SEQ ID NO:650)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACCTTCTGGGTACTTTCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-65 (SEQ ID NO:651)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTGCTTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-66 (SEQ ID NO:652)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTCTGTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-67 (SEQ ID NO:653)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACCATCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-68 (SEQ ID NO:654)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTGGCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-69 (SEQ ID NO:655)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTCCTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-70 (SEQ ID NO:656)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATGGGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

FIG. 10RR

>DOM4-130-71 (SEQ ID NO:657)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTTCCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-72 (SEQ ID NO:658)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAATGTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-73 (SEQ ID NO:659)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTACTGTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAGGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-74 (SEQ ID NO:660)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGCAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAATGTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-75 (SEQ ID NO:661)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGCGTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-76 (SEQ ID NO:662)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTACTGTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-77 (SEQ ID NO:663)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAACCTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GATGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

FIG. 10SS

>DOM4-130-78 (SEQ ID NO:664)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTACCTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-79 (SEQ ID NO:665)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAAAGTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-80 (SEQ ID NO:666)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTAACCTGAATTTAACGTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-81 (SEQ ID NO:667)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGAGTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-82 (SEQ ID NO:668)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCGAGTTGACCAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-83 (SEQ ID NO:669)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCGAGTTGAACAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-84 (SEQ ID NO:670)
GACATCCAGATGACTCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCGAGTTGTACAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

FIG. 10TT

>DOM4-130-85 (SEQ ID NO:671)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCGAGTTGTTCAGTGGAGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-86 (SEQ ID NO:672)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCGAGTTGCTCAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-87 (SEQ ID NO:673)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCGAGTTGCGGAGTGGCGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCC
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-88 (SEQ ID NO:674)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCGAGTTGCCCAGTGGCGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-89 (SEQ ID NO:675)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCCCCTGATCAATTTTGGTTCCGAGTTGCAACCCGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-90 (SEQ ID NO:676)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCGAGTTGCAACCCGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-91 (SEQ ID NO:677)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCGAGTTGCAACACGGCGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

FIG. 10UU

>DOM4-130-92 (SEQ ID NO:678)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCGAGTTGCAACTCGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCGGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-93 (SEQ ID NO:679)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCGAGTTGCAAAAGGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-94 (SEQ ID NO:680)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCTGAGTTGCAATTCGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-95 (SEQ ID NO:681)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCGAGTTGCAACAGGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-96 (SEQ ID NO:682)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTACCCCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-97 (SEQ ID NO:683)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTAAGCCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-98 (SEQ ID NO:684)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATTAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTATGTACTACTGTGCGCCGTCTTTTTACTTTCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

FIG. 10VV

>DOM4-130-99 (SEQ ID NO:685)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTTCCCCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-100 (SEQ ID NO:686)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCTCCCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-101 (SEQ ID NO:687)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAAGCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-102 (SEQ ID NO:688)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCGGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTATTGTCAAGCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-103 (SEQ ID NO:689)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAAGGGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-104 (SEQ ID NO:690)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAGCTTTGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-105 (SEQ ID NO:691)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCACCTTTGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

FIG. 10WW

>DOM4-130-106 (SEQ ID NO:692)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCATGTTTGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-107 (SEQ ID NO:693)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCTTGATCGTCTTTGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-108 (SEQ ID NO:694)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAAATTTGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-109 (SEQ ID NO:695)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTCCTTTGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGAGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-110 (SEQ ID NO:696)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTACGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGTGTTCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-111 (SEQ ID NO:697)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATAGCGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-112 (SEQ ID NO:698)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATCTCGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

FIG. 10XX

>DOM4-130-113 (SEQ ID NO:699)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATGGCGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-114 (SEQ ID NO:700)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCCGAATTTAGACTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTCGGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-115 (SEQ ID NO:701)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATCTGGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-116 (SEQ ID NO:702)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTTCGTCCGAGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-117 (SEQ ID NO:703)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGCGTCCGAGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-118 (SEQ ID NO:704)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGTGTCCGAGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-119 (SEQ ID NO:705)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCAGCTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

FIG. 10YY

>DOM4-130-120 (SEQ ID NO:706)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCGCGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-121 (SEQ ID NO:707)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCACGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-122 (SEQ ID NO:708)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCGACTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-123 (SEQ ID NO:709)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAGCTTTGGTTCCGAGTTGCGGAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-124 (SEQ ID NO:710)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTTCTGATCAGCTTTGGTTCCGAGTTGCAACCCGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-125 (SEQ ID NO:711)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAGCTTTGGTTCCGAGTTGCGGCCCGGTGTTCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-126 (SEQ ID NO:712)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCGAGTTGCGGCCCGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

FIG. 10ZZ

>DOM4-130-127 (SEQ ID NO:713)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAGCTTTGGTTCCGAGTTGCAAAAGGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAAGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-128 (SEQ ID NO:714)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAGCTTTGGTTCCGAGTTGCGGAAGGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-129 (SEQ ID NO:715)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCGAGTTGCGGAAGGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-130 (SEQ ID NO:716)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGACGATTTACCTGAATTTAGACTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAGCTTTGGTTCCGAGTTGCAAAAGGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAAGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-131 (SEQ ID NO:717)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGACGATTTACCTGAATTTAGACTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGGCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-132 (SEQ ID NO:718)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAGCTTTGGTTCCGAGTTGCAAAAGGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-133 (SEQ ID NO:719)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGACGATTTACCTGAATTTAGACTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAGCTTTGGTTCCGAGTTGCAAAAGGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

FIG. 10AAA

>DOM4-131 (SEQ ID NO:720)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGCAGATTTATAATGCTTTACGGTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCGTAAGCTCCTGATCTATCATAAGTCCCAGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGACTTATAGTTTTCCTCATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-132 (SEQ ID NO:721)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTGGCTTAATTTATCGTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGATGGTTCCACTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACCGTCGTTTATTTGGCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-133 (SEQ ID NO:722)
GACATCAAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACT
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAATATTGGTAGGGAGTTACGGTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATCATGCGTCCCATTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATTATTATTTTCCTCTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

FIG. 10BBB

VKs seleccionado vs MSA

```
Numeración_Kabat      5         10        15        20        25        30        35
MSA16                 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIIKHLKW
MSA 12                DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIFRHLKW
MSA 26                DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIYYHLKW

Numeración_Kabat      40        45        50        55        60        65        70
MSA16                 YQQKPGKAPKLLIYGASRLQSGVPSRFSGSGSGTD
MSA 12                YQQKPGKAPKLLIYAASRLQSGVPSRFSGSGSGTD
MSA 26                YQQKPGKAPKLLIYKASTLQSGVPSRFSGSGSGTD

Numeración_Kabat      75        80        85        90        95        100       105
MSA16                 FTLTISSLQPEDFATYYCQQGARWPQTFGQGTKVE
MSA 12                FTLTISSLQPEDFATYYCQQVALYPKTFGQGTKVE
MSA 26                FTLTISSLQPEDFATYYCQQVRKVPRTFGQGTKVE

Numeración_Kabat
MSA16                 IKR
MSA 12                IKR
MSA 26                IKR
```

FIG. 11A

VKs seleccionado vs RSA

Numeración_Kabat	5	10	15	20	25	30	35
DOM7r-1	D I Q T T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q Y I G R Y L R W						
DOM7r-3	D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q Y I G R Y L R W						
DOM7r-4	D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q W I G R Y L R W						
DOM7r-5	D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q Y I S R Q L R W						
DOM7r-7	D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q Y I G R Y L R W						
DOM7r-8	D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q W I R R Q L K W						

Numeración_Kabat	40	45	50	55	60	65	70
DOM7r-1	Y Q Q K P G K A P K L L I Y D S S V L Q S G V P S R F S G S G S G T D						
DOM7r-3	Y Q Q K P G K A P K L L I Y D S S V L Q S G V P S R F S G S G S G T D						
DOM7r-4	Y Q Q K P G K A P K L L I Y M G S Q L Q S G V P S R F S G S G S G T D						
DOM7r-5	Y Q Q K P G K A P R L L I Y G A S V L Q S G I P S R F S G S G S G T D						
DOM7r-7	Y Q Q K P G K A P K L L I Y D S S V L Q S G V P S R F S G S G S G T D						
DOM7r-8	Y Q Q K P G K A P K L L I Y Y A S I L Q S G V P S R F S G S G S G T D						

Numeración_Kabat	75	80	85	90	95	100	105
DOM7r-1	F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q R Y R M P Y T F G Q G T R V E						
DOM7r-3	F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q R Y M Q P F T F G Q G T K V E						
DOM7r-4	F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q R Y L Q P Y T F G Q G T K V E						
DOM7r-5	F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q R Y I T P Y T F G Q G T K V E						
DOM7r-7	F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q R Y S S P Y T F G Q G T K V E						
DOM7r-8	F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q T F S K P S T F G Q G T K V E						

Numeración_Kabat	
DOM7r-1	I K R
DOM7r-3	I K R
DOM7r-4	I K R
DOM7r-5	V K R
DOM7r-7	I K R
DOM7r-8	I K R

FIG. 11B

VKs seleccionado vs HSA

```
Numeración Kabat          5         10        15        20        25        30        35
DOM7h-2      D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q K I A T Y L N W
DOM7h-3      D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q W I D T G L A W
DOM7h-4      D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q E I Y S W L A W
DOM7h-6      D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q S I S S Y L N W
DOM7h-1      D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q S I S S Y L N W
DOM7h-7      D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q S I S S Y L N W

Numeración_Kabat          40        45        50        55        60        65        70
DOM7h-2      Y Q Q K P G K A P K L L I Y R S S S L Q S A V P S R F S G S G S G T V
DOM7h-3      Y Q Q K P G K A P R L L I Y N V S R L Q S G V P S R F S G S G S G T D
DOM7h-4      Y Q Q R P G K A P K L L I Y N A S N L Q S G V P S R F S G S G S G T D
DOM7h-6      Y Q Q K P G K A P T L L I Y R L S V L Q S G V P S R F S G S G S G T D
DOM7h-1      Y Q Q K P G K A P K L L I Y R N S F L Q S G V P S R F S G S G S G T D
DOM7h-7      Y Q Q K P G K A P K L L I Y R N S Q L Q S G V P S R F S G S G S G T D

Numeración_Kabat          75        80        85        90        95       100       105
DOM7h-2      F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q T Y A V P P T F G Q G T K V E
DOM7h-3      F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q Y W G S P T T F G Q G T K V E
DOM7h-4      F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q V I G D P V T F G Q G T K V E
DOM7h-6      F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q T Y N V P P T F G Q G T K V E
DOM7h-1      F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q T Y T V P P T F G Q G T K V E
DOM7h-7      F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q T F A V P P T F G Q G T K V E

Numeración_Kabat
DOM7h-2      I K R
DOM7h-3      I K R
DOM7h-4      I K R
DOM7h-6      I K R
DOM7h-1      I K Q
DOM7h-7      I K R
```

FIG. 11C

VHs seleccionado vs HSA

Numeración_Kabat	5	10	15	20	25	30	35
DOM7h-22	EVQL	L ESGG	G LVQP	G GSLR	L SCAA	S GFTF	S KYNM S
DOM7h-23	EVQL	L ESGG	G LVQP	G GSLR	L SCAA	S GFTF	Y DYMM S
DOM7h-24	EVQL	L ESGG	G LVQP	G GSLR	L SCAA	S GFTF	E RYSM S
DOM7h-25	EVQL	L ESGG	G LVQP	G GSLR	L SCAA	S GFTF	W KYMM A
DOM7h-26	EVQL	L ESGG	G LVQP	G GSLR	L SCTA	S GFTF	D EYMM S
DOM7h-21	EVQL	L ESGG	G LVQP	G GSLR	L SCAA	S GFTF	D LYDM S
DOM7h-27	EVQL	L ESGG	G LVQP	G GSLR	L SCAA	S GFTF	S DYRM S
Consensus	EVQL	L ESGG	G LVQP	G GSLR	L SCAA	S GFTF	X XYNM S

Numeración_Kabat	40	45	50	54	59	64	69
DOM7h-22	WVRQ	A PGKG	L EWVS	S IDPM	G PETY	Y ADSV	K GRFT I
DOM7h-23	WVRQ	A PGKG	L EWVS	T ITET	G GVTY	Y ADSV	K GRFT I
DOM7h-24	WVRQ	A PGKG	L EWVS	T ILPG	G DVTY	Y ADSV	K GRFT I
DOM7h-25	WVRQ	A PGKG	L EWVS	T ILGE	G NNTY	Y ADSV	K GRFT I
DOM7h-26	WVRQ	A PGKG	L EWVS	T ILPE	G DRTY	Y ADSV	K GRFT I
DOM7h-21	WVRQ	A PGKG	L EWVS	S IVME	G VRTY	Y ADSV	K GRFT I
DOM7h-27	WVRQ	A PGKG	L EWVS	T IIEM	G KFTY	Y ADSV	K GRFT I

Numeración_Kabat	74	79	82b	86	91	96	100a
DOM7h-22	SRDN	S KNTL	Y LQMN	S LRAE	D TAVY	Y CAKG	R TSML P
DOM7h-23	SRDN	S KNTL	Y LQMN	S LRAE	D TAVY	Y CAKQ	M PSYQ -
DOM7h-24	SRDN	S KNTL	Y LQMN	S LRAE	D TAVY	Y CAKQ	T PDYM -
DOM7h-25	SRDN	S KNTL	Y LQMN	S LRAE	D TAVY	Y CAKT	M DYK- -
DOM7h-26	SRDN	S KNTL	Y LQMN	S LRAE	D TAVY	Y CAKQ	D PLYR -
DOM7h-21	SRDN	S KNTL	Y LQMN	S LRAE	D TAVY	Y CAKL	M QSYM W
DOM7h-27	SRDN	S KNTL	Y LQMN	S LRAE	D TAVY	Y CAKQ	D WMYM -

Numeración_Kabat	100o	105	110
DOM7h-22	MKGK	F DYWG	Q GTLV T VSS
DOM7h-23	----	F DYWG	Q GTLV T VSS
DOM7h-24	----	F DYWG	Q GTLV T VSS
DOM7h-25	----	F DYWG	Q GTLV T VSS
DOM7h-26	----	F DYWG	Q GTLV T VSS
DOM7h-21	D---	F DYWG	Q GTLV T VSS
DOM7h-27	----	F DYWG	Q GTLV T VSS

FIG. 11D

VKs seleccionado vs HSA y RSA

Numeración_Kabat	5	10	15	20	25	30	35
DOM7h-8	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNW						
DOM7r-13	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQKIKRELRW						
DOM7r-14	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQKIKRELRW						

Numeración_Kabat	40	45	50	55	60	65	70
DOM7h-8	YQQKPGKAPKLLIYRWSPLQSGVPSRFSGSGSGTD						
DOM7r-13	YQQKPGKAPKLLIYQASRLQSGVPSRFSGSGSGTD						
DOM7r-14	YQQKPGKAPKLLIYQASRLQSGVPSRFSGSGSGTD						

Numeración_Kabat	75	80	85	90	95	100	10!
DOM7h-8	FTLTISSLQPEDFATYYCQQTYRVPPTFGQGTKVE						
DOM7r-13	FTLTISSLQPEDFATYYCQQKYLPPYTFGQGTKVE						
DOM7r-14	FTLTISSLQPEDFATYYCQQRYRVPYTFGQGTKVE						

Numeración_Kabat	
DOM7h-8	IKR
DOM7r-13	IKR
DOM7r-14	IKR

FIG. 11E

```
Numeración_Kabat          5        10        15        20        25        30        35
DOM7r-15        D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q S I G R R L K W
DOM7r-16        D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q K I Y K N L R W
DOM7r-17        D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q K I Y M N L R W
DOM7r-18        D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q W I Y K S L G W
DOM7r-19        D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q W I Y R N L R W

Numeración_Kabat         40        45        50        55        60        65        70
DOM7r-15        Y Q Q K P G A A P R L L I Y R T S W L Q S G V P S R F S G S G S G T D
DOM7r-16        Y Q Q K P G K A P K L L I Y W S S I L Q S G V P S R F S G S G S G T D
DOM7r-17        Y Q Q K P G K A P K L L I Y W T S I L Q S G V P S R F S G S G S G T D
DOM7r-18        Y Q Q K P G K A P K L L I Y Q S S L L Q S G V P S R F S G S G S G T D
DOM7r-19        Y Q Q K P G K A P K L L I Y D A S R L Q S G V P T R F S G S G S G T D

Numeración_Kabat         75        80        85        90        95       100       105
DOM7r-15        F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q T S Q W P R T F G Q G T K V E
DOM7r-16        F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q R Y L S P Y T F G Q G T K V E
DOM7r-17        F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q R W R A P Y T F G Q G T K V E
DOM7r-18        F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q Y R Q R P R T F G Q G T K V E
DOM7r-19        F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q T R N P P K T F G Q G T K V E

Numeración_Kabat
DOM7r-15        I K R
DOM7r-16        I K R
DOM7r-17        I K R
DOM7r-18        I K R
DOM7r-19        I K R
```

FIG. 12

Numeración_Kabat					5					10					15					20					25					30					35
DOM7r-20	E	V	Q	L	L	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	T	F	W	P	Y	T	M	S
DOM7r-21	E	V	Q	L	L	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	T	F	W	P	Y	T	M	S
DOM7r-22	E	V	Q	L	L	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	T	F	W	P	Y	T	M	S
DOM7r-23	E	V	Q	L	L	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	T	F	W	P	Y	T	M	S
DOM7r-24	E	V	Q	L	L	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	T	F	W	P	Y	T	M	S
DOM7r-25	E	V	Q	L	L	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	T	F	W	P	Y	T	M	S
DOM7r-26	E	V	Q	L	L	R	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	T	F	W	P	Y	T	M	S
DOM7r-27	E	V	Q	L	L	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	T	F	W	P	Y	T	M	S
DOM7r-28	E	V	Q	L	L	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	T	F	K	A	Y	Q	M	A
DOM7r-29	E	V	Q	L	L	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	T	F	K	D	Y	D	M	T
DOM7r-30	E	V	Q	L	L	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	T	F	K	D	Y	V	M	G
DOM7r-31	E	V	Q	L	L	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	S	L	R	L	S	C	T	A	S	G	F	T	F	R	H	Y	R	M	G
DOM7r-32	E	V	Q	L	L	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	T	F	H	W	D	K	M	G
DOM7r-33	E	V	Q	L	L	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	T	F	W	A	Y	P	M	S

Numeración_Kabat					40					45					50					54					59					64					69
DOM7r-20	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	S	T	I	S	P	F	G	S	T	T	Y	Y	A	D	S	V	K	G	R	F	T	I
DOM7r-21	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	S	T	I	S	P	F	G	S	T	T	Y	Y	A	D	S	V	K	G	R	F	T	I
DOM7r-22	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	S	T	I	S	P	F	G	S	T	T	Y	Y	A	D	S	V	K	G	R	F	T	I
DOM7r-23	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	S	T	I	S	P	F	G	S	T	T	Y	Y	A	D	S	V	K	G	R	F	T	I
DOM7r-24	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	S	T	I	S	P	F	G	S	T	T	Y	Y	A	D	S	V	K	G	R	F	T	I
DOM7r-25	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	S	T	I	S	P	F	G	S	T	T	Y	Y	A	D	S	V	K	G	R	F	T	I
DOM7r-26	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	S	T	I	S	P	F	G	S	T	T	Y	Y	A	D	S	V	K	G	R	F	T	I
DOM7r-27	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	S	T	I	S	P	F	G	S	T	T	Y	Y	A	D	S	V	K	G	R	F	T	I
DOM7r-28	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	S	T	I	K	Q	T	G	F	S	T	Y	Y	A	D	S	V	K	G	R	F	T	I
DOM7r-29	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	S	M	I	S	S	S	G	L	W	T	Y	Y	A	D	S	V	K	G	R	F	T	I
DOM7r-30	W	A	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	S	L	I	K	P	N	G	S	P	T	Y	Y	A	D	S	V	K	G	R	F	T	I
DOM7r-31	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	S	M	I	R	P	D	G	T	F	T	Y	Y	A	D	S	V	K	G	R	F	T	I
DOM7r-32	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	S	F	I	G	R	S	G	Y	G	T	Y	Y	A	D	S	V	K	G	R	F	T	I
DOM7r-33	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	S	S	I	S	S	W	G	T	G	T	Y	Y	A	D	S	V	K	G	R	F	T	I

Numeración_Kabat					74					79					82					86					91					96					10
DOM7r-20	S	R	D	N	S	K	N	T	L	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	K	G	G	K	D	P	-	-
DOM7r-21	S	R	D	N	S	K	N	T	L	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	K	G	N	L	R	P	F	-
DOM7r-22	S	R	D	N	S	K	N	T	L	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	K	K	L	S	N	G	F	-
DOM7r-23	S	R	D	N	S	K	N	T	L	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	K	V	V	K	D	M	T	F
DOM7r-24	S	R	D	N	S	K	N	T	L	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	K	M	T	G	Q	K	Q	F
DOM7r-25	S	R	D	N	S	K	N	T	L	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	K	K	T	G	P	S	S	F
DOM7r-26	S	R	D	N	S	K	N	T	L	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	K	R	T	S	M	R	G	V
DOM7r-27	S	R	D	N	S	K	N	T	L	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	K	S	D	V	L	K	T	G
DOM7r-28	S	R	D	N	S	K	M	T	L	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	K	V	R	S	M	R	F	Y
DOM7r-29	S	R	D	N	S	K	N	T	L	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	K	G	F	R	L	F	F	R
DOM7r-30	S	R	D	N	S	K	N	T	L	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	K	G	R	G	R	F	N	V
DOM7r-31	S	R	D	N	S	K	N	T	L	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	K	S	Y	M	G	D	R	F
DOM7r-32	S	R	D	N	S	K	N	T	L	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	K	S	V	A	S	F	-	-
DOM7r-33	S	R	D	N	S	K	N	T	L	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	K	G	G	Q	G	S	F	-

FIG. 13A

```
   1 atttctttat aaaccacaac tctgggcccg caatggcagt ccactgcctt gctgcagtca
  61 cagaatggaa atctgcagag gcctccgcag tcacctaatc actctcctcc tcttcctgtt
 121 ccattcagag acgatctgcc gaccctctgg gagaaaatcc agcaagatgc aagccttcag
 181 aatctgggat gttaaccaga agaccttcta tctgaggaac aaccaactag ttgctggata
 241 cttgcaagga ccaaatgtca atttagaaga aaagatagat gtggtaccca ttgagcctca
 301 tgctctgttc ttgggaatcc atggagggaa gatgtgcctg tcctgtgtca agtctggtga
 361 tgagaccaga ctccagctgg aggcagttaa catcactgac ctgagcgaga acagaaagca
 421 ggacaagcgc ttcgccttca tccgctcaga cagcggcccc accaccagtt ttgagtctgc
 481 cgcctgcccc ggttggttcc tctgcacagc gatggaagct gaccagcccg tcagcctcac
 541 caatatgcct gacgaaggcg tcatggtcac caaattctac ttccaggagg acgagtagta
 601 ctgcccaggc ctgcctgttc ccattcttgc atggcaagga ctgcagggac tgccagtccc
 661 cctgccccag ggctcccggc tatgggggca ctgaggacca gccattgagg ggtggaccct
 721 cagaaggcgt cacaagaacc tggtcacagg actctgcctc ctcttcaact gaccagcctc
 781 catgctgcct ccagaatggt ctttctaatg tgtgaatcag agcacagcag cccctgcaca
 841 aagcccttcc atgtcgcctc tgcattcagg atcaaacccc gaccacctgc ccaacctgct
 901 ctcctcttgc cactgcctct tcctccctca ttccaccttc ccatgccctg gatccatcag
 961 gccacttgat gaccccccaac caagtggctc ccacaccctg ttttacaaaa aagaaaagac
1021 cagtccatga gggaggtttt taagggtttg tggaaaatga aaattaggat ttcatgattt
1081 tttttttca gtccccgtga aggagagccc ttcatttgga gattatgttc tttcggggag
1141 aggctgagga cttaaaatat tcctgcattt gtgaaatgat ggtgaaagta agtggtagct
1201 tttcccttct ttttcttctt tttttgtgat gtcccaactt gtaaaaatta aaagttatgg
1261 tactatgtta gccccataat tttttttttc cttttaaaac acttccataa tctggactcc
1321 tctgtccagg cactgctgcc cagcctccaa gctccatctc cactccagat tttttacagc
1381 tgcctgcagt actttacctc ctatcagaag tttctcagct cccaaggctc tgagcaaatg
1441 tggctcctgg gggttctttc ttcctctgct gaaggaataa attgctcctt gacattgtag
1501 agcttctggc acttggagac ttgtatgaaa gatggctgtg cctctgcctg tctcccccac
1561 cgggctggga gctctgcaga gcaggaaaca tgactcgtat atgtctcagg tccctgcagg
1621 gccaagcacc tagcctcgct cttggcaggt actcagcgaa tgaatgctgt atatgttggg
1681 tgcaaagttc cctacttcct gtgacttcag ctctgtttta caataaaatc ttgaaaatgc
1741 ctaaaaaaaa aaaaaaaaaa
```

FIG. 14A

```
MEICRGLRSH LITLLLFLFH SETICRPSGR KSSKMQAFRI WDVNQKTFYL
RNNQLVAGYL QGPNVNLEEK IDVVPIEPHA LFLGIHGGKM CLSCVKSGDE
TRLQLEAVNI TDLSENRKQD KRFAFIRSDS GPTTSFESAA CPGWFLCTAM
EADQPVSLTN MPDEGVMVTK FYFQEDE
```

FIG. 14B

FIG.15

	Seçuencia
	Albúmina sérica de ratón
A	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRFGMTWVRQAPGKGVEWV SGISSLGDSTLYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAVYYC TIGGSLNPGGQGTQVTVSS
B	QVQLQESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFRNFGMSWVRQAPGKEPEWV SSISGSGSNTIYADSVKDRFTISRDNAKSTLYLQMNSLKPEDTAVYYC TIGGSLSRESQGTQVTVSS
C	QVQLQESGGGLVQPGGSLKLTCTASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWV SAISSDSGTKNYADSVKGRFTISRDNAKKMLFLQMSSLRPEDTAVYYC VIGRGSPSSQGTQVTVSS
D	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLTCTASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGLEWV SAISADGSDKRYADSVKGRFTISRDNGKKMLTLDMMSLKPEDTAVYYC VIGRGSPASQGTQVTVSS
E	AVQLVESGGGLVQAGDSLRLSCVVSGITFSSAAMGWFRQAPGKEREFV GAIXNSGTSTYYTDSVKGRFTISRDNVKNTVYLQMNSLKPEDTGVYYC AADRDRYRDRMGPMTTTDFRFWGQGTQVTVSS
F	QVKLEESGGGLVQTGGSLRLSCAASGRTFSSYAMGWFRQAPGKEREFV ASIGSSGITTNYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTGLCYC AVERYGIPYRSGTQYQNWGQGTQVTVSS
G	EVQLEESGGGLVQPGGSLRLSCAASGLTFNDYAMGWYRQAPGKERDMV ATISIGGRTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAIYYCV AHRQTVVRGPYLLNGQGTQVTVSS
H	QVQLVESGGKLVQAGGSLRLSCAASGRTFSNYAMGWFRQAPGKEREFV AGSGRSNSYNYYSDSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYC AASTNLMPRDRNLYAYWGQGTQVTVSS
I	EVQLVESGGGLVQAGDSLRLSCAASGRSLGIYRMGWFRQVPGKEREFV AAISWSGGTTRYLDSVKGRFTISRDSTKNAVYLQMNSLKPEDTAVYYC AVDSSGRLYWTLSTSYDYWGQGTQVTVSS
J	QVQLVESGGGLVQAGDSLRLSCAASGRSLGIYSMAWFRQVPGKERE FV AAISWSGGTTRYIDSVKGRFTLSRDNTKNMVYLQMNSLKPDDTAVYYC AVDSSGRLYWTLSTSYDYWGQGTQVTVSS
K	EVQLVESGGGLVQAGGSLSLSCAASGRTFSPYTMGWFRQAPGKERE FL AGVTWSGSSTFYGDSVKGRFTASRDSAKNTVTLEMNSLNPEDTAVYYC AAAYGGGLYRDFRSYDYWGRGTQVTVSS
L	AVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTLDANPIAWFRQAPGKEREGV SCIRDGTTYYADSVKGRFTISSDNAKNTVYLQTNSLKPEDTAVYYCAA FSGPATGSSHTFGIYWNLRDDYDNWGQGTQVTVSS
M	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTFDHYTIGWFRQVPGKEREGV SCISSSDGSTYYADSVKGRFTISSDNAKNTVYLQMNTLEPDDTAVYYC AAGGLLLRVESLQASDYDYWGQGIQVTVSS
N	AVQLVDSGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTLDYYAIGWFRQAPGKEREGV ACISNSDGSTYYGDSVKGRFTISRDNAKTTVYLQMNSLKPEDTAVYYC ATADRHYSASHHPFADFAFWSWGQGTQVTVSS
O	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAAYGLTFWRAAMAWFRRAPGKERELV VARINWGDGSTRYADSVKGRFTISEDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYC AAVRIYGSATYDIWGQGTQVTVSS
P	EVQLVESGGGLVQDGGSLRLSCIFSGRTFANYAMGWFRQAPGKEREFV AAINRNGGTTNYADALKGRFTISRDNTQNTAFLQMNSLKPDDTAVYYC AARENPFSTIPSGWRYWGQGTQVTVSS
Q	DVQLVESGGGWVQPGGSLRLSCAASGPTASSNAIGWFRQAPGKEREFV VGINRGGVTRDYADSVKGRFAVSRDNVKNTVYLQMNRLKPEDSAIYIC AARPEYSFTAMSKGDMDYWGKGTLVTVSS

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
8 June 2006 (08.06.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/059108 A2

(51) International Patent Classification: Not classified

(21) International Application Number:
PCT/GB2005/004601

(22) International Filing Date:
1 December 2005 (01.12.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/632,361 2 December 2004 (02.12.2004) US
PCT/GB2005/002163 31 May 2005 (31.05.2005) GB
0521621.3 24 October 2005 (24.10.2005) GB

(71) Applicants *(for all designated States except US)*: **DOMANTIS LIMITED** [GB/GB]; 315 Cambridge Science Park, Cambridge CB4 0WG (GB). **ARGENTA DISCOVERY LIMITED** [GB/GB]; 8-9 Spire Green, Harlow, Essex CM19 5TR (GB).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **DE WILDT, Ruud, M.** [NL/GB]; 315 Cambridge Science Park, Cambridge CB4 0WG (GB). **DREW, Philip, D.** [GB/GB]; 315 Cambridge Science Park, Cambridge CB4 0WG (GB). **TOMLINSON, Ian, M.** [GB/GB]; 315 Cambridge Science Park, Cambridge CB4 0WG (GB). **FITZGERALD, Mary** [GB/GB]; 8-9 Spire Green, Harlow, Essex CM19 5TR (GB). **FOX, Craig** [GB/GB]; 8-9 Spire Green, Harlow, Essex CM19 5TR (GB).

(74) Agents: **LOCK, Graham, James** et al.; Fry Heath & Spence LLP, The Gables, Massetts Road, Horley, Surrey RH6 7DQ (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).

Published:
— *without international search report and to be republished upon receipt of that 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: METHODS OF TREATING RESPIRATORY DISEASE USING ANTAGONISTS OF INTERLEUKIN-1 RECEPTOR TYPE 1

(57) Abstract: Disclosed is the use of an antagonist of Interleukin 1 receptor type 1 (IL-1R1) for the manufacture of a medicament treating, preventing or suppressing lung inflammation or a respiratory disease. In some embodiments of the described invention, the medicament is for local administration to pulmonary tissue. Also disclosed are methods for treating lung inflammation or a respiratory disease.

WO 2006/059108 A2

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
8 June 2006 (08.06.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/059108 A3

(51) International Patent Classification:
C07K 16/28 (2006.01) *A61K 47/48* (2006.01)
C07K 16/44 (2006.01) *A61P 11/00* (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/GB2005/004601

(22) International Filing Date:
1 December 2005 (01.12.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/632,361 2 December 2004 (02.12.2004) US
PCT/GB2005/002163
31 May 2005 (31.05.2005) GB
0521621.3 24 October 2005 (24.10.2005) GB

(71) Applicants *(for all designated States except US)*: **DOMANTIS LIMITED** [GB/GB]; 315 Cambridge Science Park, Cambridge CB4 0WG (GB). **ARGENTA DISCOVERY LIMITED** [GB/GB]; 8-9 Spire Green, Harlow, Essex CM19 5TR (GB).

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **DE WILDT, Ruud, M.** [NL/GB]; 315 Cambridge Science Park, Cambridge CB4 0WG (GB). **DREW, Philip, D.** [GB/GB]; 315 Cambridge Science Park, Cambridge CB4 0WG (GB). **TOMLINSON, Ian, M.** [GB/GB]; 315 Cambridge Science Park, Cambridge CB4 0WG (GB). **FITZGERALD, Mary** [GB/GB]; 8-9 Spire Green, Harlow, Essex CM19 5TR (GB). **FOX, Craig** [GB/GB]; 8-9 Spire Green, Harlow, Essex CM19 5TR (GB).

(74) Agents: **LOCK, Graham, James** et al.; Fry Heath & Spence LLP, The Gables, Massetts Road, Horley, Surrey RH6 7DQ (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).

Published:
— *with international search report*

(88) Date of publication of the international search report:
22 February 2007

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: ANTI-IL-IRI SINGLE DOMAIN ANTIBODIES AND THERAPEUTIC USES

(57) Abstract: Disclosed is the use of an antagonist of Interleukin 1 receptor type 1 (IL-1R1) for the manufacture of a medicament treating, preventing or suppressing lung inflammation or a respiratory disease. In some embodiments of the described invention, the medicament is for local administration to pulmonary tissue. Also disclosed are methods for treating lung inflammation or a respiratory disease.

WO 2006/059108 A3

289

PATENT COOPERATION TREATY

DATE ENTERED	20/11/06
DATE DUE	20/1/07 20/2/07 (x2)
INITIALLED	NOS.
PCT HORLEY	

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

FRY HEATH & SPENCE LLP
Attn. Lock, Graham James
The Gables
Massetts Road
Horley, Surrey RH6 7DQ
GRANDE BRETAGNE

RECEIVED
20 NOV 2006
HORLEY

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

Applicant's or agent's file reference P59587L-WO	Date of mailing *(day/month/year)* 20/11/2006
International application No. PCT/GB2005/004601	**FOR FURTHER ACTION** See paragraphs 1 and 4 below
Applicant DOMANTIS LIMITED	International filing date *(day/month/year)* 01/12/2005

1. [x] The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

   Filing of amendments and statement under Article 19:
   The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

   When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the International Search Report.

   Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland, Fascimile No.: (41-22) 338.82.70

   For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. [ ] The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.

3. [ ] **With regard to the protest** against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

   [ ] the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.

   [ ] no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. **Reminders**

   Shortly after the expiration of **18 months** from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90*bis*.1 and 90*bis*.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

   The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

   Within **19 months** from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase **until 30 months** from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, **within 20 months** from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

   In respect of other designated Offices, the time limit of **30 months** (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

   See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

Name and mailing address of the International Searching Authority European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Odette Durand-Fleith

NOTES TO FORM PCT/ISA/220

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the *PCT Applicant's Guide*, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions, respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report and the written opinion of the International Searching Authority, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims,description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, Annexes B1 and B2).

The attention of the applicant is drawn to the fact that amendments to the claims under Article 19 are not allowed where the International Searching Authority has declared, under Article 17(2), that no international search report would be established (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, paragraph 296).

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

How?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

291
291

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference	**FOR FURTHER ACTION**	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
P59587L-WO		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)*
PCT/GB2005/004601	01/12/2005	02/12/2004

Applicant

DOMANTIS LIMITED

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 10 sheets.

[X] It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**
   a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:
      [X] the international application in the language in which it was filed
      [ ] a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))
   b. [X] With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. [X] **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. [ ] **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,
   [ ] the text is approved as submitted by the applicant
   [X] the text has been established by this Authority to read as follows:

ANTI-IL-1R1 SINGLE DOMAIN ANTIBODIES AND THERAPEUTIC USES

5. With regard to the **abstract**,
   [X] the text is approved as submitted by the applicant
   [ ] the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,
   a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
      [ ] as suggested by the applicant
      [ ] as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
      [ ] as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
   b. [X] none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/GB2005/004601

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.b of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, the international search was carried out on the basis of:

   a. type of material

   [X] a sequence listing

   [ ] table(s) related to the sequence listing

   b. format of material

   [X] on paper

   [X] in electronic form

   c. time of filing/furnishing

   [ ] contained in the international application as filed

   [ ] filed together with the international application in electronic form

   [X] furnished subsequently to this Authority for the purpose of search

2. [X] In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

~~293~~
293

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2005/004601

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07K16/28 C07K16/44 A61K47/48 A61P11/00

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 A61K

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, BIOSIS, WPI Data, PAJ, 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	US 2004/097712 A1 (VARNUM BRIAN ET AL) 20 May 2004 (2004-05-20) the whole document	1-29, 32-95
X	US 2002/009454 A1 (BOONE THOMAS C ET AL) 24 January 2002 (2002-01-24) the whole document	1-5, 14-16, 23,24, 26-29, 32,33, 36,41, 46-55, 64-66, 73,74, 76-83, 86,91

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
17 October 2006	20/11/2006

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
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	Lechner, Oskar

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2005/004601

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	FREDERICKS ZOEY L ET AL: "Identification of potent human anti-IL-IRI antagonist antibodies." PROTEIN ENGINEERING DESIGN & SELECTION, vol. 17, no. 1, January 2004 (2004-01), pages 95-106, XP002398700 ISSN: 1741-0126 the whole document	1-29, 32-95
A	GOUZE-JN: "A Comparative Study of the Inhibitory Effects of Interleukin-1 Receptor Antagonist Following Administration as a Recombinant Protein or by Gene Transfer" ARTHRITIS RES THER, [Online] vol. 5, no. 5, 2003, page 301-309, XP002360782 Retrieved from the Internet: URL:http://www.medscape.com/viewarticle/460712_print> paragraph [INTRODUCTION] abstract	1-29, 32-95
A	US 2003/166524 A1 (FORD JOHN ET AL) 4 September 2003 (2003-09-04) the whole document	1-29, 32-95
A	US 2004/077022 A1 (FEIGE ULRICH ET AL) 22 April 2004 (2004-04-22) the whole document	1-29, 32-95
A	WO 2004/003019 A (DOMANTIS LIMITED; WINTER, GREG; TOMLINSON, IAN; IGNATOVICH, OLGA; HOLT) 8 January 2004 (2004-01-08) the whole document	1-29, 32-95
A	WO 2004/041867 A (ABLYNX N.V; SILENCE, KAREN; VAECK, MARK; VAN BERGEN EN HENEGOUWEN, PAU) 21 May 2004 (2004-05-21) abstract page 16, lines 16-31	1-29, 32-95
A	WO 2004/041862 A (ABLYNX N.V; SILENCE, KAREN; LAUWEREYS, MARC; DE HAARD, HANS) 21 May 2004 (2004-05-21) the whole document	1-29, 32-95
A	WO 91/01743 A (CEMU BIOTEKNIK AB) 21 February 1991 (1991-02-21) the whole document	1-29, 32-95
A	WO 01/45746 A (GENENTECH, INC; DELANO, WARREN, L; DENNIS, MARK, S; LOWMAN, HENRY, B) 28 June 2001 (2001-06-28) the whole document	1-29, 32-95

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2005/004601

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DENNIS MARK S ET AL: "Albumin binding as a general strategy for improving the pharmacokinetics of proteins" JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, vol. 277, no. 38, 20 September 2002 (2002-09-20), pages 35035-35043, XP002285300 ISSN: 0021-9258 the whole document	1-29, 32-95
P,A	HARMSEN ET AL: "Prolonged in vivo residence times of llama single-domain antibody fragments in pigs by binding to porcine immunoglobulins" VACCINE, BUTTERWORTH SCIENTIFIC. GUILDFORD, GB, vol. 23, no. 41, 13 June 2005 (2005-06-13), pages 4926-4934, XP005063278 ISSN: 0264-410X the whole document	1-29, 32-95
A	WO 03/002609 A (MEDICAL RESEARCH COUNCIL; WINTER, GREG; IGNATOVICH, OLGA; TOMLINSON, I) 9 January 2003 (2003-01-09) the whole document	1-29, 32-95
A	SMITH B J ET AL: "Prolonged in vivo residence times of antibody fragments associated with albumin." BIOCONJUGATE CHEMISTRY. 2001 SEP-OCT, vol. 12, no. 5, September 2001 (2001-09), pages 750-756, XP002270731 ISSN: 1043-1802 the whole document	1-29, 32-95
A	EP 1 378 520 A (INSTITUTE OF GENETICS, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES; BEIJING ABT GENETI) 7 January 2004 (2004-01-07) the whole document	1-29, 32-95
A	HOLT L J ET AL: "Domain antibodies: proteins for therapy" TRENDS IN BIOTECHNOLOGY, ELSEVIER PUBLICATIONS, CAMBRIDGE, GB, vol. 21, no. 11, November 2003 (2003-11), pages 484-490, XP004467495 ISSN: 0167-7799 abstract page 488	1-29, 32-95

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2005/004601

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	HOLLIGER PHILIPP ET AL: "Retargeting serum immunoglobulin with bispecific diabodies" NATURE BIOTECHNOLOGY, vol. 15, no. 7, 1997, pages 632-636, XP002900862 ISSN: 1087-0156 abstract	1-29, 32-95
A	HINTON PAUL R ET AL: "Engineered human IgG antibodies with longer serum half-lives in primates." JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, vol. 279, no. 8, 20 February 2004 (2004-02-20), pages 6213-6216, XP002398666 ISSN: 0021-9258 abstract	1-29, 32-95
A	MCFARLANE SHONA M ET AL: "Stimulation of stress-activated but not mitogen-activated protein kinases by tumour necrosis factor receptor subtypes in airway smooth muscle" BIOCHEMICAL PHARMACOLOGY, vol. 61, no. 6, 15 March 2001 (2001-03-15), pages 749-759, XP009072377 ISSN: 0006-2952 abstract	1-29, 32-95
A	BENDELE ALISON M ET AL: "Combination benefit of treatment with the cytokine inhibitors interleukin-1 receptor antagonist and PEGylated soluble tumor necrosis factor receptor type I in animal models of rheumatoid arthritis" ARTHRITIS AND RHEUMATISM, vol. 43, no. 12, December 2000 (2000-12), pages 2648-2659, XP002399035 ISSN: 0004-3591 abstract	1-29, 32-95

International Application No. PCT/GB2005 /004601

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.1

Although claims 51-95 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.

Continuation of Box II.2

Claims Nos.: 30, 31

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guideline C-VI, 8.5), should the problems which led to the Article 17(2) declaration be overcome.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/GB2005/004601

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. [X] Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 51-95 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. [X] Claims Nos.: 30, 31
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:

see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210

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/GB2005/004601

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2004097712 A1	20-05-2004	NONE	
US 2002009454 A1	24-01-2002	US 6294170 B1	25-09-2001
US 2003166524 A1	04-09-2003	AU 6492001 A	03-12-2001
		WO 0189549 A2	29-11-2001
US 2004077022 A1	22-04-2004	US 2005123548 A1	09-06-2005
WO 2004003019 A	08-01-2004	AT 328906 T	15-06-2006
		CA 2492092 A1	08-01-2004
		CN 1678634 A	05-10-2005
		DK 1517921 T3	09-10-2006
		EP 1517921 A2	30-03-2005
		JP 2006512895 T	20-04-2006
WO 2004041867 A	21-05-2004	AU 2003283137 A1	07-06-2004
		AU 2003286002 A1	07-06-2004
		AU 2003286003 A1	07-06-2004
		AU 2003286004 A1	07-06-2004
		BR 0316092 A	27-09-2005
WO 2004041862 A	21-05-2004	WO 2004041865 A2	21-05-2004
		WO 2004041863 A2	21-05-2004
		CA 2505316 A1	21-05-2004
		CA 2505325 A1	21-05-2004
		CA 2505326 A1	21-05-2004
		JP 2006519763 T	31-08-2006
		JP 2006520584 T	14-09-2006
		MX PA05004955 A	17-11-2005
WO 9101743 A	21-02-1991	AT 107514 T	15-07-1994
		AU 652124 B2	18-08-1994
		AU 6143990 A	11-03-1991
		CA 2064689 A1	02-02-1991
		DE 69010206 D1	28-07-1994
		DE 69010206 T2	13-10-1994
		EP 0486525 A1	27-05-1992
		JP 4507242 T	17-12-1992
		JP 3477196 B2	10-12-2003
		SE 509359 C2	18-01-1999
		SE 8902638 A	02-02-1991
WO 0145746 A	28-06-2001	AT 337403 T	15-09-2006
		AU 784285 B2	02-03-2006
		AU 2458701 A	03-07-2001
		CA 2390691 A1	28-06-2001
		EP 1240337 A2	18-09-2002
		JP 2003518075 T	03-06-2003
WO 03002609 A	09-01-2003	CA 2447851 A1	09-01-2003
		EP 1399484 A2	24-03-2004
		JP 2005504524 T	17-02-2005
		US 2004219643 A1	04-11-2004
EP 1378520 A	07-01-2004	CA 2443705 A1	24-10-2002
		WO 02083738 A1	24-10-2002
		CN 1380341 A	20-11-2002

300
300

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/GB2005/004601

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1378520 A		JP 2005501517 T	20-01-2005
		US 2005175606 A1	11-08-2005

PATENT COOPERATION ..EATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43*bis*.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/GB2005/004601	01.12.2005	02.12.2004

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07K16/28 C07K16/44 A61K47/48 A61P11/00

Applicant
DOMANTIS LIMITED

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notifed the International Bureau under Rule 66.1*bis*(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:	Date of completion of this opinion	Authorized Officer
European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	see form PCT/ISA/210	Lechner, Oskar Telephone No. +49 89 2399-8687

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/GB2005/004601

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:

   ☒ the international application in the language in which it was filed

   ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).

2. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:

   a. type of material:

   ☒ a sequence listing

   ☐ table(s) related to the sequence listing

   b. format of material:

   ☒ on paper

   ☒ in electronic form

   c. time of filing/furnishing:

   ☐ contained in the international application as filed.

   ☐ filed together with the international application in electronic form.

   ☒ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.

3. ☒ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

4. Additional comments:

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/GB2005/004601

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of

☐ the entire international application

☒ claims Nos. 15-29, 32-95 (all in part), 30, 31 (in full)

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 51-95 (all in part) relate to the following subject matter which does not require an international search *(specify)*:

see separate sheet

☐ the description, claims or drawings *(indicate particular elements below)* or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed *(specify)*:

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed *(specify)*:

☒ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos. 15-29, 32-95 (all in part), 30, 31 (in full)

☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:

- ☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13*ter*.1(a) or (b).

☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions.

☐ See Supplemental Box for further details

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/GB2005/004601

Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	6-13, 17-22, 25, 34, 35, 37-40, 42-45, 56-63, 67-72, 75, 84, 85, 87-90, 92-95
	No:	Claims	1-5, 14-16, 23, 24, 26-29, 32-36, 41, 46-55, 64-66, 73, 74, 76-83, 86, 91
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	
	No:	Claims	1-29, 32-95
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-29, 32-50
	No:	Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (SEPARATE SHEET)

International application No.
PCT/GB2005/004601

Item III

1 Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability (Rule 67.1, PCT)

Claims 51-95 relate to subject matter considered by this Authority to be covered by the provisions of **Rule 67.1(iv), PCT**. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject matter of these claims **(Art. 34(4)(a)(I), PCT)**.

2 Clarity (Art. 6, PCT)

2.1 Claims 15, 16, 32, 47, 48, 65, 66, 82, 86, 22, 25, 72, 75, 82 and claims being dependent thereon are unclear (**Art. 6, PCT**) as they attempt to define the subject-matter in terms of the result to be achieved/desirable property, i.e. half-life extending moiety, polypeptide that enhances half-life in vivo, polypeptide binding moiety that contains binding site with binding specificity for a polypeptide that enhances serum half life, Ab comprising a binding site for a polypeptide that enhances serum half-life in vivo, polypeptide binding domain that has binding specificity for TNFR1 and inhibits binding of TNFα to TNFR1, antagonist of TNFR1, antagonist of IL-1R1.

The result-to-be-achieved type of definition does not allow the scope of the claim to be ascertained. The fact that any compound could be screened does not overcome this objection, as the skilled person would not have knowledge beforehand as to whether it would fall within the scope claimed, except for the compounds disclosed in the description. Undue experimentation would be required to screen compounds randomly.

Consequently, the search and examination has been carried out for those parts of the claims which appear to be clear in view of the description, namely those parts relating to 1) anti-IL-1R1 Ab and Ag-binding fragments thereof, IL-1ra or a functional IL-1ra variant; 2) poly-alkylene-moieties (e.g. PEG), serum albumin, transferrin-receptor and specific Ab for serum albumin or transferrin receptor; 3) anti-TNFR1 Ab (c.f. p 29, l 28-29).

2.2 Claims 30, 31 being dependent on medical use **claim 1** refer to a method of diagnosis. The intended limitations are therefore not clear from this claim (**Art. 6 PCT**), that no meaningful examination of novelty and inventive step was possible.

Item V

1 Reference is made to the following documents:

D1: US 2004/097712 A1 (VARNUM BRIAN ET AL) 20 May 2004 (2004-05-20)

D2: US 2002/009454 A1 (BOONE THOMAS C ET AL) 24 January 2002 (2002-01-24)

D3: BENDELE ALISON M ET AL: "Combination benefit of treatment with the cytokine inhibitors interleukin-1 receptor antagonist and PEGylated soluble tumor necrosis factor receptor type I in animal models of rheumatoid arthritis" ARTHRITIS AND RHEUMATISM, vol. 43, no. 12, December 2000 (2000-12), pages 2648-2659, XP002399035 ISSN: 0004-3591

D4: WO 2004/003019 A (DOMANTIS LIMITED; WINTER, GREG; TOMLINSON, IAN; IGNATOVICH, OLGA; HOLT) 8 January 2004 (2004-01-08)

D5: HOLT L J ET AL: "Domain antibodies: proteins for therapy" TRENDS IN BIOTECHNOLOGY, ELSEVIER PUBLICATIONS, CAMBRIDGE, GB, vol. 21, no. 11, November 2003 (2003-11), pages 484-490, XP004467495 ISSN: 0167-7799

2 Novelty (Art. 33(2), PCT)

2.1 **D1** discloses anti-IL-1R1 human mAb with an affinity in the pM range (c.f. §98) and extended half-life (c.f. § 19-20) which optionally may be combined with a TNFR targeting drug (e.g. anti TNFR-2 - etanercept - §231). The Ab are used for treating e.g. asthma etc. (c.f. §75, 232).

Thus, in view of the teachings of **D1**, the subject matter of **claims 1-5, 14-16, 23, 24, 26-29, 47-55, 64, 65, 66, 73, 74, 76-81** cannot be considered novel in the sense of **Art. 33(2), PCT**.

2.2 **D2** describes the fusion protein rhuIL-1ra Fc (IgG1-Fc) used for treating e.g. asthma or other lung diseases such as ARDS, graft versus host reaction etc. (c.f. §5).The Fc fusion has an enhanced half-life (c.f. §14). The IL-1 inhibitor (e.g. rhuIL-1ra-Fc) may be used in combination (pretreatment, post-treatment or concurrent treatment) with any of one or more of the following TNF inhibitors: TNF binding proteins (sTNFR1, sTNFR2, anti-TNF Ab etc. (c.f. §204).

Thus, in view of the teachings of **D2**, the subject matter of **claims 1-5, 14-16, 23, 24, 26-29, 32, 33, 36, 41, 46-55, 64-66, 73, 74, 76-83, 86, 91** cannot be considered novel in the sense of **Art. 33(2), PCT**.

2.3 None of the prior art documents at hand explicitly discloses the use of single domain Ab against IL-1R1 for treating a respiratory disease.

Therefore, the subject matter of **claims 6-13, 17-22, 25, 34, 35, 37-40, 42-45, 56-63, 67-72, 75, 84, 85, 87-90, 92-95** is considered to be novel in the sense of **Art. 33(2), PCT**.

3 Inventive step (Art. 33(3), PCT)

The subject matter of **claims 6-13, 17-22, 25, 34, 35, 37-40, 42-45, 56-63, 67-72, 75, 84, 85, 87-90, 92-95**, as far as examined, would not appear to involve an inventive step

in the sense of **Art. 33(3), PCT** for the following reasons:

3.1 claims 6-13, 17-21, 25, 32-46, 56-63, 67-71, 75, 82-95

D1 is considered to be the closest prior art (see above).

The subject matter of **claims 6-13, 17-21, 25, 32-46, 56-63, 67-71, 75, 82-95**, as far as examined (see above), differs from **D1** in that it discloses an anti-IL1R1 single-domain Ab.
No technical effect is apparent from the present application.
Therefore, the technical problem is to provide an alternative Ab format for an anti-IL1R1 Ab.
The claimed solution are single domain Ab optionally comprising a serum half-life prolonging moiety.

Starting from the teachings of **D1**, a skilled person would be aware of the possible Ab formats, their advantages and disadvantages requiring certain modifications (e.g. half-life prolongation), as well as suitable techniques to provide said alternative formats (c.f. e.g. **D4** or **D5**)

3.2 claims 22, 72

Concerning the specific combination of anti-IL-1R1 antagonist plus TNFR1 antagonist, **D3** may be considered as closest prior art.
D3 provides support that IL-1Ra administered in combination with PEG sTNFRI provides substantially more benefit in a collagen-induced arthritis rat model. Combination therapy results in an additive effect on clinical and histologic parameters when moderately to highly efficacious doses of each protein were administered. Greater-than-additive effects were seen when an inactive dose of IL-1Ra was given in combination with moderately to minimally active doses of PEG sTNFRI.

The difference between **D3** and the subject matter of **claims 22, 72** is that respiratory diseases such as COPD should be treated.
The technical problem is to provide a further medical application for the combination of an interleukin 1 receptor antagonist and an TNFR1 antagonist.
The claimed solution is the use for treating "respiratory diseases".

Searching for a further medical indications where the specific combination may be used, the skilled person would consult the literature for pathologies showing a similar

pathophysiology, i.e. having been described to involve inflammatory cytokines signalling via the IL-1R1 and TNFR1.

E.g. **D2** (by the same group as **D3**) describes the fusion protein rhuIL-1ra Fc (IgG1-Fc) used for treating e.g. asthma or other lung diseases such as ARDS, graft versus host reaction etc. (c.f. §5).The Fc fusion has an enhanced half-life (c.f. §14). The IL-1 inhibitor (e.g. rhuIL-1ra-Fc) may be used in combination (pretreatment, post-treatment or concurrent treatment) with any of one or more of the following TNF inhibitors: TNF binding proteins (sTNFR1, sTNFR2, anti-TNF Ab etc. (c.f. §204).

Although the application provides data showing that the TNF antagonist enbrel (= Fc-TNFR2) has no effect on cigarette smoke induced lung infiltration, while IL-1ra/SA dAb and a combination of IL-1ra/SA + anti-TNFR1 dAb treatment reduces said infiltration significantly (c.f. Fig. 5; example 2, p 110...). Whether the effect achieved by the combination of IL-1ra/SA + anti-TNFR1 dAb is synergistic (i.e. inventive) or additive (i.e. not inventive) can not be derived from the presented data since no anti-TNFR1 only treated group is provided and the number of tested animals would appear to differ significantly, i.e. 10 in the IL-1ra group versus 4 in the TNFR1 & IL-1ra group (c.f. Fig. 5). Moreover, it is not evident whether the data obtained for the described COPD model can be extrapolated to all claimed "respiratory diseases".

Thus, combining the teachings of **D2** with **D3** no inventive skills would appear to be necessary to provide "respiratory diseases" as further medical application for the combination of IL-1R1 antagonist and TNFR1 antagonist. The use of anti-TNFR1 dAb instead of sTNFR1 would also not appear to provide a non-obvious technical effect.

Thus, no inventive step (**Art. 33(3), PCT**) can be acknowledged for the subject matter of **6-13, 17-22, 25, 34, 35, 37-40, 42-45, 56-63, 67-72, 75, 84, 85, 87-90, 92-95**.

4 further remarks

4.1 The dependencies of **claims 4, 14, 34, 35** apparently need some attention.

4.2 In a later European regional phase objections might be raised against any expression within the description such as "...incorporated by reference..." as the regional patent law requires that the application is self-contained.

4.3 Contrary to the requirements of **Rule 5.1(a)(ii), PCT**, the relevant background art disclosed in **D1-D3** would not appear to be mentioned/discussed in the description, nor are these documents identified therein (**Guidelines 4.05**).

4.4 The repeated use of the non restrictive term/phrase "about", "...about...to about..." or

similar terms introduces ambiguity into **claims 13, 14, 23, 35, 63, 64, 73, 85** (c.f. **PCT Guidelines, 5.38**).

4.5 Patent application numbers should be replaced by the corresponding publication numbers.

Item I

5 It is considered that amended **claims 1-24** as well as description pages 1-4, 9, 10, 14-16, 36, 46, 49-51, 90, 92, 93, 97 filed under **Rule 91.1, PCT** with the letter dated 10.05.2006 do not introduce subject-matter which extends beyond the content of the application as filed and thus are considered to fulfil the requirements of **Article 34(2)(b) PCT**. Former SeqID No 161 has been considered to have been changed to SeqID No 87 (not 81).

Item III

1 Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability (Rule 67.1, PCT)

Claims 27, 28 relate to subject matter considered by this Authority to be covered by the provisions of **Rule 67.1(iv), PCT**. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject matter of these claims **(Article 34(4)(a)(I), PCT)**.

2 Clarity (Article 6, PCT)

2.1 **Claims 1,2, 4-6, 22-35** are unclear in the sense of **Art. 6, PCT** as they encompass compounds defined only by their desired function, i.e. enhancing serum half-life in vivo or having binding specificity for serum albumin. Such a result-to-be-achieved type of definition does not allow the scope of the claim to be ascertained. The fact that any compound could be screened does not overcome this objection, as the skilled person would not have knowledge beforehand as to whether it would fall within the scope claimed, except for the compounds disclosed in the description. Undue experimentation would be required to screen compounds randomly.

Consequently, the search and examination has been carried out for those parts of the claims which appear to be clear in view of the description, namely those parts relating to antibodies having binding specificity for serum albumin (c.f. e.g. **claim 3**).

Item V

1 Reference is made to the following documents:

D1 DENG GUO-MIN ET AL: "Amelioration of inflammatory arthritis by targeting the pre-

ligand assembly domain of tumor necrosis factor receptors" NATURE MEDICINE, vol. 11, no. 10, October 2005 (2005-10), pages 1066-1072, XP002397702 ISSN: 1078-8956

D2 WO 2004/003019 A (DOMANTIS LIMITED; WINTER, GREG; TOMLINSON, IAN; IGNATOVICH, OLGA; HOLT) 8 January 2004 (2004-01-08)

D3 WO 01/58953 A (THE GOVERNMENT OF THE UNITED STATES OF AMERICA AS REPRESENTED BY THE S) 16 August 2001 (2001-08-16)

2 Novelty (Article 33(2), PCT)

2.1 None of the prior art documents at hand explicitly disclose a drug fusion comprising a PLAD domain fused to an Ab having binding specificity for serum albumin.
Therefore, the subject matter of **claims 1-35** is considered to be novel in the sense of **Article 33(2), PCT**.

3 Inventive step (Article 33(3), PCT)

The subject matter of **claims 1-35**, as far as examined (see above), would not appear to involve an inventive step in the sense of **Art. 33(3), PCT** for the following reasons:

D1 is considered to be the closest prior art and shows that soluble versions of PLAD, especially those derived from P60, block the biochemical effects of TNF-alpha in vitro and potently inhibit arthritis in animal models. Thus, targeting the PLAD may have clinical value in the treatment of human arthritis and other disorders involving receptors of the TNFR superfamily (abstract). **D1** mentions that CD95 PLAD has a key role in the pathogenesis of the autoimmune lymphoproliferative syndrome by causing the formation of mixed receptor complexes between wt and mutant CD95 receptor chains. The dominant interfering effect of the mutant receptor chain prevents signalling in response to CD95 ligand (c.f. introduction). **D1** explicitly mentions that one limitation of the PLAD proteins used in the study was their very short half-lives in the blood (app. 5 h), and , that it would be advantageous to develop more stable PLAD protein derivatives that might have a persistent therapeutic effect and require less frequent dosing (c.f. p 1071, lhc, §1).

The subject matter of **claim 1-35** differs from **D1** in that it provides PLAD domain fused to an anti serum albumin antibody.
The alleged technical effect is an increased serum half life of the PLAD domain peptides.
Therefore, the technical problem is to provide a PLAD domain with increased serum half life.

The claimed solution are PLAD domain peptides coupled to anti-serum albumin Ab.

Starting from the closest prior art a skilled person would be motivated to find a solution to the serum half-life problem, consult the relevant literature and retrieve e.g. **D2**.

D2 provides a dual specific di- or trimeric ligand specific dAb specific for e.g. TNFR1 (p55) (antagonises TNFR1) and specific for serum albumin (Kd 1 nM - 500 µM, effect of increasing serum half-life) (c.f. claims 26, 27, 41, 44). Use of linkers, covalent, non-covalent linking (e.g. avidin-streptavidin) (c.f. p5, l 29 - p6, l 26; p8, l 9-21; p9, l 21-p10, l 6; p11, l 11-19; p26; p27, 3; p31, l 10-26 !!; claims 115-117). Intended for treating inflammation, infections, cancer, allergies (p77, l 10-15).

Combining the teachings of **D1** with **D2** it would appear that no inventive skills would be necessary to provide a PLAD domain anti serum albumin Ab fusion protein.

In addition all claimed specific PLAD domain sequences are also known from **D3**.

D3 provides a polypeptide comprising a pre-ligand assembly domain (PLAD) of a TNF-like receptor. The PLAD is selected from the group consisting of: the PLAD of a TNF-R, the PLAD of p60, p80, CD95, TRAILRs, LT-bR, CD40, CD30, CD27, HVEM, OX40, DR4 and other members of the TNFR superfamily. The peptides can be utilized to inhibit oligomerization of TNFRs and to inhibit ligand binding e.g. for treating autoimmunity (c.f. abstract, claims; p 32, §3). SeqID 1 (p60) = SeqID 87 of appl; SeqID 2 (p80, Fig3a) = SeqID 88 of appl; SeqID 4 (61 aa) comprises SeqID 89 (43 aa) and 90 (49 aa); SeqID 5 - 11 = Seqld 91-97 of appli (c.f. Fig. 3a).

Consequently, no inventive step (**Art. 33(3), PCT**) can be acknowledged for the subject matter of **claims 1-35**.

4 further remarks

4.1 Given that the PLAD activity is measured by a specific method, said method should be mentioned in **claim 33** referring to said PLAD activity in order to render their meaning clear (**Art. 6, PCT**).

4.2 The repeated use of the non restrictive term/phrase "about", "...about...to about..." or similar terms introduces ambiguity into claims 5, 6, 14, 15, 19-21 (c.f. **PCT Guidelines, 5.38**).

4.3 Abbreviations used within the claims (e.g. PLAD) should be spelled out at first occurrence, and then introduced by placing the abbreviation in parentheses after the term being abbreviated (**Art. 6, PCT, Guidelines 5.31**).

4.4 Patent application numbers should be replaced by the corresponding publication numbers (e.g. p 52, l 21 etc.).

4.5 In a later European regional phase objections might be raised against any expression within the description such as "...incorporated by reference..." (e.g. p 1, l 4-5; p 15, l 24-25; p 19, l 10-11; p 36, l 18-19) as the regional patent law requires that the application is self-contained.

SEQUENCE LISTING

<110> Domantis Limited
Argenta Discovery Limited
deWildt, Ruud M.
Drew, Philip D.
Tomlinson, Ian M.
Fitzgerald, Mary
Fox, Craig

<120> METHODS OF TREATING RESPIRATORY DISEASE
USING ANTAGONISTS OF INTERLEUKIN-1 RECEPTOR TYPE 1

<130> 3440.1011001

<140> PCT/GB2005/004601
<141> 2005-12-01

<150> 60/632,361
<151> 2004-12-02

<150> PCT/GB2005/002163
<151> 2005-05-31

<150> GB 0521621.3
<151> 2005-10-24

<160> 786

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 1

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

<210> 2
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 2

Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
1				5				10						15	
Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Trp	Ile	Gly	Arg	Glu
		20					25					30			
Leu	Arg	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Phe	Leu	Ile

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

<210> 3
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 3

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

<210> 4
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 4

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

<210> 5
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 5

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
            20                  25                  30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
```

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

<210> 6
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 6

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

<210> 7
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 7

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

<210> 8
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 8

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Tyr Tyr Phe
            20                  25                  30
Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
```

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

<210> 9
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 9

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

<210> 10
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 10

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

<210> 11
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 11

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asp Asp Tyr
            20                  25                  30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
```

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

<210> 12
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 12

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

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

<400> 13

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

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

<400> 14

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Asp Trp Gly
            20                  25                  30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
```

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

<210> 15
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 15

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

<210> 16
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 16

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

<210> 17
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 17

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Trp Ile Gly Val Ser
            20                  25                  30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
```

```
        35                  40                  45
Tyr Gln Ser Ser Leu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Val Tyr Ile Phe Pro Phe
                85                  90                  95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100                 105
```

<210> 18
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 18

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

<210> 19
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 19

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

<210> 20
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 20

```
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 Val Ile Gly Ile Thr
            20                  25                  30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
```

320

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


<210> 21
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 21
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Glu Ile Arg Ala Ala
            20                  25                  30
Leu Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45
Tyr Gln Val Ser Ile Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asp Arg Tyr Pro Phe
                85                  90                  95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100                 105


<210> 22
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

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


<210> 23
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 23
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asn Gln Val
            20                  25                  30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
```

321

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


<210> 24
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 24
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Glu His Trp
            20                  25                  30
Leu Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45
Tyr His Ala Ser Gln Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Leu Pro Pro Met
                85                  90                  95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100                 105


<210> 25
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

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


<210> 26
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 26
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Glu Phe Phe
            20                  25                  30
Leu Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Thr Pro Lys Leu Leu Ile
```

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

<210> 27
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 27

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

<210> 28
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 28

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

<210> 29
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 29

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Tyr Leu Ser
            20                  25                  30
Leu Leu Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Thr Pro Lys Leu Leu Ile
```

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

<210> 30
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 30

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

<210> 31
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 31

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

<210> 32
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 32

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gln Gln Trp
            20                  25                  30
Leu Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
```

```
        35                  40                  45
Tyr Lys Ala Ser Ile Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Glu Arg Tyr Pro Phe
                85                  90                  95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100                 105
```

<210> 33
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 33

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

<210> 34
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 34

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

<210> 35
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 35

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
            20                  25                  30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
```

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

<210> 36
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 36

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

<210> 37
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 37

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

<210> 38
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 38

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asp Arg Phe
            20                  25                  30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
```

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

<210> 39
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 39

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

<210> 40
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 40

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

<210> 41
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 41

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Lys Gln Phe
            20                  25                  30
Leu Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
```

```
        35                  40                  45
Tyr Gln Ala Ser Tyr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Glu Val Tyr Pro Phe
                85                  90                  95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100                 105
```

<210> 42
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 42

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

<210> 43
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 43

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

<210> 44
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 44

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asp Asn Trp
            20                  25                  30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
```

```
        35                  40                  45
Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Arg Ser Ala Pro Gln
                85                  90                  95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100                 105
```

<210> 45
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 45

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

<210> 46
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 46

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

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

<400> 47

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile His Trp Leu
            20                  25                  30
Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
```

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

<210> 48
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 48

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

<210> 49
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 49

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

<210> 50
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 50

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Asp Arg Glu
            20                  25                  30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Met Leu Leu Ile
```

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

<210> 51
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 51

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

<210> 52
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 52

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

<210> 53
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 53

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Lys Ile Asp Asp Ala
            20                  25                  30
Leu Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
```

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

<210> 54
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 54

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

<210> 55
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 55

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

<210> 56
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 56

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gln Ile Met Arg Ser
            20                  25                  30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
```

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

<210> 57
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 57

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

<210> 58
<211> 116
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 58

```
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 Arg Met Tyr
            20                  25                  30
Gln Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ser Ser Ile Ser Ala Ser Gly Ala Gly 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 Lys Ala Ala Ser Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
            100                 105                 110
Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 59
<211> 117
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 59

```
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 Ala Ser Tyr
```

```
            20                  25                  30
Gln Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ser Thr Ile Ser Pro Ser Gly Gly Gly 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 Lys Lys Asp Thr Gly Thr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
            100                 105                 110
Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 60
<211> 116
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 60

```
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 Asn Lys Tyr
            20                  25                  30
Ser Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ser Arg Ile Ser Ser Ser Gly Gly Gly 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 Lys Val Ala Asn Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
            100                 105                 110
Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 61
<211> 124
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 61

```
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 Asn Lys Tyr
            20                  25                  30
Ser Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ser Arg Ile Ser Ser Ser Gly Gly Gly 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 Lys Glu Pro Asp Arg Ser Gly Tyr Leu Thr Arg Val Ala Phe Asp
            100                 105                 110
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 62
<211> 123
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<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 Glu Thr Tyr
            20   25   30
Gln Met Trp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35   40   45
Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Ser Gly 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 Lys Met Cys Pro Arg Cys Arg Asp Val Val Ser Leu Phe Asp Tyr
            100   105   110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115   120

<210> 63
<211> 121
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 63
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 Glu Tyr
            20   25   30
Gly Met Trp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35   40   45
Ser Gly Ile Thr Ala Thr Gly Lys Met 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 Lys Ser Ser Leu Pro Ser Gly Gln Gly His Phe Asp Tyr Trp Gly
            100   105   110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115   120

<210> 64
<211> 122
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 64
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 Arg Glu Tyr
            20   25   30
Gln Met Ser Trp Ala Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35   40   45
Ser Thr Ile Ser Ala Ser Gly Ser Gly 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 Lys Arg Phe Lys Ile Ser Pro Val Phe Ser Ser Phe Asp Tyr Trp
            100   105   110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 65
<211> 122
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 65
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 Ala Glu Tyr
20 25 30
Gln Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ser Ile Ser Val Ser Gly Ala Gly 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 Lys Ser Arg Asn Thr Leu Thr Asp Ser His Arg Phe Asp Tyr Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 66
<211> 124
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 66
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 Thr Arg Tyr
20 25 30
Gln Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ser Ile Ser Ser Ser Gly Ala Gly 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 Lys Trp Ala Ala Asn Phe Ser Gly Asn Tyr Arg Pro Lys Phe Asp
100 105 110
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 67
<211> 122
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 67
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 Lys Asp Tyr
20 25 30
Thr Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Arg Ile Ser Ser Ser Gly Ala Gly 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 Lys Val Gly Asn Ser Ser Arg Val Ser His Thr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 68
<211> 122
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 68
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 Ala Gln Tyr
20 25 30
Ser Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Arg Ile Ser Ser Ser Gly Ser Gly 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 Lys Glu Gly Arg Pro Leu Thr Ala Ser Leu Arg Phe Asp Tyr Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 69
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 69
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Arg Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Met Tyr
20 25 30
Gln Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ser Ile Ser Ala Ser Gly Ala Gly 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 Lys Gly Met Met Pro Leu Ser Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 70
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 70
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 Gly Lys Tyr

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

<210> 71
<211> 120
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 71

```
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 Glu Thr Tyr
            20                  25                  30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ser Ser Ile Gly Met His Gly Arg Pro 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 Lys Gln Lys Thr Ser Gln Ser Gly Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 72
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 72

```
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
Thr Met Glu Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ser Arg Ile Ser Ser Ser Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    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 Lys Arg Thr Ser Leu Ala Asp Val Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 73
<211> 122
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 73

```
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 Arg Ala Tyr
            20                  25                  30
Ala Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ser Thr Ile Ser Gly Thr Gly Asp His 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 Lys Ala His Gly Asn Pro Val Ser Asp Leu Ser Phe Asp Tyr Trp
            100                 105                 110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 74
<211> 120
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 74

```
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 Arg Arg Tyr
            20                  25                  30
Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ser Thr Ile Ser Ser Thr Gly Arg Thr 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 Lys Ala Leu Glu Thr Val Ser Gly Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 75
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 75

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

<210> 76
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 76
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Arg Ile Gly Pro Ser
20 25 30
Leu Leu Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Asn Thr Ser Val Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Arg Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Trp Asn Tyr Pro Phe
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 77
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 77
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Glu Ser Gly
20 25 30
Leu Trp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Asn Ser Ser Phe Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Pro Trp Gln Ser Pro Thr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 78
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 78
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Gly Gln Asn
20 25 30
Leu Trp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Ser Ser Lys Leu Gln Ser Gly Val Pro Pro Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ala Trp Gln Gly Pro Lys
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 79
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 79
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Trp Ile Ser His Arg
            20   25   30
Leu Met Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Tyr Arg Ala Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Ala Arg Met Pro His
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 80
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

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

<210> 81
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 81
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Gly Ser Ala
            20   25   30
Leu Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Tyr Gln Ile Ser Lys Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Glu Ser Trp Pro Phe
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 82
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 82
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Asn Gln Arg Ile Glu Ser Ser
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Leu Ser Ser Ile Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gln Trp Thr Tyr Pro Phe
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 83
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 83
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Gly Lys Ser
20 25 30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Leu Thr Ser Met Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Gln Arg Pro Pro Phe
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 84
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 84
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Lys Trp
20 25 30
Leu Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Glu Ser Ser Leu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Ile Tyr Pro Phe
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 85
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

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

<210> 86
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 86
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Lys Thr Ser
20 25 30
Leu Leu Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Trp Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Leu Asp Trp Pro Phe
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 87
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 87
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Pro Ile Trp Tyr Lys
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Met Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gln Leu Ile His Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 88
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 88
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Asp Asn Asn
20 25 30
Leu Trp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ser Ala Ser Leu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Trp Thr Ser Pro Lys
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 89
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 89
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Glu Tyr
20 25 30
Leu Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr His Ala Ser Val Leu Gln Arg Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ala Phe Ser Pro Arg
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 90
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

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

<210> 91
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 91
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Pro Ile Leu Arg Ala
            20   25   30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Tyr Leu Ser Ser His Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Trp Val Gln Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Thr Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 92
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 92
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Ala Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Arg Ile Met Lys Ala
            20   25   30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Tyr Gln Ala Ser Leu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Gly Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Leu Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Asp Val Trp Pro Phe
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 93
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 93
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Val Ile Asp Arg Thr
            20   25   30
Leu Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Tyr Asn Val Ser Phe Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Glu Ser Lys Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 94
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 94
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Pro Ile Asn Thr Phe
            20   25   30
Leu Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Arg Leu Leu Ile
        35   40   45
Tyr Lys Ser Ser Ile Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Leu Tyr Pro Phe
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 95
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

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

<210> 96
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 96
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Arg Glu
            20   25   30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Met Phe Leu Ile
        35   40   45
Tyr His Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Ser Trp Pro Leu
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 97
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

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

<210> 98
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 98
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Arg Glu
            20   25   30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Met Phe Leu Ile
        35   40   45
Tyr His Ala Ser Arg Leu Gln Arg Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Ser Trp Pro Leu
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 99
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 99
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Gly Arg Glu
            20   25   30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Met Phe Leu Ile
        35   40   45
Tyr His Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Trp Pro Leu
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 100
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

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

<210> 101
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 101
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Trp Ile Gly Arg Glu
            20   25   30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Met Phe Leu Ile
        35   40   45
Tyr His Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Gly Trp Pro Leu
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 102
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 102
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Thr Lys Glu
            20   25   30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Met Leu Leu Ile
        35   40   45
Tyr His Ala Ser Arg Leu Gln Arg Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Ser Trp Pro Leu
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 103
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 103
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Ala Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Gly Arg Glu
            20   25   30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Met Leu Leu Ile
        35   40   45
His His Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Arg Trp Pro Leu
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 104
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 104
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Gly Arg Glu
            20   25   30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Glu Ala Pro Met Leu Leu Ile
        35   40   45
Tyr His Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Phe Tyr Trp Pro Leu
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 105
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

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

<210> 106
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 106
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ala Ile Gly Arg Glu
            20   25   30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Met Leu Leu Ile
        35   40   45
His His Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Gly Trp Pro Leu
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 107
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 107
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Arg Glu
            20   25   30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Met Phe Leu Ile
        35   40   45
Tyr His Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Phe Trp Pro Leu
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

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

<400> 108
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Thr Lys Glu
            20   25   30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Met Leu Leu Ile
        35   40   45
His His Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Ser Trp Pro Leu
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 109
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 109
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Arg Glu
20 25 30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Met Phe Leu Ile
35 40 45
Tyr His Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Leu Trp Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 110
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

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

<210> 111
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 111
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Trp Ile Asp Arg Glu
20 25 30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Met Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr His Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Gly Trp Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 112
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 112
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Phe Lys Glu
            20   25   30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Glu Ala Pro Met Leu Leu Ile
        35   40   45
His His Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Gly Trp Pro Leu
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 113
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 113
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Glu Ile Gly Arg Glu
            20   25   30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Glu Ala Pro Met Pro Leu Ile
        35   40   45
Tyr His Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Phe Thr Trp Pro Leu
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 114
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 114
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Pro Ile Gly Ile Glu
            20   25   30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Met Pro Leu Ile
        35   40   45
Tyr His Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Gly Trp Pro Leu
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gln
            100   105

<210> 115
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

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

<210> 116
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 116
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Arg Glu
            20   25   30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Met Phe Leu Ile
        35   40   45
Tyr His Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Asp Trp Pro Leu
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 117
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 117
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Pro Ile Gly Arg Glu
            20   25   30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Met Phe Leu Ile
        35   40   45
Tyr His Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Gly Trp Pro Leu
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

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

<400> 118
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Trp Ile Gly Arg Glu
            20   25   30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Met Leu Leu Ile
        35   40   45
Tyr His Ala Ser Arg Leu Gln Arg Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Gly Trp Pro Leu
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 119
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 119
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Trp Ile Gly Arg Glu
            20   25   30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Tyr His Ala Ser Arg Leu Gln Arg Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Gly Trp Pro Leu
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 120
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

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

<210> 121
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 121
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Trp Ile Gly Arg Glu
            20   25   30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Met Phe Leu Ile
        35   40   45
His His Ala Ser Arg Leu Gln Arg Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Gly Trp Pro Leu
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 122
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 122
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Trp Ile Gly Arg Glu
            20   25   30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Glu Ala Pro Met Phe Leu Ile
        35   40   45
His His Ala Ser Arg Leu Gln Arg Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Gly Trp Pro Leu
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 123
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 123
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Trp Ile Gly Arg Glu
            20   25   30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Phe Leu Ile
        35   40   45
Tyr His Ala Ser Arg Leu Ile Lys Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Gly Trp Pro Leu
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 124
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 124
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Trp Ile Gly Arg Glu
            20   25   30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Phe Leu Ile
        35   40   45
Tyr His Ala Ser Arg Leu Gln Arg Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Gly Phe Pro Leu
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 125
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

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

<210> 126
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 126
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Trp Ile Gly Arg Glu
            20   25   30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Phe Leu Ile
        35   40   45
Tyr His Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Gly Trp Pro Leu
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 127
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 127
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Trp Ile Gly Arg Glu
            20   25   30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Tyr His Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Gly Trp Pro Leu
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 128
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 128
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ala Trp Ile Gly Arg Glu
            20   25   30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Phe Leu Ile
        35   40   45
Tyr His Ala Ser Arg Leu Ile Lys Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Gly Trp Pro Leu
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 129
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 129
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Trp Ile Gly Arg Glu
            20   25   30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Phe Leu Ile
        35   40   45
Tyr His Ala Ser Arg Leu Tyr Lys Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Gly Trp Pro Leu
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 130
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 130
Asp Ile Gln Met Ile Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Trp Ile Gly Arg Glu
            20   25   30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
His His Ala Ser Arg Leu Gln Arg Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Thr Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Gly Trp Pro Leu
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 131
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 131
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Trp Ile Gly Arg Glu
            20   25   30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Pro Leu Ile
        35   40   45
Tyr His Ala Ser Arg Leu Gln Arg Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Gly Trp Pro Leu
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Glu Arg
            100   105

<210> 132
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 132
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Trp Ile Gly Arg Glu
            20   25   30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Asp Pro Lys Pro Leu Ile
        35   40   45
Tyr His Ala Ser Arg Leu Gln Arg Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Gly Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Gly Trp Pro Leu
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 133
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 133
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Trp Ile Gly Arg Glu
            20   25   30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Asp Pro Lys Val Leu Ile
        35   40   45
Phe His Ala Ser Arg Leu Gln Arg Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Gly Trp Pro Leu
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 134
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 134
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Trp Ile Gly Arg Glu
            20   25   30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Gln Leu Ile
        35   40   45
Tyr His Ala Ser Arg Leu Gln Arg Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Thr Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Gly Trp Pro Leu
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 135
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 135
Gly Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Trp Ile Gly Arg Glu
            20   25   30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Ser Lys Pro Leu Ile
        35   40   45
Tyr His Ala Ser Arg Leu Gln Arg Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Gly Trp Pro Leu
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 136
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 136
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Trp Ile Gly Arg Glu
20 25 30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Asp Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
His His Ala Ser Arg Leu Gln Arg Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Gly Trp Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 137
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 137
Asp Ile Gln Met Thr Gln Phe Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Trp Ile Gly Arg Glu
20 25 30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Asp Pro Lys Pro Leu Ile
35 40 45
Tyr His Ala Ser Arg Leu Gln Arg Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Leu Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Gly Trp Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 138
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 138
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Trp Ile Gly Arg Glu
20 25 30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Pro Leu Ile
35 40 45
Tyr His Ala Ser Arg Leu Gln Arg Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Gly Trp Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 139
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 139
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Ile Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Trp Ile Gly Arg Glu
            20   25   30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Phe His Ala Ser Arg Leu Gln Arg Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Gly Trp Pro Leu
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 140
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 140
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Trp Ile Gly Arg Glu
            20   25   30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Pro Leu Ile
        35   40   45
Tyr His Ala Ser Arg Leu Gln Arg Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ile Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Gly Trp Pro Leu
                85   90   95
Thr Leu Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 141
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 141
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Pro Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Trp Ile Gly Arg Glu
            20   25   30
Leu Arg Trp Cys Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Phe His Ala Ser Arg Leu Gln Arg Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Gly Trp Pro Leu
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 142
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 142
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Trp Ile Gly Arg Glu
            20   25   30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
His His Ala Ser Arg Leu Gln Arg Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Gly Trp Pro Leu
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 143
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 143
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Trp Ile Gly Arg Glu
            20   25   30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
His His Ala Ser Arg Leu Gln Arg Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Ala Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Gly Trp Pro Leu
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Trp Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 144
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 144
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Trp Ile Gly Arg Glu
            20   25   30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Phe
        35   40   45
His His Ala Ser Arg Leu Gln Arg Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Gly Trp Pro Leu
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 145
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 145
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Trp Ile Gly Arg Glu
20 25 30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Phe His Ala Ser Arg Leu Gln Arg Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Gly Trp Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 146
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 146
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Trp Ile Gly Arg Glu
20 25 30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Met Pro Leu Ile
35 40 45
Tyr His Ala Ser Arg Leu Gln Arg Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Gly Trp Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 147
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 147
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Trp Ile Gly Arg Glu
20 25 30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Phe His Ala Ser Arg Leu Gln Arg Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Ala Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Gly Trp Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 148
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 148
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Thr Ser Gln Trp Ile Gly Arg Glu
            20   25   30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
His His Ala Ser Arg Leu Gln Arg Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Gly Trp Pro Leu
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 149
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 149
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp His Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Trp Ile Gly Arg Glu
            20   25   30
Leu Arg Trp Asp Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Tyr His Ala Ser Arg Leu Gln Arg Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Gly Trp Pro Leu
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 150
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 150
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Trp Ile Gly Arg Glu
            20   25   30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Thr Pro Leu Ile
        35   40   45
Tyr His Ala Ser Arg Leu Gln Arg Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Gly Trp Pro Leu
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 151
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 151
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Trp Ile Gly Arg Glu
20 25 30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Gln Leu Ile
35 40 45
Tyr His Ala Ser Arg Leu Gln Arg Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Ser Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Gly Trp Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Ala Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 152
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 152
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Ala Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Trp Ile Gly Arg Glu
20 25 30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Phe His Ala Ser Arg Leu Gln Arg Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Gly Trp Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 153
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 153
Gly Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Trp Ile Gly Arg Glu
20 25 30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Asp Pro Lys Pro Leu Ile
35 40 45
Tyr His Ala Ser Arg Leu Gln Arg Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Gly Trp Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 154
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 154
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Trp Ile Gly Arg Glu
            20   25   30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile
        35   40   45
Phe His Ala Ser Arg Leu Gln Arg Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Gly Trp Pro Leu
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 155
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 155
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Trp Ile Gly Arg Glu
            20   25   30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Asp Pro Lys Pro Leu Ile
        35   40   45
Tyr His Ala Ser Arg Leu Gln Arg Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Gly Trp Pro Leu
                85   90   95
Thr Ser Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 156
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 156
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Trp Ile Gly Arg Glu
            20   25   30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Glu Pro Gly Glu Ala Pro Lys Pro Leu Ile
        35   40   45
Tyr His Ala Ser Arg Leu Gln Arg Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Asp Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Gly Trp Pro Leu
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 157
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 157
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Trp Ile Gly Arg Glu
            20   25   30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Glu Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
His His Ala Ser Arg Leu Gln Arg Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Gly Trp Pro Leu
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 158
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 158
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Trp Ile Gly Arg Glu
            20   25   30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Phe His Ala Ser Arg Leu Gln Arg Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Tyr Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Gly Trp Pro Leu
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 159
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 159
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Trp Ile Gly Arg Glu
            20   25   30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Pro Leu Ile
        35   40   45
Tyr His Ala Ser Arg Leu Gln Arg Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Gly Trp Pro Leu
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 160
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 160
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Trp Ile Gly Arg Glu
            20   25   30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Gln Leu Ile
        35   40   45
Tyr His Ala Ser Arg Leu Gln Arg Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Gly Trp Pro Leu
                85   90   95
Thr Ser Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 161
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 161
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Trp Ile Asp Arg Glu
            20   25   30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Gln Leu Ile
        35   40   45
Tyr His Ala Ser Arg Leu Gln Arg Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Gly Trp Pro Leu
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 162
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 162
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Trp Ile Gly Arg Glu
            20   25   30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Pro Leu Ile
        35   40   45
Tyr His Ala Ser Arg Leu Gln Arg Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Gly Trp Pro Leu
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 163
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 163
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Trp Val Gly Arg Glu
            20   25   30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Lys Ala Pro Lys Gln Leu Ile
        35   40   45
Tyr His Ala Ser Arg Leu Gln Arg Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Gly Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Gly Trp Pro Leu
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 164
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 164
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp His Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Trp Ile Gly Arg Glu
            20   25   30
Leu Arg Trp Asp Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Phe Leu Ile
        35   40   45
Tyr His Ala Ser Arg Leu Gln Arg Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Gly Trp Pro Leu
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 165
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 165
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Trp Ile Gly Arg Glu
            20   25   30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Gly Leu Ile
        35   40   45
Tyr His Ala Ser Arg Leu Gln Arg Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Gly Trp Pro Leu
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 166
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 166
Asp Ile His Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln His Ile Gly Arg Ser
            20   25   30
Leu Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Tyr Tyr Thr Ser Ile Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gln Gly Glu Phe Pro Phe
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 167
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 167
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln His Ile Lys Asn Phe
            20   25   30
Leu Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Tyr His Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Met Asp Glu Pro Arg
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 168
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 168
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Val Ile Ser Val Ala
            20   25   30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Tyr Gln Gly Ser Ile Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Trp Gln Trp Pro Phe
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 169
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 169
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ala Ile Gly Asn Met
20 25 30
Leu Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Asn Ala Ser Tyr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Tyr Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Glu Met Ile Pro His
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Gly Ile Lys Arg
100 105

<210> 170
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 170
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Glu Glu
20 25 30
Leu Leu Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ser Ala Ser Ser Leu Arg Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Val Thr Ser Pro Asn
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 171
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 171
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Gln Thr Phe
20 25 30
Leu Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ser Ser Ser Ile Leu Gln Arg Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Asn Tyr Pro Phe
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 172
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 172
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Asp Arg Glu
            20   25   30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Met Leu Leu Ile
        35   40   45
Tyr His Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Asp Phe Pro Leu
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 173
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 173
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Asp Arg Glu
            20   25   30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Met Phe Leu Ile
        35   40   45
Tyr His Ala Ser Arg Leu Gln Arg Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Asp Phe Pro Leu
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 174
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 174
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Asp Arg Glu
            20   25   30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Met Phe Leu Ile
        35   40   45
Tyr His Ala Ser Arg Leu Gln His Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Asp Phe Pro Leu
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 175
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 175
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Asp Arg Glu
            20   25   30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Val Phe Leu Ile
        35   40   45
Tyr His Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Asp Phe Pro Leu
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 176
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 176
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Asp Arg Glu
            20   25   30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Met Phe Leu Ile
        35   40   45
Tyr His Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Arg Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Asp Phe Pro Leu
                85   90   95
Thr Ser Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 177
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 177
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Asp Arg Glu
            20   25   30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Met Phe Leu Ile
        35   40   45
Tyr His Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Tyr Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Asp Phe Pro Leu
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 178
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 178
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Asp Arg Glu
            20   25   30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Met Phe Leu Ile
        35   40   45
Tyr His Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Asp Phe Pro Leu
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 179
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 179
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Asp Arg Glu
            20   25   30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Met Pro Leu Ile
        35   40   45
Tyr His Ala Ser Arg Leu Gln Arg Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Arg Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Asp Phe Pro Leu
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 180
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 180
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Gly Arg Glu
            20   25   30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Met Phe Leu Ile
        35   40   45
Tyr His Ala Ser Arg Leu Gln Arg Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Asp Phe Pro Leu
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 181
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 181
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Asp Arg Glu
20 25 30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Arg Phe Leu Ile
35 40 45
Tyr His Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Asp Phe Pro Leu
85 90 95
Thr Ile Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 182
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 182
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Gly Arg Glu
20 25 30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Met Phe Leu Ile
35 40 45
Tyr His Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Asp Phe Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 183
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 183
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Asp Arg Glu
20 25 30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Asp Pro Met Phe Leu Ile
35 40 45
Tyr His Ala Ser Arg Leu Gln Arg Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Tyr Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Asp Phe Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 184
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 184
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Asp Arg Glu
            20   25   30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Met Phe Leu Ile
        35   40   45
Tyr His Ala Ser Arg Leu Leu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Phe Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Asp Phe Pro Leu
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 185
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 185
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Arg Glu
            20   25   30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Met Phe Leu Ile
        35   40   45
Tyr His Ala Ser Arg Leu Gln Arg Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Asp Phe Pro Leu
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 186
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 186
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Asp Arg Glu
            20   25   30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Met Pro Leu Ile
        35   40   45
Tyr His Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Asp Phe Pro Leu
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 187
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 187
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Asp Arg Glu
            20   25   30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Glu Ala Pro Met Phe Leu Ile
        35   40   45
Tyr His Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Asp Phe Pro Leu
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 188
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 188
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Asp Arg Glu
            20   25   30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Met Phe Leu Ile
        35   40   45
Tyr His Ala Ser Arg Leu Gln Arg Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Asp Phe Pro Leu
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Asn Lys Arg
            100   105

<210> 189
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 189
Glu Ile Lys Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys Asn Ile Asp Arg Glu
            20   25   30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Met Phe Leu Ile
        35   40   45
Tyr His Ala Ser Arg Leu Leu Lys Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Asp Phe Pro Leu
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 190
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 190
Pro Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Ile Asp Arg Glu
20 25 30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Met Phe Leu Ile
35 40 45
Tyr His Ala Ser Arg Leu Met Lys Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Asp Phe Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 191
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 191
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Asn Asn Ile Asp Arg Glu
20 25 30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Met Phe Leu Ile
35 40 45
Tyr His Ala Ser Arg Leu Met Lys Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Asp Phe Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 192
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 192
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Asp Arg Glu
20 25 30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Met Phe Leu Ile
35 40 45
Tyr His Ala Ser Arg Leu Leu Arg Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Asp Phe Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 193
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 193
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Asp Arg Glu
20 25 30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Met Phe Leu Ile
35 40 45
Tyr His Ala Ser Arg Leu Arg Arg Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Asp Phe Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 194
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 194
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Asp Arg Glu
20 25 30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Met Phe Leu Ile
35 40 45
Tyr His Ala Ser Arg Leu Gln Arg Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Asp Phe Pro Leu
85 90 95
Thr Ile Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 195
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 195
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Asp Arg Glu
20 25 30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Asp Pro Met Phe Leu Ile
35 40 45
Tyr His Ala Ser Arg Leu Gln Arg Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Asp Phe Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 196
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 196
Asn Ile Asp Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Asp Arg Glu
            20   25   30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Met Phe Leu Ile
        35   40   45
Tyr His Ala Ser Arg Leu Tyr Arg Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Asp Phe Pro Leu
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 197
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 197
His Ile Ser Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Asn Ile Asp Arg Glu
            20   25   30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Met Phe Leu Ile
        35   40   45
Tyr His Ala Ser Arg Leu Ile Lys Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Asp Phe Pro Leu
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 198
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 198
Glu Ile Arg Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Asn Asn Ile Asp Arg Glu
            20   25   30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Met Phe Leu Ile
        35   40   45
Tyr His Ala Ser Arg Leu Tyr Lys Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Gly Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Asp Phe Pro Leu
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 199
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 199
Arg Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Asn Asn Ile Asp Arg Glu
            20   25   30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Met Phe Leu Ile
        35   40   45
Tyr His Ala Ser Arg Leu Ile Lys Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Asp Phe Pro Leu
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 200
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 200
Pro Ile Arg Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ala Asn Ile Asp Arg Glu
            20   25   30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Met Phe Leu Ile
        35   40   45
Tyr His Ala Ser Arg Leu Ile Lys Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Asp Phe Pro Leu
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 201
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 201
Thr Ile Ser Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Asn Ile Asp Arg Glu
            20   25   30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Met Phe Leu Ile
        35   40   45
Tyr His Ala Ser Arg Leu Tyr Arg Gly Ala Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Asp Phe Pro Leu
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 202
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 202
Arg Ile Leu Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Leu Asn Ile Asp Arg Glu
            20   25   30
Leu Arg Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Met Phe Leu Ile
        35   40   45
Tyr His Ala Ser Arg Leu His Lys Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Asp Phe Pro Leu
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 203
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 203
Gly Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ile Asn Ile Asp Arg Glu
            20   25   30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Met Phe Leu Ile
        35   40   45
Tyr His Ala Ser Arg Leu His Lys Gly Ala Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Asp Phe Pro Leu
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 204
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 204
Ser Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Asp Arg Glu
            20   25   30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Met Phe Leu Ile
        35   40   45
Tyr His Ala Ser Arg Leu His Lys Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Asp Phe Pro Leu
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 205
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 205
Asp Ile Leu Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Thr Asn Ile Asp Arg Glu
20 25 30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Met Phe Leu Ile
35 40 45
Tyr His Ala Ser Arg Leu Tyr Lys Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Asp Phe Pro Leu
85 90 95
Thr Leu Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 206
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 206
Gln Ile Asn Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Asn Ile Asp Arg Glu
20 25 30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Met Phe Leu Ile
35 40 45
Tyr His Ala Ser Arg Leu Ile Lys Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Asp Phe Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 207
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 207
Thr Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Asp Arg Glu
20 25 30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Met Phe Leu Ile
35 40 45
Tyr His Ala Ser Arg Leu Ile Lys Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Asp Phe Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 208
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 208
Gln Ile Leu Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Asn Ile Asp Arg Glu
20 25 30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Met Phe Leu Ile
35 40 45
Tyr His Ala Ser Arg Leu Met Lys Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Asp Phe Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 209
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 209
Gln Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile Asp Arg Glu
20 25 30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Met Phe Leu Ile
35 40 45
Tyr His Ala Ser Arg Leu Tyr Lys Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Asp Phe Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

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

<400> 210
Asp Ile Leu Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Asn Ile Asp Arg Glu
20 25 30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Met Phe Leu Ile
35 40 45
Tyr His Ala Ser Arg Leu Met Lys Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Asp Phe Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

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

<400> 211
Gly Ile Glu Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Asn Asn Ile Asp Arg Glu
            20   25   30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Met Phe Leu Ile
        35   40   45
Tyr His Ala Ser Arg Leu His Arg Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Asp Phe Pro Leu
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

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

<400> 212
Gly Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Asn Asn Ile Asp Arg Glu
            20   25   30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Met Phe Leu Ile
        35   40   45
Tyr His Ala Ser Arg Leu Tyr Lys Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Asp Phe Pro Leu
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

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

<400> 213
Pro Ile Lys Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Arg Asn Ile Asp Arg Glu
            20   25   30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Met Phe Leu Ile
        35   40   45
Tyr His Ala Ser Arg Leu Met His Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Asp Phe Pro Leu
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 214
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 214
Asn Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Asp Arg Glu
            20   25   30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Met Phe Leu Ile
        35   40   45
Tyr His Ala Ser Arg Leu Tyr Lys Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Asp Phe Pro Leu
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 215
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 215
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
            20   25   30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Tyr Gly Thr Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Leu Tyr Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg Arg
            100   105

<210> 216
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 216
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
            20   25   30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Tyr Gly Thr Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg Arg
            100   105

<210> 217
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 217
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
            20   25   30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Tyr Gly Thr Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Phe Phe Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg Arg
            100   105

<210> 218
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 218
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
            20   25   30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Tyr Gly Thr Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg Arg
            100   105

<210> 219
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 219
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
            20   25   30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Tyr Gly Thr Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Phe His Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg Arg
            100   105

<210> 220
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 220
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Phe Leu Asn
            20   25   30
Leu Glu Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Tyr Gly Thr Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg Arg
            100   105

<210> 221
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 221
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
            20   25   30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Tyr Gly Thr Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Leu Phe Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg Arg
            100   105

<210> 222
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 222
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
            20   25   30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Glu Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Tyr Gly Thr Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Leu Tyr Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg Arg
            100   105

<210> 223
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 223
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
            20   25   30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Tyr Gly Thr Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Gly Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Leu Tyr Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg Arg
            100   105

<210> 224
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 224
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
            20   25   30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Arg Leu Leu Ile
        35   40   45
Tyr Gly Thr Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Leu Tyr Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg Arg
            100   105

<210> 225
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 225
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Pro Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
            20   25   30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Tyr Gly Thr Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Tyr Leu Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg Arg
            100   105

<210> 226
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 226
Asp Ile Gln Val Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
            20   25   30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Tyr Gly Thr Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg Arg
            100   105

<210> 227
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 227
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
            20   25   30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Tyr Gly Thr Ser Asp Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Trp Met Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg Arg
            100   105

<210> 228
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 228
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
            20   25   30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Tyr Gly Thr Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Gly Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Tyr His Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg Arg
            100   105

<210> 229
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 229
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
            20   25   30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Tyr Gly Thr Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Tyr Tyr Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg Arg
            100   105

<210> 230
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 230
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Trp Leu Asn
            20   25   30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Glu Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Tyr Gly Thr Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg Arg
            100   105

<210> 231
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 231
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
            20   25   30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Glu Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Tyr Gly Thr Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Leu Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg Arg
            100   105

<210> 232
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 232
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
            20   25   30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Tyr Gly Thr Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Leu Tyr Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg Arg
            100   105

<210> 233
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 233
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Leu Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
            20   25   30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Tyr Gly Thr Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Leu Tyr Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg Arg
            100   105

<210> 234
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 234
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
            20   25   30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Tyr Gly Thr Ser Asp Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Leu Tyr Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg Arg
            100   105

<210> 235
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 235
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Trp Leu Asn
            20   25   30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Tyr Gly Thr Ser Asp Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Met Phe Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg Arg
            100   105

<210> 236
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 236
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
            20   25   30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Tyr Gly Thr Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Leu Tyr Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Asn Arg Arg
            100   105

<210> 237
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 237
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Ile Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
            20   25   30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Tyr Gly Thr Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Val Phe Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg Arg
            100   105

<210> 238
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 238
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
            20   25   30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Glu Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Tyr Gly Thr Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Leu Phe Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg Arg
            100   105

<210> 239
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 239
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
            20   25   30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Tyr Gly Thr Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Tyr Gly Thr Asn Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Leu Tyr Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg Arg
            100   105

<210> 240
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 240
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
            20   25   30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Tyr Gly Thr Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Leu Tyr Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg Arg
            100   105

<210> 241
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 241
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Thr Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Leu Tyr Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg Arg
100 105

<210> 242
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 242
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Phe Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
His Gly Thr Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Leu Tyr Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg Arg
100 105

<210> 243
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 243
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Thr Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Ala Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Leu Tyr Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg Arg
100 105

<210> 244
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 244
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
            20   25   30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Tyr Gly Ser Ser Tyr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg Arg
            100   105

<210> 245
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 245
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
            20   25   30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Arg Gly Val Ser Glu 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 Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg Arg
            100   105

<210> 246
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 246
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
            20   25   30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Ser Leu Ala Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg Arg
            100   105

<210> 247
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 247
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
            20   25   30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Gly Leu Thr Ser Asp Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg Arg
            100   105

<210> 248
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 248
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
            20   25   30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Tyr Gly Thr Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Arg Arg
            100   105

<210> 249
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 249
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ala Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
            20   25   30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Asn Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Tyr Gly Thr Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg Arg
            100   105

<210> 250
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 250
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Val Ile Tyr Leu Asn
20 25 30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Thr Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg Arg
100 105

<210> 251
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 251
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
20 25 30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Arg Thr Ser Ser Asp Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg Arg
100 105

<210> 252
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 252
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
20 25 30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Thr Val Gly Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg Arg
100 105

<210> 253
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 253
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
            20   25   30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Ala Leu Val Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg Arg
            100   105

<210> 254
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 254
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
            20   25   30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
His His Cys Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg Arg
            100   105

<210> 255
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 255
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
            20   25   30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Ser Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Ser Ser Ser Ser Asp Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg Arg
            100   105

<210> 256
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 256
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
20 25 30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Ser Leu Val Ser Asp Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg Arg
100 105

<210> 257
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 257
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Pro Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
20 25 30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Ser Leu Ser Ser Asp Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
85 90 95
Ala Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg Arg
100 105

<210> 258
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 258
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
20 25 30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Leu Tyr Ser Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg Arg
100 105

<210> 259
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 259
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
            20   25   30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Asn Phe Gly Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg Arg
            100   105

<210> 260
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 260
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
            20   25   30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Ser Trp Ser Ser Phe Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg Arg
            100   105

<210> 261
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 261
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
            20   25   30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Glu Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Tyr Gly Thr Ser Asp Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg Arg
            100   105

<210> 262
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 262
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
            20   25   30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Tyr Gly Thr Ser Asp Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg Arg
            100   105

<210> 263
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 263
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
            20   25   30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Glu Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Asn Phe Gly Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg Arg
            100   105

<210> 264
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 264
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
            20   25   30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Asn Phe Gly Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg Arg
            100   105

<210> 265
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 265
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
            20   25   30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Tyr Phe Gly Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg Arg
            100   105

<210> 266
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 266
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
            20   25   30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Asn Phe Gly Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 267
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 267
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
            20   25   30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Asn Phe Gly Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 268
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 268
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Leu Ile Tyr Leu Asn
            20   25   30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Asn Phe Gly Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 269
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 269
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Arg Ile Tyr Leu Asn
            20   25   30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Asn Phe Gly Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 270
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 270
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ala Ile Tyr Leu Asn
            20   25   30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Asn Phe Gly Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 271
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 271
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gln Ile Tyr Leu Asn
20 25 30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Asn Phe Gly Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 272
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 272
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Thr Ile Tyr Leu Asn
20 25 30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Asn Phe Gly Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 273
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 273
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Tyr Leu Asn
20 25 30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Thr Leu Leu Ile
35 40 45
Asn Phe Gly Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 274
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 274
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
            20   25   30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Asn Phe Gly Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ala Phe Tyr Phe Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 275
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 275
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
            20   25   30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Asn Phe Gly Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Gly Phe Tyr Phe Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 276
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 276
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
            20   25   30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Asn Phe Gly Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Tyr Tyr Phe Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 277
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 277
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
20 25 30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Asn Phe Gly Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Gly Tyr Phe Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 278
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 278
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
20 25 30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Asn Phe Gly Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Ala Phe Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 279
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 279
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
20 25 30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Asn Phe Gly Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Leu Phe Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 280
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 280
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
20 25 30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Asn Phe Gly Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Tyr His Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 281
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 281
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
20 25 30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Asn Phe Gly Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Tyr Trp Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 282
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 282
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
20 25 30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Asn Phe Gly Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Pro
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 283
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 283
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
            20   25   30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Asn Phe Gly Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Trp Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 284
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 284
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Phe Leu Asn
            20   25   30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Asn Phe Gly Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 285
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 285
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
            20   25   30
Leu Met Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Asn Phe Gly Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 286
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 286
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
            20   25   30
Leu Leu Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Arg Leu Leu Ile
        35   40   45
Asn Phe Gly Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 287
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 287
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Ala Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
            20   25   30
Leu Met Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Asn Phe Gly Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 288
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 288
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
            20   25   30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Asn Phe Gly Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 289
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 289
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
20 25 30
Leu Leu Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Asn Phe Gly Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 290
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 290
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
20 25 30
Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Asn Phe Gly Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 291
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 291
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
20 25 30
Leu Pro Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Asn Phe Gly Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 292
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 292
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
            20   25   30
Leu Lys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Asn Phe Gly Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 293
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 293
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
            20   25   30
Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Asn Phe Gly Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 294
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 294
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
            20   25   30
Leu Glu Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Asn Phe Gly Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 295
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 295
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
            20   25   30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Asn Phe Gly Ser Glu Leu Thr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 296
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 296
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
            20   25   30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Asn Phe Gly Ser Glu Leu Asn Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 297
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 297
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
            20   25   30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Asn Phe Gly Ser Glu Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 298
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 298
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
            20   25   30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Asn Phe Gly Ser Glu Leu Phe Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 299
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 299
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
            20   25   30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Asn Phe Gly Ser Glu Leu Leu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 300
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 300
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
            20   25   30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Asn Phe Gly Ser Glu Leu Arg Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 301
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 301
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
            20   25   30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Asn Phe Gly Ser Glu Leu Pro Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 302
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 302
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
            20   25   30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Pro Leu Ile
        35   40   45
Asn Phe Gly Ser Glu Leu Gln Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 303
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 303
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
            20   25   30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Asn Phe Gly Ser Glu Leu Gln Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 304
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 304
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
            20   25   30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Asn Phe Gly Ser Glu Leu Gln His Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 305
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 305
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
            20   25   30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Asn Phe Gly Ser Glu Leu Gln Leu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Gly Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 306
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 306
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
            20   25   30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Asn Phe Gly Ser Glu Leu Gln Lys Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 307
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 307
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
            20   25   30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Asn Phe Gly Ser Glu Leu Gln Phe Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 308
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 308
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
            20   25   30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Asn Phe Gly Ser Glu Leu Gln Gln Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 309
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 309
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
            20   25   30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Asn Phe Gly Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Thr Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 310
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 310
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
20 25 30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Asn Phe Gly Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Lys Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 311
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 311
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
20 25 30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Asn Phe Gly Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 312
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 312
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
20 25 30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Asn Phe Gly Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Ser Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 313
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 313
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
            20   25   30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Asn Phe Gly Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 314
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 314
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
            20   25   30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Asn Phe Gly Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ala Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 315
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 315
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
            20   25   30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Asn Phe Gly Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ala Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 316
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 316
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
            20   25   30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Asn Phe Gly Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gly Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 317
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 317
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
            20   25   30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Ser Phe Gly Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 318
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 318
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
            20   25   30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Thr Phe Gly Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 319
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 319
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
            20   25   30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Met Phe Gly Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 320
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 320
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
            20   25   30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Val Phe Gly Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 321
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 321
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
            20   25   30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Lys Phe Gly Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 322
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 322
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
            20   25   30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Ser Phe Gly Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Arg Gly
    50   55   60
Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 323
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 323
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
            20   25   30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Asn Tyr Gly Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 324
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 324
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
            20   25   30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Asn Ser Gly Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 325
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 325
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
            20   25   30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Asn Leu Gly Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 326
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 326
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
            20   25   30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Asn Gly Gly Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 327
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 327
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Pro Asn
            20   25   30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Asn Ser Gly Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 328
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 328
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
            20   25   30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Asn Leu Gly Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 329
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 329
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
            20   25   30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Asn Phe Ser Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 330
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 330
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
            20   25   30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Asn Phe Ala Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 331
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 331
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
            20   25   30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Asn Phe Val Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 332
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 332
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
            20   25   30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Asn Phe Gly Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 333
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 333
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
            20   25   30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Asn Phe Gly Ser Ala Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 334
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 334
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
            20   25   30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Asn Phe Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 335
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 335
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
            20   25   30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Asn Phe Gly Ser Asp Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 336
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 336
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
            20   25   30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Ser Phe Gly Ser Glu Leu Arg Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 337
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 337
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
            20   25   30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Ser Phe Gly Ser Glu Leu Gln Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 338
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 338
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
            20   25   30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Ser Phe Gly Ser Glu Leu Arg Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 339
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 339
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
            20   25   30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Asn Phe Gly Ser Glu Leu Arg Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 340
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 340
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
            20   25   30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Ser Phe Gly Ser Glu Leu Gln Lys Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 341
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 341
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
            20   25   30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Ser Phe Gly Ser Glu Leu Arg Lys Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 342
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 342
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
            20   25   30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Asn Phe Gly Ser Glu Leu Arg Lys Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 343
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 343
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Thr Ile Tyr Leu Asn
            20   25   30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Ser Phe Gly Ser Glu Leu Gln Lys Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 344
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 344
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Thr Ile Tyr Leu Asn
            20   25   30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Asn Phe Gly Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ala Phe Tyr Phe Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 345
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 345
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
            20   25   30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Ser Phe Gly Ser Glu Leu Gln Lys Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Phe Tyr Phe Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 346
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 346
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Thr Ile Tyr Leu Asn
            20   25   30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Ser Phe Gly Ser Glu Leu Gln Lys Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Phe Tyr Phe Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 347
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 347
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gln Ile Tyr Asn Ala
            20   25   30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Arg Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Tyr His Lys Ser Gln Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Tyr Ser Phe Pro His
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 348
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 348
Asp Ile Lys Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Gly Arg Glu
            20   25   30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Tyr His Ala Ser His Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Tyr Phe Pro Leu
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 349
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 349
Asp Ile Lys Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Gly Arg Glu
            20   25   30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Tyr His Ala Ser His Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Tyr Phe Pro Leu
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 350
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 350
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gtggattggt agggagttac gttggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctatgttcct gatctatcat gcgtccaggt tgcaaagagg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgggt ggcctctgac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg   324

<210> 351
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 351
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gtggattggt agggagttac gttggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagttcct gatctatcat gcgtccaggt tgcaaagagg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgggt ggcctctgac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg   324

<210> 352
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 352
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt acgtccgatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcag acgg   324

<210> 353
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 353
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttccgagt tgcaaagtgg tgtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcag acgg 324

<210> 354
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 354
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttccgagt tgcaaagtgg tgtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcag acgg 324

<210> 355
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 355
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttccgagt tgcaaagtgg tgtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 356
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 356
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttccgagt tgcaaagtgg tgtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 357
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 357
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gagcatttat tatttttac attggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatcgg gcatcctctt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag gtgtggcgtc ctcctcttac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 358
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 358
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gagcatttat cagagtttag attggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctattat gcatccgtgt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag ctgtctcgtc cgccttttac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 359
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 359
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctacat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gtgcaagtca gagcattgag gagatgttat attggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctataat gcatccaggt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcattctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcgacag gtggtgggta cgcctcatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 360
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 360
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattgat gattatttaa attggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctattgg gcatccaggt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag aggtggttga cgccttcgac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 361
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 361
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattgag gagatgttat attggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctataat gcatccaggt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcgacag gtggtgggta cgcctcatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 362
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 362
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattgat gattatttaa attggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctattgg gcatccaggt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagtag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag aagtggatgg gtcctcatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 363
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 363

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gaacattgat tgggggttag attggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatatg gcatcccgtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag ttgagtatgt ggccttttac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 364
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 364
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattctg gattatttaa gttggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctattgg gcatccaagt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag aagtggatgg gtcctcatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 365
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 365
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gagcatttct gagtatttat attggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatcat gcatccactt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcgacag tatctgcggc ctcctttgac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 366
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 366
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ccgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gtggattggg gtgagtttaa attggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatcag agttccctgt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag gtgtatattt ttccttttac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 367
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 367
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gcctattgag cgttggttat attggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt gcgtccgagt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagaggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgcgt atcctttac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 368
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 368
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gaatattgag tggtatttaa attggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt tcgtccttgt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgttttagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag gattggtctt ctccttttac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 369
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 369
gacatccaga tgacccagtc tccatccttt ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggttattggg attacgttaa attggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatcag ggatccttgt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcaacag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tcgtggcaga cgcctttac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 370
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 370
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggagattcgt gctgcgttac agtggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatcag gtttccattt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tctgataggt atcctttac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 371
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 371
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gtatattgcg gagtttttat attggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctataag gcttccattt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaacag tataatgctt atcctttac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 372
<211> 357
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 372
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgcgtctc 60
tcctgtgcag cctccggatt caccttttct gagtatcgga tggcttgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg gtctggagtg ggtctcatct attgagggtg atggtcatat tacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggat accgcggtat attactgtgc gaaatcggat 300
atttcgtatg atcagtttga ctactggggt cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 373
<211> 357
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 373
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgcgtctc 60
tcctgtgcag cctccggatt caccttgag atgtataaga tggcgtgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg gtctagagtg ggtctcaact atttcgagtc gtggtggtac gacttactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaatttcgt 300
ggtagtgggg agtcgtttga ctactggggt cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 374
<211> 354
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 374
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgcgtctc 60
tcctgtgcag cctccggatt caccttggg cgttatacga tgaattgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg gtctagagtg ggtctcatct attggtgcgc agggtcagga tacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggat accgcggtat attactgtgc gaaatataat 300
agtaagcatg cgtttgacta ctggggtcag ggaaccctgg tcaccgtctc gagc 354

<210> 375
<211> 357
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 375
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgcgtctc 60
tcctgtgcag cctccggatt caccttctg tcgtatcaga tggcttgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg gtctagagtg ggtctcaacg attagtggga atggtagtcg tacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggat accgcggtat attactgtgc gaaaagtggg 300
ccgaatgggg ggatgtttga ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 376
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 376
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattaat caggtgttaa attggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatcag gcatcccttt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag ttttggggtt ttccttttac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 377
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 377
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattgag cattggttat attggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatcat gcatcccagt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatttgc cgcctatgac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 378
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 378
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattaag gtttatttac ggtggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctataag gcatcccttt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag gattttgatc atccttcgac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 379
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 379
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattgag ttttttttat attggtacca gcagaaacca 120
gggaaaaccc ctaagctcct gatctatcat gcatcctggt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tattttagtt atcctttgac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 380
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 380
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtagagga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gagcatttat tatttttac attggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatcgg gcatcctctt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag gtgtggcgtc ctcctcttac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 381
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 381
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattact gttgagttaa ggtggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatcat gcatcccgtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatgctactt ggcctctgac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 382
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 382
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gagcatttat ctgagtttat tgtggtacca gcagaaacca 120
gggaaaaccc ctaagctcct gatctataat gcatcccggt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tcgtgggagt ggcctttac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 383
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 383
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattgag cattggttat attggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatcat gcatcccagt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatttgc cgcctatgac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 384
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 384
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt gcatccattt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tgggtttggt tgcctattac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 385
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 385
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattcag cagtggttat attggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctataag gcatccattt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatgagcggt atcctttac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 386
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 386
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattact catgcgttaa agtggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctataag gcatcctttt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tctcagcttc ttcctatgac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 387
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 387
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gagcatttat aattatttaa cttggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt gcatccatgt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag gagaggtctg gtccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 388
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 388
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatttt gcatcccgtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag aatatgctgt tgcctgtgac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 389
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 389
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattagg catttttat attggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatcat gcatccgtgt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatggggatt tgcctttac gttcggtcaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 390
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 390
gacatccaga tgacccagtc tccaccctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattggg tggtggttat attggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatcat gcatccaggt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tataattcta cgcctttac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 391
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 391
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattgat aggtttttag cttggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatcat gcatccgatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tttgatcagt ggcctttac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 392
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 392
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattaag agtaggttag cgtggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctataag gcatcccttt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatagtagga atcctattac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 393
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 393
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattagt cggtctttac attggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatcgg gcatcccgtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag aatcggctta ggcctcatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 394
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 394
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattaag cagtttttat attggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatcag gcatcctatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatgaggttt atcctttac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 395
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 395
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gagcatttat cattatttat attggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatcccttt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcagcttt atcctttac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 396
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 396
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatttt gcatcctctt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag ggttgggatg tgccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 397
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 397
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattgat aattggttac ggtggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatagt gcatcctttt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag gggcgttcgg cgcctcagac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 398
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 398
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gagcatttgg tattggttaa gttggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctattat gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcagcag atgtcgagta ctcctttac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 399
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 399
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattacg atgaggttag ggtggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctataat gcatcccatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tattttgatt atcctacgac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 400
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 400
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattcat tggctgttat cgtggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag aatttggcta ggcctttac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 401
<211> 348
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 401
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgcgtctc 60
tcctgtgcag cctccggatt cacctttagc agctatgcca tgagctgggt ccgccaggtt 120
ccagggaagg gtctagagtg ggtctcatct atttcttttc atggtacgcc tacagggtac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaagggatg 300
ttttattttg actactgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctcgagc 348

<210> 402
<211> 348
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 402
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgcgtctc 60
tcctgtgcag cctccggatt cacctttaat gggtatgata tgttttgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg gtctagagtg ggtctcatct atttcggatt cgggttctgt gacacggtac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaatcttgg 300
gatgagtttg actactgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctcgagc 348

<210> 403
<211> 348
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 403
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgcgtctc 60
tcctgtgcag cctccggatt caccttggt tcgtataaga tgggttgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg gtctagagtg ggtctcatcg attactaagg atggttctaa gacagcttac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaatttcgg 300
ccgaagtttg aatactgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctcgagc 348

<210> 404

<211> 348
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 404
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggGTC cctgcgtctc 60
tcctgtgcag cctccggatt cacctttagc agctatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg gtctagagtg ggtctcagct attagtggta gtggtggtag cacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaagggcgt 300
tttagttttg actactgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctcgagc 348

<210> 405
<211> 348
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 405
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggGTC cctgcgtctc 60
tcctgtgcag cctccggatt cacctttagg aattatgata tgaattgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg gtctagagtg ggtctcagct attagtggta gtggtggtag cacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaaggtttg 300
catacgtttg actactgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctcgagc 348

<210> 406
<211> 348
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 406
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggGTC cctgcgtctc 60
tcctgtgcag cctccggatt cacctttggg ttgtattgga tgagttgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg gtctagagtg ggtctcaacg attgatcagc tgggtgtttc tacattttac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaagggtat 300
gtttattttg actactgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctcgagc 348

<210> 407
<211> 348
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 407
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggGTC cctgcgtctc 60
tcctgtgcag cctccggatt cacctttcct ctgtatgcga tgacttgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg gtctagagtg ggtctcagct attagtggta gtggtggtag cacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaagggtcg 300
aggtattttg actactgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctcgagc 348

<210> 408
<211> 348
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 408
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggGTC cctgcgtctc 60
tcctgtgcag cctccggatt cacctttTat aagtatttga tgtggtgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg gtctagagtg ggtctcagct attagtggta gtggtggtag cacatactac 180
gcggactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaagagggt 300
ttggggtttg actactgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctcgagc 348

<210> 409
<211> 360

<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 409
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggGtc cctgcgtctc 60
tcctgtgcag cctccggatt cacctttcgt aagtataaga tgggttgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg gtctagagtg ggtctcagct attagtggta gtggtggtag cacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaatatcat 300
ttgcagtggg gtcataattt tgactactgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcgagc 360

<210> 410
<211> 360
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 410
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggGtc cctgcgtctc 60
tcctgtgcag cctccggatt cacctttagc agctatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg gtctagagtg ggtctcagct attagtggta gtggtggtag cacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaatatcag 300
acgcgggtgg gtgatggttt tgactactgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcgagc 360

<210> 411
<211> 360
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 411
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggGtc cctgcgtctc 60
tcctgtgcag cctccggatt cacctttagc agctatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg gtctagagtg ggtctcagct attagtggta gtggtggtag cacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaagcgatg 300
tctatggcgg gttcggcttt tgactactgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcgagc 360

<210> 412
<211> 360
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 412
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggGtc cctgcgtctc 60
tcctgtgcag cctccggatt cacctttagc agctatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg gtctagagtg ggtctcagct attagtggta gtggtggtag cacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gacacagcct 300
agggcgctgg ctggttattt tgactactgg ggccagggga ccctggtcac cgtctcgagc 360

<210> 413
<211> 360
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 413
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggGtc cctgcgtctc 60
tcctgtgcag cctccggatt cacctttagc agctatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg gtctagagtg ggtctcagct attagtggta gtggtggtag cacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaaacgctt 300
tcgggttctg atatggcgtt tgactactgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcgagc 360

<210> 414
<211> 360
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 414
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggGtc cctgcgtctc 60
tcctgtgcag cctccggatt cacctttagc agctatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg gtctagagtg ggtctcagct attagtggta gtggtggtag cacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaaggtatg 300
actgttgggc attttcagtt tgactactgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcgagc 360

<210> 415
<211> 360
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 415
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggGtc cctgcgtctc 60
tcctgtgcag cctccggatt cacctttagc agctatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg gtctagagtg ggtctcagct attagtggta gtggtggtag cacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaagcgttt 300
gcgcatgtga tgggggGttt tgactactgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcgagc 360

<210> 416
<211> 360
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 416
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggGtc cctgcgtctc 60
tcctgtgcag cctccggatt cacctttagc agctatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg gtctagagtg ggtctcagct attagtggta gtggtggtag cacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaagctatg 300
agtcataagt ttcaggggtt tgactactgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcgagc 360

<210> 417
<211> 354
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 417
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggGtc cctgcgtctc 60
tcctgtgcag cctccggatt cacctttggt ggttatgcta tggcttgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg gtctagagtg ggtctcaagg atttcgccgt cgggtggggg tacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaaatgatt 300
caggggctta ggtttgacta ctggggtcag ggaaccctgg tcaccgtctc gagc 354

<210> 418
<211> 354
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 418
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggGtc cctgcgtctc 60
tcctgtgcag cctccggatt cacctttgcg gcttattcga tgtcgtgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg gtctagagtg ggtctcaagt attgctcctg atggtactca tacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaatggctt 300
gagcttccta tttttgacta ctggggtcag ggaaccctgg tcaccgtctc gagc 354

<210> 419
<211> 363
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 419
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggGTC cctgcgtctc 60
tcctgtgcag cctccggatt cacctttcct tattatcata tggcgtgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg gtctagagtg ggtctcatcg attacgcctt cgggtggtca gacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaaattcat 300
cgtgcggggg ctgctagtaa ttttgactac tggggtcagg gaaccctggt caccgtctcg 360
agc 363

<210> 420
<211> 372
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 420
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggGTC cctgcgtctc 60
tcctgtgcag cctccggatt cacctttggt gcgtatgaga tgaattgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg gtctagagtg ggtctcaacg attgatagta agggttttaa gacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaatcttcg 300
gtgacgtctc ttttggcgta tagtaggcat tttgactact ggggtcaggg aaccctggtc 360
accgtctcga gc 372

<210> 421
<211> 369
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 421
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggGTC cctgcgtctc 60
tcctgtgcag cctccggatt caccttttcg aattatgata tggcttgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg gtctagagtg ggtctcaagt atttcggata tgggtagggc tacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaaactttt 300
gctactaatg ggatgctttc tggggctttt gactactggg gtcagggaac cctggtcacc 360
gtctcgagc 369

<210> 422
<211> 369
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 422
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggGTC cctgcgtctc 60
tcctgtgcag gctccggatt cacctttcgg gattatccga tgagttgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg gtctagagtg ggtctcaacg atttattctt ggggttctaa gacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggat accgcggtat attactgtgc gaaaatggcg 300
caggcggaga cttcgcctaa taattatttt gactactggg gtcagggaac cctggtcacc 360
gtctcgagc 369

<210> 423
<211> 369
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 423

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggGTC cctgcgtctc 60
tcctgtgcag cctccggatt cacctttgat gattataaga tgagttgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg gtctagagtg ggtctcatcg attaatggtt ctgggcaggg tacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaatctctg 300
gctttggcgt ctactcggca tactggtttt gactactggg gtcagggaac cctggtcacc 360
gtctcgagc 369

<210> 424
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 424
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gtctattggg gagaggttat ggtggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctataat agttccgtgt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag agttggaggg ggcctgctac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 425
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 425
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatattgat cgggctttac agtggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatatg agttccgttt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag caggctgggt atcctttac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 426
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 426
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gaatattgat cgtgagttac gttggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctatgctcct gatctatcat gcgtccaggt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tattttactt ggcctcttac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 427
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 427
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gagtattagt acttcgttac agtggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctattct agttccacgt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag cagtgggagt atcctttac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 428
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 428

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gaatattggt acggcgttat cttggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctattgg gcttccattt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag actaattctt ggcctttac gtttggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 429
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 429
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gaagattgat gatgcgttac agtggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatttg gcgtcccatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tttgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag cagagtaatt ggcctttac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 430
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 430
gacatccgga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gagtattggg cgggcgttac agtggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatcag cgttccatgt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag agttatctgt ggcctttac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 431
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 431
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggagattggg aaggagttat tgtggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgat gtttccgttt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcagtctt atcctaatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 432
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 432
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gcagattatg aggagtttaa attggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatcag agttccattt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag gcgtggcagt atcctttac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 433
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 433
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatattcag cggcgtttag cttggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctataat gtgtcctatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tataatgatt atcctacgac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 434
<211> 348
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 434
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggGTC cctgcgtctc 60
tcctgtgcag cctccggatt caccTTTagg atgtatcaga tgtattgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg gtctagagtg ggtctcaagt attagtgcgt ctggtgcggg tacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaagctgct 300
agtagTTTTg actactgggg tcagggaacc ctggtcaccg tctcgagc 348

<210> 435
<211> 351
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 435
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggGTC cctgcgtctc 60
tcctgtgcag cctccggatt caccttcgct agttatcaga tgtattgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg gtctagagtg ggtctcaact attagtcctt ctggtggggg gacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaaaaggat 300
actggtacgt ttgactactg gggtcaggga accctggtca ccgtctcgag c 351

<210> 436
<211> 348
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 436
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggt ttggtacagc ctgggggGTC cctgcgtctc 60
tcctgtgcag cctccggatt caccTTTaat aagtattcta tggggtgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg gtctagagtg ggtctcacgt atttcttctt cgggtggtgg tacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaagttgct 300
aatccgtttg actactgggg tcagggaacc ctggtcaccg tctcgagc 348

<210> 437
<211> 372
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 437
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggGTC cctgcgtctc 60
tcctgtgcag cctccggatt caccTTTaat aagtattcta tggggtgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg gtctagagtg ggtctcacgt atttcttctt cgggtggtgg tacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaagagcct 300
gataggtctg ggtatcttac tagggtggcg tttgactact ggggtcaggg aaccctggtc 360
accgtctcga gc 372

<210> 438
<211> 369
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 438
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggGTC cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttgag acttatcaga tgtggtgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg gtctagagtg ggtctcaagt atttctccga gtggttctgg tacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggttt attactgtgc gaaaatgtgt 300
cctcgttgta gggatgtggt tagtcttttt gactactggg gtcagggaac cctggtcacc 360
gtctcgagc 369

<210> 439
<211> 363
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 439
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60
tcctgtgcag cctccggatt caccttttcg gagtatggta tgtggtgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg gtctagagtg ggtctcaggt attactgcta ctggtaagat gacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaatcgagt 300
cttccttcgg gtcagggtca ttttgactac tggggtcagg gaaccctggt caccgtctcg 360
agc 363

<210> 440
<211> 366
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 440
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60
tcctgtgcag cctccggatt caccttttcgt gagtatcaga tgtcttgggc ccgccaggct 120
ccagggaagg gtctagagtg ggtctcaacg attagtgctt cgggtagtgg gacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggat accgcggtat attactgtgc gaaacggttt 300
aagatttctc cggtttttag tagttttgac tactggggtc agggaaccct ggtcaccgtc 360
tcgagc 366

<210> 441
<211> 366
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 441
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60
tcctgtgcag cctccggatt caccttttgcg gagtatcaga tgtattgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg gtctagagtg ggtctcatct atttctgtgt ctggtgctgg tacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaatcgcgg 300
aatacgctga cggattcgca tcgttttgac tactggggtc agggaaccct ggtcaccgtc 360
tcgagc 366

<210> 442
<211> 372
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 442
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60
tcctgtgcag cctccggatt caccttttacg aggtatcaga tggcgtgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg gtctagagtg ggtctcatct atttcgagta gtggtgcggg tacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaatgggcg 300
gctaattttt cgggtaatta taggcctaag tttgactact ggggtcaggg aaccctggtc 360
accgtctcga gc 372

<210> 443
<211> 366
<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 443
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggGTC cctgcgtctc 60
tcctgtgcag cctccggatt cacctttaag gattatacga tgacgtgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg gtctggagtg ggtctcaagg atttcgtcgt cgggtgcggg tacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggat accgcggtat attactgtgc gaaagttggg 300
aattctagta gggtgtctca tacttttgac tactggggtc agggaaccct ggtcaccgtc 360
tcgagc 366

<210> 444
<211> 366
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 444
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggGTC cctgcgtctc 60
tcctgtgcag cctccggatt cacctttgcg cagtattcta tggggtgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg gtctggagtg ggtctcaagg atttcgagtt cgggtagtgg tacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaagagggt 300
aggcctctta cggcttcttt gcgttttgac tactggggtc agggaaccct ggtcaccgtc 360
tcgagc 366

<210> 445
<211> 357
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 445
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacggc ctgggggGTC cctgcgtctc 60
tcctgtgcag cctccggatt cacctttagg atgtatcaga tgtattgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg gtctagagtg ggtctcaagt attagtgcgt ctggtgcggg tacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaaggtatg 300
atgccgctga gttcttttga ctactggggt cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 446
<211> 357
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 446
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggGTC cctgcgtctc 60
tcctgtgcag cctccggatt cacctttggg aagtattcta tgtcgtgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg gtctagagtg ggtctcaagt attctggatt cgggtgtttt tacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtac 240
ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaaaatgtt 300
tcgactccgg aggggtttga ctactggggt cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 447
<211> 360
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 447
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggGTC cctgcgtctc 60
tcctgtgcag cctccggatt cacctttgag acttatgcga tgagttgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg gtctagagtg ggtctcatcg attggtatgc atggtaggcc tacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaacagaag 300
acttctcagt cgggggcgtt tgactactgg ggtcagggaa ccctggtcac cgtctcgagc 360

<210> 448

<211> 357
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 448
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgcgtctc 60
tcctgtgcag cctccggatt caccttagt tcgtatacga tggagtgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg gtctagagtg ggtctcaagg atttcgtcgt cgggtgcggg tacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaggaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaaaggact 300
tctttggctg atgtgtttga ctactggggt cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 449
<211> 366
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 449
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgcgtctc 60
tcctgtgcag cctccggatt caccttcgt gcgtatgcga tggcttgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg gtctagagtg ggtctcaacg atttctggta ctggtgatca tacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaagctcat 300
ggtaatccgg tttcggatct ttcttttgac tactggggtc agggaaccct ggtcaccgtc 360
tcgagc 366

<210> 450
<211> 360
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 450
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgcgtctc 60
tcctgtgcag cctccggatt caccttcgt aggtatgata tgtcgtgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg gtctagagtg ggtctcaacg atttctagta cgggtcggac tacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaagcgctt 300
gagactgttt ctggggcgtt tgactactgg ggtcagggaa ccctggtcac cgtctcgagc 360

<210> 451
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 451
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggctagtca gaatattggt tatagtttag attggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaggctcct gatctatttt ggttcccggt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag ctgctgaagc cgccttttac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 452
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 452
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gaggattggg cctagtttat tgtggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctataat acttccgtgt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcaggg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag acttggaatt atcctttac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 453
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 453
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gaatattgag tctggtttat ggtggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctataat tcgtcctttt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag ccgtggcaga gtcctacgac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 454
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 454
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gaatattggt cagaatttat ggtggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatggg tcgtccaagt tgcaaagtgg ggtcccacca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaaccg gcttggcagg ggcctaagac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggagatcaa acgg 324

<210> 455
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 455
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gtggatttcg catcgtttaa tgtggtatca gcagaaacca 120
gggaaggccc ctaagctcct gatctatagg gcgtccgagt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag aatgcgagga tgcctcatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 456
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 456
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gagtattgat actggtttag attggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatagg gtctccacgt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag cttcgtcgtc cgcctttac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 457
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 457
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gaatattggg tctgcgttac aatggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatcag atttccaagt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag aatgagagtt ggcctttac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 458

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

<400> 458
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaaatca gaggattgag agttctttaa attggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatttg tcgtccattt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag cagtggactt atcctttac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 459
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 459
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gaatattggt aagtctttag attggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatttg acttccatgt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag ttgcagcgtc ctcctttac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 460
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 460
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gtctattggt aagtggttat attggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgag tcgtccctgt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatgacattt atcctttac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 461
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 461
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc aggcaagtca gcatattggt gaggagttac tttggtacca gcagaaacca 120
gggaaagacc ctaagctcct gatctattct ggttccacgt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcttgtgt ggcctaatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 462
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 462
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gaatattaag acttcgttat tgtggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctattgg gcttccaggt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag actttggatt ggcctttac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 463
<211> 324

<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 463
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gccgatttgg tataagttaa attggtatca gcaaaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgcg gcttccatgt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag cagcttattc atccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 464
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 464
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatattgat aataatttat ggtggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctattcg gcttccttgt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag gcttggacga gtcctaagac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 465
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 465
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gtctattagt gagtatttat attggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatcat gcgtccgttt tgcaacgtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattctg ctacgtacta ctgtcaacag tatgcgtttt ctcctaggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 466
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 466
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggggattcat attagtttac agtggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatcag gggtccattt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctta ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag cagtatcatt ttcctttac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 467
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 467
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gcctattttg cgtgcgttag cgtggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatttg tcgtcccatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag aggtgggtgc agccttatac gttcggccaa 300
gggaccacgg tggaaatcaa acgg 324

<210> 468
<211> 324
<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 468
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcgcc 60
atcacttgcc gggcaagtca gaggattatg aaggcgttaa attggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatcag gcgtcccttt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcggtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagatttgg ctacgtacta ctgtcaacag acggatgttt ggcctttac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 469
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 469
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggtgattgat cggactttat attggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctataat gtttcctttc tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatgagtcga agccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 470
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 470
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gccgattaat acttttttat attggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaggctcct gatctataag tcgtccattt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tataatctgt atcctttac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 471
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 471
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gaatattgat cgtgagttac gttggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctatgctcct gatctatcat gcgtccaggt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatgctaatt ggcctctgac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 472
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 472
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gtcgattggt cgtgagttac gttggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctatgttcct gatctatcat gcgtccaggt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatagtt ggcctctgac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 473
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 473
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gtctattggg cgtgagttac gttggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctatgttcct gatctatcat gcgtccaggt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tattttcatt ggcctctgac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 474
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 474
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gtcgattggt cgtgagttac gttggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctatgttcct gatctatcat gcgtccaggt tgcaaagagg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatagtt ggcctctgac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 475
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 475
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gaatattggt cgtgagttac gttggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctatgttcct gatctatcat gcgtccaggt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tataattcgt ggcctctgac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 476
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 476
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gcatattggg gttgagttac gttggtacca gcagaaacca 120
ggggaagccc ctatgttcct gatctatcat gcgtccaggt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tattatgggt ggcctctgac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 477
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 477
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gtggattggt agggagttac gttggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctatgttcct gatctatcat gcgtccaggt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgggt ggcctctgac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 478
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 478
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gtctattact aaggagctac gttggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctatgctcct gatctatcat gcgtccaggt tgcaacgtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcattctt ggcctctgac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 479
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 479
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcgcc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggggattggg cgggagttac gttggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctatgctcct gatccatcat gcgtccaggt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tataatcgtt ggcctctgac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 480
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 480
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gaatattggg cgtgagttac gttggtacca gcagaaacca 120
ggggaagccc ctatgctcct gatctatcat gcgtccaggt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatttttatt ggcctctgac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 481
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 481
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gaatattact cgggagttac gttggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctatgctcct gatctatcat gcgtccaggt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgggt ggcctctgac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 482
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 482
gacatccaga tgacccagtc tccgtcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggcgattggt cgggagttac gttggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctatgctcct gatccatcat gcgtccaggt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240
gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaacag tataatggtt ggcctctgac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 483
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 483

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatattggt cgggagttac gttggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctatgttcct gatctatcat gcgtccaggt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatggttttt ggcctctgac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 484
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 484
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatattacg aaggagttac gctggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctatgctcct gatccatcat gcgtccaggt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcattcgt ggcctctgac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 485
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 485
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gtctattggg cgtgagttac gttggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctatgttcct gatctatcat gcgtccaggt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tattatcttt ggcctctgac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 486
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 486
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcggcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gcgtattggt gttgagttac gttggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctatgcccct gatctatcat gcgtccaggt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tattttgggt ggcctctgac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 487
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 487
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gtggattgat cgtgagttac gttggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctatgctcct gatctatcat gcgtccaggt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatggtt ggcctctgac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 488
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 488
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gtcgattttt aaggagttac gttggtacca gcagaaacca 120
gaggaagccc ctatgctcct gatccatcat gcgtccaggt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatggtt ggcctctgac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 489
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 489
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggagattggg cgtgagttac gttggtacca gcagaaacca 120
ggggaagccc ctatgcccct gatctaccat gcgtccaggt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240
gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaacag tattttacgt ggcctctgac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 490
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 490
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gcctattggt attgagttac gttggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctatgccgct gatctatcat gcgtccaggt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatggtt ggcctctgac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acag 324

<210> 491
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 491
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gtctattggc cgggagttac gttggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctatgctcct gatctatcat gcgtccaggt tgcgaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tataatggtt ggcctctgac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 492
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 492
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gtctattggt cgggagttac gttggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctatgttcct gatctatcat gcgtccaggt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tattatgatt ggcctctgac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 493
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 493
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gcctattggt cgggagttac gttggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctatgttcct gatctatcat gcgtccaggt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tattctgggt ggcctctgac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 494
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 494
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gtggattggt agggagttac gttggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctatgctcct gatctatcat gcgtccaggt tgcaaagagg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgggt ggcctctgac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 495
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 495
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gtggattggt agggagttac gttggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatcat gcgtccaggt tgcaaagagg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgggt ggcctctgac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 496
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 496
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gtggattggt agggagttac gttggtacca gcagaaacca 120
ggggaagccc ctatgttcct gatctatcat gcgtccaggt tgcaaagagg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgggt ggcctctgac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 497
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 497
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gtggattggt agggagttac gttggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctatgttcct gatccatcat gcgtccaggt tgcaaagagg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgggt ggcctctgac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 498
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 498
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gtggattggt agggagttac gttggtacca gcagaaacca 120
ggggaagccc ctatgttcct gatccatcat gcgtccaggt tgcaaagagg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgggt ggcctctgac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 499
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 499
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gtggattggt agggagttac gttggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagttcct gatctatcat gcgtccaggt tgataaaagg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgggt ggcctctgac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 500
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 500
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gtggattggt agggagttac gttggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagttcct gatctatcat gcgtccaggt tgcaaagagg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgggt ttcctctgac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 501
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 501
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gtggattggt agggagttac gttggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagttcct gatctatcat gcgtccaggt tgtacaaagg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgggt ggcctctgac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 502
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 502
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gtggattggt agggagttac gttggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagttcct gatctatcat gcgtccaggt tgcaatcagg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgggt ggcctctgac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 503
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 503
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gtggattggt agggagttac gttggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctgct gatctatcat gcgtccaggt tgcaatcagg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgggt ggcctctgac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 504
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 504
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtgc atggattggt agggagttac gttggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagttcct gatctatcat gcgtccaggt tgataaaagg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgggt ggcctctgac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 505
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 505
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtgg atggattggt agggagttac gttggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagttcct gatctatcat gcgtccaggt tgtacaaagg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgggt ggcctctgac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 506
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 506
gacatccaga tgatccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gtggattggt agggagttac gttggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctgct gatccatcat gcgtccaggt tgcaaagagg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240
gaagatttta ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgggt ggcctctgac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 507
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 507
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gtggattggt agggagttac gttggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagccgct gatctatcat gcgtccaggt tgcaaagagg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgggt ggcctctgac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcga acgg 324

<210> 508
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 508
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gtggattggt agggagttac gttggtacca gcagaaacca 120
gggaaagacc ctaagccgct gatctatcat gcgtccaggt tgcaaagagg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacaggt ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgggt ggcctctgac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 509
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 509
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gtggattggt agggagttac gttggtacca gcagaaacca 120
gggaaagacc ctaaggtgct gatctttcat gcgtccaggt tgcaaagagg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgggt ggcctctgac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 510
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 510
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gtggattggt agggagttac gttggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagcagct gatctatcat gcgtccaggt tgcaaagagg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240
gaagatttta ccacgtacta ctgtcaacag tatcatgggt ggcctctgac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 511
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 511
ggcatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gtggattggt agggagttac gttggtacca gcagaaacca 120
gggaaagcct ctaagccgct gatctatcat gcgtccaggt tgcaaagagg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgggt ggcctctgac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 512
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 512
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gtggattggt agggagttac gttggtacca gcagaaacca 120
gggaaagacc ctaagctgct gatccatcat gcgtccaggt tgcaaagagg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagtag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgggt ggcctctgac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 513
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 513
gacatccaga tgacccagtt tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtctcc 60
atcacttgcc gggcaagtca gtggattggt agggagttac gttggtacca gcagaaacca 120
gggaaagacc ctaagccgct gatctatcat gcgtccaggt tgcaaagagg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240
gaagatttag ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgggt ggcctctgac attcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 514
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 514
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gtggattggt agggagttac gttggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagccgct gatctatcat gcgtccaggt tgcaaagagg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgggt ggcctctgac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 515
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 515
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcatc 60
atcacttgcc gggcaagtca gtggattggt agggagttac gttggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctgct gatctttcat gcgtccaggt tgcaaagagg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgggt ggcctctgac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 516
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 516
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gtggattggt agggagttac gttggtacca gcagaaacca 120
gggaaatccc ctaagccgct gatctatcat gcgtccaggt tgcaaagagg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ttatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgggt ggcctctgac gctcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 517
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 517
gacatccaga tgacccagtc tccaccctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gtggattggt agggagttac gttggtgcca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctgct gatctttcat gcgtccaggt tgcaaagagg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgggt ggcctctgac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 518
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 518
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gtggattggt agggagttac gttggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctgct gatccatcat gcgtccaggt tgcaaagagg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgggt ggcctctgac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 519
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 519
gacatccaga tgacccagtc tccatcctct ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gtggattggt agggagttac gttggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctgct gatccatcat gcgtccaggt tgcaaagagg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tggggcagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgggt ggcctctgac gttcggccaa 300
tggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 520
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 520
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gtggattggt agggagttac gttggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctgct gttccatcat gcgtccaggt tgcaaagagg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacatacta ctgtcaacag tatcatgggt ggcctctgac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 521
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 521
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gtggattggt agggagttac gttggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctgct gatctttcat gcgtccaggt tgcaaagagg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgggt ggcctctgac gttcggccaa 300
gggacaaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 522
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 522
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gtggattggt agggagttac gttggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctatgccgct gatctatcat gcgtccagat tgcaaagagg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgggt ggcctctgac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 523
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 523
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gtggattggt agggagttac gttggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctgct gatctttcat gcgtccaggt tgcaaagagg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctgcgtacta ctgtcaacag tatcatgggt ggcctctgac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 524

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

<400> 524
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc ggacaagtca gtggattggt agggagttac gttggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctgct gatccatcat gcgtccaggt tgcaaagagg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgggt ggcctctgac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 525
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 525
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccatgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gtggattggt agggagttac gttgggacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctgct gatctatcat gcgtccaggt tgcaaagagg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatggat ggcctctgac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 526
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 526
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacctgcc gggcaagtca gtggattggt agggagttac gttggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctacgccgct gatctatcat gcgtccaggt tgcaaagagg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgggt ggcctctgac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 527
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 527
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gtggattggt agggagttac gttggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagcagct gatctatcat gcgtccaggt tgcaaagagg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggtcagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgggt ggcctctgac gttcggccaa 300
gggaccaagg cggaaatcaa acgg 324

<210> 528
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 528
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcgcc 60
atcacttgcc gggcaagtca gtggattggt agggagttac gttggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctgct gatctttcat gcgtccaggt tgcaaagagg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgggt ggcctctgac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 529
<211> 324

<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 529
ggcatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gtggattggt agggagttac gttggtacca gcagaaacca 120
gggaaagacc ctaagccgct gatctatcat gcgtccaggt tgcaaagagg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgccaacag tatcatgggt ggcctctgac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 530
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 530
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gtggattggt agggagttac gttggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaaggtgct gatctttcat gcgtccaggt tgcaaagagg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgggt ggcctctgac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 531
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 531
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gtggattggt agggagttac gttggtacca gcagaaacca 120
gggaaagacc ctaagccgct gatctatcat gcgtccaggt tgcaaagagg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tttgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgggt ggcctctgac gtccggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 532
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 532
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gtggattggt agggagttac gttggtacca gcaggaacca 120
ggggaagccc ctaagccgct gatctatcat gcgtccaggt tgcaaagagg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240
gatgattctg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgggt ggcctctgac gttcggccaa 300
gggaccaggg tggaaatcaa acgg 324

<210> 533
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 533
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gtggattggt agggagttac gttggtacca gcaggaacca 120
gggaaagccc ctaagctgct gatccatcat gcgtccaggt tgcaaagagg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgggt ggcctctgac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 534
<211> 324
<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 534
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gtggattggt agggagttac gttggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctgct gatctttcat gcgtccaggt tgcaaagagg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240
gaagattatg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgggt ggcctctgac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 535
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 535
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gtggattggt agggagttac gttggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaacccgct gatctatcat gcgtccaggt tgcaaagagg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgggt ggcctctgac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 536
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 536
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gtggattggt agggagttac gttggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagcagct gatctatcat gcgtccaggt tgcaaagagg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgggt ggcctctgac gtccggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 537
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 537
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ccgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gtggattgat agggagttac gttggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagcagct gatctatcat gcgtccaggt tgcaaagagg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgggt ggcctctgac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 538
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 538
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gtggattggc agggagttac gttggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagccgct gatctatcat gcgtccaggt tgcaaagagg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtcgatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgggt ggcctctgac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 539
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 544
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggttattagt gttgctttaa attggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatcag gggtccattt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag agttggcagt ggccttttac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 545
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 545
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggctattggt aatatgttat attggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctataat gcgtcctatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattatg ctacgtacta ctgtcaacag agggagatga ttcctcatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tgggaatcaa acgg 324

<210> 546
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 546
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatattggt gaggagttac tttggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctattcg gcgtcctcgt tgcgaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatgtgactt ctcctaatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 547
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 547
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggggattcag acgtttttat attggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctattct agttccattt tgcaaagagg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatgggaatt atcctttac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 548
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 548
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gaatattgat cgtgagttac gttggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctatgctcct gatctatcat gcgtccaggt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgatt ttcctcttac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 549
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 549

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gaatattgat cgtgagttac gttggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctatgttcct gatctatcat gcgtccaggt tgcaacgtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgatt ttcctcttac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 550
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 550
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcgt ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gaatattgat cgtgagttac gttggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctatgttcct gatctatcat gcgtccaggt tgcaacatgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgatt ttcctcttac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 551
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 551
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gaatattgat cgtgagttac gttggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctgtgttcct gatctatcat gcgtccaggt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgatt ttcctcttac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 552
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 552
gacatccagt tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gaatattgat cgtgagttac gttggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctatgttcct gatctatcat gcgtccaggt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatccgcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgatt ttcctcttac gtccggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 553
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 553
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gaatattgat cgtgagttac gttggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctatgttcct gatctatcat gcgtccaggt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattatg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgatt ttcctcttac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 554
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 554
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gaatattgat cgtgagttac gttggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctatgttcct gatctatcat gcgtccaggt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgatt ttcctcttac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 555
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 555
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gaatattgat cgtgagttac gttggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctatgcccct gatctatcat gcgtccaggt tgcaaagagg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagaggatc tgggacagat ttctctctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgatt ttcctcttac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 556
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 556
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gaatattggt cgtgagttac gttggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctatgttcct gatctatcat gcgtccaggt tgcaaagagg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggttc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgatt ttcctcttac gttcggccag 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 557
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 557
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gaatattgat cgtgagttac gttggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaggttcct gatctatcat gcgtccaggt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgatt ttcctcttac gatcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 558
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 558
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggctagtca gaatattggt cgtgagttac gttggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctatgttcct gatctatcat gcgtccaggt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgatt ttcctcttac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 559
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 559
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gaatattgat cgtgagttac gttggtacca gcagaaacct 120

gggaaagacc ctatgttcct gatctatcat gcgtccaggt tgcaaagagg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacatat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgatt ttcctcttac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 560
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 560
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gaatattgat cgtgagttac gttggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctatgttcct gatctatcat gcgtccaggt tgctaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatt tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgatt ttcctcttac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 561
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 561
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gtcgattggt cgtgagttac gttggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctatgttcct gatctatcat gcgtccaggt tgcaacgtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgatt ttcctcttac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 562
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 562
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gaatattgat cgtgagttac gttggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctatgcccct gatctatcat gcgtccaggt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgatt ttcctcttac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 563
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 563
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gaatattgat cgtgagttac gttggtacca gcagaaacca 120
ggggaagccc ctatgttcct gatctatcat gcgtccaggt tgcaaagtgg agtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgatt ttcctcttac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 564
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 564
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gaatattgat cgtgagttac gttggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctatgttcct gatctatcat gcgtccaggt tgcaacgtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgatt ttcctcttac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaaacaa acgg 324

<210> 565
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 565
gagatcaaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtaa gaatattgat cgtgagttac gttggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctatgttcct gatctatcat gcgtccaggt tgctgaaggg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacatacta ctgtcaacag tatcatgatt ttcctcttac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 566
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 566
ccgatcgtga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtag tagtattgat cgtgagttac gttggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctatgttcct gatctatcat gcgtccaggt tgatgaaggg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgatt ttcctcttac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 567
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 567
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtaa taatattgat cgtgagttac gttggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctatgttcct gatctatcat gcgtccaggt tgatgaaggg tgtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgatt ttcctcttac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 568
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 568
gacatccaga tgactcagtc tccatcctct ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gaatattgat cgtgagttac gttggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctatgttcct gatctatcat gcgtccaggt tgctacgtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgatt ttcctcttac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 569
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 569
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gaatattgat cgtgagttac gttggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctatgttcct gatctatcat gcgtccaggt tgcgacgtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgatt tccctcttac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 570
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 570
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gaatattgat cgtgagttac gttggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctatgttcct gatctatcat gcgtccaggt tgcaacgtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaggattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgatt ttcctcttac gatcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 571
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 571
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gaatattgat cgtgagttac gttggtacca gcagaaacca 120
gggaaagacc ctatgttcct gatctatcat gcgtccaggt tgcaacgtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgatt ttcctcttac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 572
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 572
aatatcgata tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gaatattgat cgtgagttac gttggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctatgttcct gatctatcat gcgtccaggt tgtatagggg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgatt ttcctcttac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 573
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 573
catatctcta tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtag taatattgat cgtgagttac gttggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctatgttcct gatctatcat gcgtccaggt tgattaaggg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgatt ttcctcttac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 574
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 574
gagatcagga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtaa taatattgat cgtgagttac gttggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctatgttcct gatctatcat gcgtccaggt tgtataaggg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcggtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgatt ttcctcttac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 575
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 575
aggatcgtga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtaa taatattgat cgtgagttac gttggtacca acagaaacca 120
gggaaagccc ctatgttcct gatctatcat gcgtccaggt tgattaaggg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgatt ttcctcttac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 576
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 576
cctatccgga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtgc taatattgat cgtgagttac gttggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctatgttcct gatctatcat gcgtccaggt tgattaaggg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgatt ttcctcttac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 577
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 577
acgatctcta tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtag taatattgat cgtgagttac gttggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctatgttcct gatctatcat gcgtccaggt tgtatagggg ggccccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgatt ttcctcttac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 578
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 578
cgtatcctta tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtct taatattgat cgtgagttac gttggttcca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctatgttcct gatctatcat gcgtccaggt tgcataaggg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgatt ttcctcttac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 579
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 579
gggatcgtga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtat taatattgat cgtgagttac gttggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctatgttcct gatctatcat gcgtccaggt tgcataaggg ggccccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgatt ttcctcttac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 580
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 580
agtatcgtta tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gaatattgat cgtgagttac gttggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctatgttcct gatctatcat gcgtccaggt tgcataaggg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgatt ttcctcttac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 581
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 581
gatatcctga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtac taatattgat cgtgagttac gttggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctatgttcct gatctatcat gcgtccaggt tgtataaggg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgatt ttcctcttac gttaggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 582
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 582
cagatcaata tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtag taatattgat cgtgagttac gttggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctatgttcct gatctatcat gcgtccaggt tgattaaggg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgatt ttcctcttac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 583
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 583
acgatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtga gaatattgat cgtgagttac gttggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctatgttcct gatctatcat gcgtccaggt tgattaaggg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgatt ttcctcttac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 584
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 584
cagatcctta tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtag taatattgat cgtgagttac gttggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctatgttcct gatctatcat gcgtccaggt tgatgaaggg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgatt ttcctcttac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 585
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 585
cagatcgtta tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtgg taatattgat cgtgagttac gttggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctatgttcct gatctatcat gcgtccaggt tgtataaggg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgatt ttcctcttac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 586
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 586
gatatcttga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagttc taatattgat cgtgagttac gttggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctatgttcct gatctatcat gcgtccaggt tgatgaaggg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgatt ttcctcttac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 587
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 587
ggtatcgaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtaa taatattgat cgtgagttac gttggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctatgttcct gatctatcat gcgtccaggt tgcatagggg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgatt ttcctcttac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 588
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 588
gggatcgtta tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtaa taatattgat cgtgagttac gttggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctatgttcct gatctatcat gcgtccaggt tgtataaggg agtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgatt ttcctcttac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 589
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 589
ccgatcaaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtag gaatattgat cgtgagttac gttggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctatgttcct gatctatcat gcgtccaggt tgatgcatgg agtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgatt ttcctcttac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 590

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

<400> 590
aatatcgtta tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gaatattgat cgtgagttac gttggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctatgttcct gatctatcat gcgtccaggt tgtataaggg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgatt ttcctcttac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 591
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 591
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttat ctgaatttaa attggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt acgtccaatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaaccg tcttttcttt atccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcag acgg 324

<210> 592
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 592
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttat ctgaatttaa attggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt acgtccaatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaaccg tcttttttact tcccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcag acgg 324

<210> 593
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 593
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120
ggaaaagccc ctaagctcct gatctatggt acgtccaatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaaccg tcttttttct tcccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcag acgg 324

<210> 594
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 594
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt acgtccaatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tcttttttact tcccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcag acgg 324

<210> 595
<211> 324

<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 595
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt acgtccaatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttcc acccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcag acgg 324

<210> 596
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 596
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatattttc ctgaatttag agtggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt acgtccaatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcag acgg 324

<210> 597
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 597
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt acgtccaatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaaccg tcttttctgt tcccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcag acgg 324

<210> 598
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 598
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120
ggggaagccc ctaagctcct gatctatggt acgtccaatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttgt acccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcag acgg 324

<210> 599
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 599
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt acgtccaatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcggcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttgt acccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcag acgg 324

<210> 600
<211> 324
<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 600
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaggctcct gatctatggt acgtccaatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaaccg tcttttctct acccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcag acgg 324

<210> 601
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 601
gacatccaga tgacccagtc tccaccctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgcgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttaa actggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt acgtccaatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcagccg tcttttttact tgccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcag acgg 324

<210> 602
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 602
gacatccagg tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttaa actggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt acgtccaatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaaccg tcttttttact tcccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcag acgg 324

<210> 603
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 603
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttaa actggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt acgtccgatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaaccg tcttttttgga tgccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcag acgg 324

<210> 604
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 604
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttaa actggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt acgtccaact tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcggtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaaccg tcttttttacc acccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcag acgg 324

<210> 605
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 605
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt acgtccaatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcagccg tctttttact acccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcag acgg 324

<210> 606
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 606
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttgg ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120
ggggaagccc ctaagctcct gatctatggt acgtccaatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcag acgg 324

<210> 607
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 607
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120
ggggaagccc ctaagctcct gatctatggt acgtccaatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagatcttg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcag acgg 324

<210> 608
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 608
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttat ctgaatttaa attggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt acgtccaatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaggattttg ctacgtacta ctgtcaaccg tcttttcttt atccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcag acgg 324

<210> 609
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 609
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc tggcaagtca ggatatttat ctgaatttaa attggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt acgtccaatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctta ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaaccg tcttttcttt atccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcag acgg 324

<210> 610
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 610
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttat ctgaatttaa attggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt acgtccgatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaaccg tcttttcttt atccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcag acgg 324

<210> 611
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 611
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttgg ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt acgtccgatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaaccg tcttttatgt tcccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcag acgg 324

<210> 612
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 612
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttat ctgaatttaa attggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt acgtccaatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaaccg tcttttcttt atccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaaacag acgg 324

<210> 613
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 613
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcatc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttaa actggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt acgtccaatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaaccg tcttttgtct tcccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcag acgg 324

<210> 614
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 614
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120
ggggaagccc ctaagctcct gatctatggt acgtccaatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaaccg tcttttttgt tcccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcag acgg 324

<210> 615
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 615

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttat ctgaatttaa attggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt acgtccaatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggata tgggacaaat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaaccg tcttttcttt atccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcag acgg 324

<210> 616
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 616
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttaa actggtatca gcagaaacca 120
gagaaagccc ctaagctcct gatctatggt acgtccaatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaaccg tcttttctgt acccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcag acgg 324

<210> 617
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 617
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttat ctgaatttaa attggtatca gcagaaacca 120
gggacagccc ctaagctcct gatctatggt acgtccaatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaaccg tcttttcttt atccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcag acgg 324

<210> 618
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 618
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtttgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttat ctgaatttaa attggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatccatggt acgtccaatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagcggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaaccg tcttttcttt atccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcag gcgg 324

<210> 619
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 619
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttat ctgaatttaa attggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt acgtccaact tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tggggcagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaaccg tcttttcttt atccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcag acgg 324

<210> 620
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 620
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt tcgtcctatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcag acgg 324

<210> 621
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 621
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatccgtggt gtttccgagt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcag acgg 324

<210> 622
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 622
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctctttg gcttccgagt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcag acgg 324

<210> 623
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 623
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatcggtctt acttccgatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcag acgg 324

<210> 624
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 624
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt acgtccaatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagc tggaaatcag acgg 324

<210> 625
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 625
gacatccaga tgacccaggc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagacacca 120

gggaatgccc ctaagctcct gatctatggt acgtccaatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcag acgg 324

<210> 626
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 626
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggttatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaggctcct gatctatggt acgtccaatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcag acgg 324

<210> 627
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 627
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatcaggacg tcgtccgatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcag acgg 324

<210> 628
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 628
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatcactgtg ggttccgagt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcag acgg 324

<210> 629
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 629
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatcgctttg gtttccgagt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcag acgg 324

<210> 630
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 630
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatccatcat tgttccgagt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcag acgg 324

<210> 631
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 631
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtacca gcagaaacca 120
gggaaagcct ctaagctcct gatctcgagt agttccgatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcag acgg 324

<210> 632
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 632
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctctttg gtttccgatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcag acgg 324

<210> 633
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 633
gacatccaga tgacccagtc tccaccctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctctctt tcgtccgatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatgc gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcag acgg 324

<210> 634
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 634
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatcctttat tcgtccgagt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcag acgg 324

<210> 635
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 635
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctcgtgg tcttcctttt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcag acgg 324

<210> 636
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 636
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120
ggggaagccc ctaagctcct gatctatggt acgtccgatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcag acgg 324

<210> 637
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 637
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt acgtccgatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcag acgg 324

<210> 638
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 638
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120
ggggaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttccgagt tgcaaagtgg tgtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcag acgg 324

<210> 639
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 639
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctacttt ggttccgagt tgcaaagtgg tgtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcag acgg 324

<210> 640
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 640
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttccgagt tgcaaagtgg tgtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 641
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 641
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gctgatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttccgagt tgcaaagtgg tgtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 642
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 642
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gcggatttac ctgaatttag actggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttccgagt tgcaaagtgg tgtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 643
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 643
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggcgatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttccgagt tgcaaagtgg tgtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 644
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 644
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gcagatttac ctgaatttag actggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttccgagt tgcaaagtgg tgtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 645
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 645
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gacgatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttccgagt tgcaaagtgg tgtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 646
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 646
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gagtatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctacgctcct gatcaatttt ggttccgagt tgcaaagtgg tgtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 647
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 647
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttccgagt tgcaaagtgg tgtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg gcttttttact tcccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 648
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 648
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttccgagt tgcaaagtgg tgtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaaccg gggttttact tcccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 649
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 649
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttccgagt tgcaaagtgg tgtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tcttattact tcccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 650
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 650
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttccgagt tgcaaagtgg tgtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacct tctgggtact ttccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 651
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 651
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttccgagt tgcaaagtgg tgtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaaccg tcttttgctt tcccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 652
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 652
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttccgagt tgcaaagtgg tgtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaaccg tcttttctgt tcccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 653
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 653
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttccgagt tgcaaagtgg tgtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaaccg tcttttttacc atccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 654
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 654
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttccgagt tgcaaagtgg tgtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaaccg tcttttttact ggccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 655
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 655
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttccgagt tgcaaagtgg tgtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaaccg tcttttttact tccctcctac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 656

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

<400> 656
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttccgagt tgcaaagtgg tgtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatg ggggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 657
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 657
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatattttc ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttccgagt tgcaaagtgg tgtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 658
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 658
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttaa tgtggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttccgagt tgcaaagtgg tgtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 659
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 659
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttac tgtggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaggctcct gatcaatttt ggttccgagt tgcaaagtgg tgtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 660
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 660
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgcaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttaa tgtggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttccgagt tgcaaagtgg tgtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 661
<211> 324

<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 661
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag cgtggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttccgagt tgcaaagtgg tgtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 662
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 662
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttac tgtggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttccgagt tgcaaagtgg tgtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 663
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 663
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttaa cctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttccgagt tgcaaagtgg tgtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gatgatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 664
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 664
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttac cttggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttccgagt tgcaaagtgg tgtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 665
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 665
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttaa agtggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttccgagt tgcaaagtgg tgtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 666
<211> 324
<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 666
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttaa cgtggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttccgagt tgcaaagtgg tgtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 667
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 667
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag agtggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttccgagt tgcaaagtgg tgtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 668
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 668
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttccgagt tgaccagtgg tgtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 669
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 669
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttccgagt tgaacagtgg tgtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 670
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 670
gacatccaga tgactcagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttccgagt tgtacagtgg tgtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 671
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 671
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttccgagt tgttcagtgg agtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 672
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 672
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttccgagt tgctcagtgg tgtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 673
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 673
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttccgagt tgcggagtgg cgtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaaccc 240
gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 674
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 674
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttccgagt tgcccagtgg cgtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 675
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 675
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagccccc gatcaatttt ggttccgagt tgcaacccgg tgtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 676
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 676
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttccgagt tgcaacccgg tgtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 677
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 677
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttccgagt tgcaacacgg cgtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 678
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 678
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttccgagt tgcaactcgg tgtcccatca 180
cgtttcagtg gcggtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 679
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 679
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttccgagt tgcaaaaggg tgtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 680
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 680
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttctgagt tgcaattcgg tgtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 681
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 681

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttccgagt tgcaacaggg tgtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 682
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 682
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttccgagt tgcaaagtgg tgtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagatttcg ctacgtacta ctgtaccccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 683
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 683
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttccgagt tgcaaagtgg tgtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagatttcg ctacgtacta ctgtaagccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 684
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 684
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttccgagt tgcaaagtgg tgtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccattagcag tctgcaacct 240
gaagatttcg ctatgtacta ctgtgcgccg tctttttact ttccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 685
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 685
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttccgagt tgcaaagtgg tgtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagatttcg ctacgtacta ctgttccccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 686
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 686
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttccgagt tgcaaagtgg tgtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagatttcg ctacgtacta ctgtctcccg tcttttttact tcccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 687
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 687
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttccgagt tgcaaagtgg tgtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaagcg tcttttttact tcccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 688
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 688
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttccgagt tgcaaagtgg tgtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcgg tctgcaacct 240
gaagatttcg ctacgtacta ttgtcaagcg tcttttttact tcccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 689
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 689
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttccgagt tgcaaagtgg tgtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaggg tcttttttact tcccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 690
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 690
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatcagcttt ggttccgagt tgcaaagtgg tgtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tcttttttact tcccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 691
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 691
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatcaccttt ggttccgagt tgcaaagtgg tgtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 692
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 692
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatcatgttt ggttccgagt tgcaaagtgg tgtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 693
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 693
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctctt gatcgtcttt ggttccgagt tgcaaagtgg tgtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 694
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 694
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatcaaattt ggttccgagt tgcaaagtgg tgtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 695
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 695
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctccttt ggttccgagt tgcaaagtgg tgtcccatca 180
cgtttcagag gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 696
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 696
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatcaattac ggttccgagt tgcaaagtgg tgttccatca 180

cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 697
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 697
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatcaatagc ggttccgagt tgcaaagtgg tgtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 698
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 698
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatcaatctc ggttccgagt tgcaaagtgg tgtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 699
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 699
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatcaatggc ggttccgagt tgcaaagtgg tgtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 700
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 700
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ccgaatttag actggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatcaattcg ggttccgagt tgcaaagtgg tgtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 701
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 701
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatcaatctg ggttccgagt tgcaaagtgg tgtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 702
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 702
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt tcgtccgagt tgcaaagtgg tgtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 703
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 703
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt gcgtccgagt tgcaaagtgg tgtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 704
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 704
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt gtgtccgagt tgcaaagtgg tgtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 705
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 705
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttccagct tgcaaagtgg tgtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 706
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 706
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttccgcgt tgcaaagtgg tgtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 707
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 707
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttccacgt tgcaaagtgg tgtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 708
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 708
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttccgact tgcaaagtgg tgtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 709
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 709
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatcagcttt ggttccgagt tgcggagtgg tgtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 710
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 710
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagcttct gatcagcttt ggttccgagt tgcaacccgg tgtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 711
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 711
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatcagcttt ggttccgagt tgcggcccgg tgttccatca 180
cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 712
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 712
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttccgagt tgcggcccgg tgtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 713
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 713
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatcagcttt ggttccgagt tgcaaaaggg tgtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300
gggaccaaag tggaaatcaa acgg 324

<210> 714
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 714
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatcagcttt ggttccgagt tgcggaaggg tgtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 715
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 715
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttccgagt tgcggaaggg tgtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 716
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 716
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gacgatttac ctgaatttag actggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatcagcttt ggttccgagt tgcaaaaggg tgtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300
gggaccaaag tggaaatcaa acgg 324

<210> 717
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 717
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gacgatttac ctgaatttag actggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttccgagt tgcaaagtgg tgtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg gctttttact tcccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 718
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 718
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatcagcttt ggttccgagt tgcaaaaggg tgtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag gctttttact tcccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 719
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 719
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gacgatttac ctgaatttag actggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatcagcttt ggttccgagt tgcaaaaggg tgtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag gctttttact tcccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 720
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 720
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gcagatttat aatgctttac ggtggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc gtaagctcct gatctatcat aagtcccagt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag acttatagtt ttcctcatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 721
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 721
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttgg cttaatttat cgtggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgat ggttccactt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaaccg tcgtttattt ggccttatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 722

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

<400> 722
gacatcaaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcact 60
atcacttgcc gggcaagtca gaatattggt agggagttac ggtggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatcat gcgtcccatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tattattatt ttcctcttac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 723
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 723
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ile Lys His
            20   25   30
Leu Lys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Tyr Gly Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Ala Arg Trp Pro Gln
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 724
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 724
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Phe Arg His
            20   25   30
Leu Lys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Tyr Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Val Ala Leu Tyr Pro Lys
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 725
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 725
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Tyr Tyr His
            20   25   30

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


<210> 726
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 726
Asp Ile Gln Thr Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Tyr Ile Gly Arg Tyr
            20                  25                  30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45
Tyr Asp Ser Ser Val Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Tyr Arg Met Pro Tyr
                85                  90                  95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Val Glu Ile Lys Arg
            100                 105


<210> 727
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 727
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Tyr Ile Gly Arg Tyr
            20                  25                  30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45
Tyr Asp Ser Ser Val Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Tyr Met Gln Pro Phe
                85                  90                  95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100                 105


<210> 728
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 728
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Trp Ile Gly Arg Tyr
            20                  25                  30
```

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

<210> 729
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 729

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

<210> 730
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 730

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

<210> 731
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 731

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Trp Ile His Arg Gln
            20                  25                  30
```

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

<210> 732
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 732

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

<210> 733
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 733

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

<210> 734
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 734

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Glu Ile Tyr Ser Trp
            20                  25                  30
```

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

<210> 735
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 735

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

<210> 736
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 736

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

<210> 737
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 737

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
            20                  25                  30
```

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

<210> 738
<211> 35
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Consensus sequence

<221> VARIANT
<222> 30
<223> Xaa = S, Y, H, W or D

<221> VARIANT
<222> 31
<223> Xaa = K, P, R, E, L or D

<400> 738

```
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 Xaa Xaa Tyr
            20                  25                  30
Asn Met Ser
        35
```

<210> 739
<211> 123
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 739

```
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 Lys Tyr
            20                  25                  30
Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ser Ser Ile Asp Phe Met Gly Pro His 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 Lys Gly Arg Thr Ser Met Leu Pro Met Lys Gly Lys Phe Asp Tyr
            100                 105                 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 740
<211> 118
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 740
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 Tyr Asp Tyr
20 25 30
Asn Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Thr Ile Thr His Thr Gly Gly Val 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 Lys Gln Asn Pro Ser Tyr Gln Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 741
<211> 118
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 741
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 His Arg Tyr
20 25 30
Ser Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Thr Ile Leu Pro Gly Gly Asp Val 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 Lys Gln Thr Pro Asp Tyr Met Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 742
<211> 117
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 742
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 Trp Lys Tyr
20 25 30
Asn Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Thr Ile Leu Gly Glu Gly Asn Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Thr Met Asp Tyr Lys Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 743
<211> 118
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 743
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 Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Glu Tyr
            20   25   30
Asn Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35   40   45
Ser Thr Ile Leu Pro His Gly Asp Arg 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 Lys Gln Asp Pro Leu Tyr Arg Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100   105   110
Leu Val Thr Val Ser Ser
        115

<210> 744
<211> 120
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 744
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 Asp Leu Tyr
            20   25   30
Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35   40   45
Ser Ser Ile Val Asn Ser Gly Val Arg 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 Lys Leu Asn Gln Ser Tyr His Trp Asp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
            100   105   110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115   120

<210> 745
<211> 118
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 745
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 Asp Tyr
            20   25   30
Arg Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35   40   45
Ser Thr Ile Ile Ser Asn Gly Lys Phe Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50   55   60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65   70   75   80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

```
                85                  90                  95
Ala Lys Gln Asp Trp Met Tyr Met Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 746
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 746

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

<210> 747
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 747

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

<210> 748
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 748

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

65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Tyr Arg Val Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 749
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 749
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Arg Arg
20 25 30
Leu Lys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ala Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Arg Thr Ser Trp Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Ser Gln Trp Pro His
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 750
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 750
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Lys Ile Tyr Lys Asn
20 25 30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Asn Ser Ser Ile Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Tyr Leu Ser Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 751
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 751
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Lys Ile Tyr Asn Asn
20 25 30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Asn Thr Ser Ile Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Trp Arg Ala Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 752
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 752
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Trp Ile Tyr Lys Ser
20 25 30
Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gln Ser Ser Leu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Gln Met Pro Arg
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 753
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 753
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Trp Ile Tyr Arg His
20 25 30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Thr Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr His Asn Pro Pro Lys
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 754
<211> 116
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 754
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 Trp Pro Tyr
20 25 30
Thr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Thr Ile Ser Pro Phe Gly Ser Thr 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 Lys Gly Gly Lys Asp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115

<210> 755
<211> 117
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 755
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 Trp Pro Tyr
20 25 30
Thr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Thr Ile Ser Pro Phe Gly Ser Thr 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 Lys Gly Asn Leu Glu Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 756
<211> 117
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 756
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 Trp Pro Tyr
20 25 30
Thr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Thr Ile Ser Pro Phe Gly Ser Thr 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 Lys Lys Leu Ser Asn Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 757
<211> 118
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 757
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 Trp Pro Tyr

```
            20                  25                  30
Thr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ser Thr Ile Ser Pro Phe Gly Ser Thr 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 Lys Val Val Lys Asp Asn Thr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 758
<211> 118
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 758

```
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 Trp Pro Tyr
            20                  25                  30
Thr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ser Thr Ile Ser Pro Phe Gly Ser Thr 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 Lys Asn Thr Gly Gly Lys Gln Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 759
<211> 118
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 759

```
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 Trp Pro Tyr
            20                  25                  30
Thr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ser Thr Ile Ser Pro Phe Gly Ser Thr 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 Lys Lys Thr Gly Pro Ser Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 760
<211> 120
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 760

```
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 Trp Pro Tyr
            20                  25                  30
Thr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ser Thr Ile Ser Pro Phe Gly Ser Thr 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 Lys Arg Thr Glu Asn Arg Gly Val Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 761
<211> 122
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 761

```
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 Trp Pro Tyr
            20                  25                  30
Thr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ser Thr Ile Ser Pro Phe Gly Ser Thr 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 Lys Ser Asp Val Leu Lys Thr Gly Leu Asp Gly Phe Asp Tyr Trp
            100                 105                 110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 762
<211> 120
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 762

```
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 Met Ala Tyr
            20                  25                  30
Gln Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ser Thr Ile His Gln Thr Gly Phe 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 Lys Val Arg Ser Met Arg Pro Tyr Lys Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
```

115 120

<210> 763
<211> 120
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 763
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 Lys Asp Tyr
20 25 30
Asp Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Met Ile Ser Ser Ser Gly Leu Trp 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 Lys Gly Phe Arg Leu Phe Pro Arg Thr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 764
<211> 121
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 764
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 His Asp Tyr
20 25 30
Val Met Gly Trp Ala Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Leu Ile Lys Pro Asn Gly Ser Pro 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 Lys Gly Arg Gly Arg Phe Asn Val Leu Gln Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 765
<211> 118
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 765
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 Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg His Tyr
20 25 30
Arg Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Trp Ile Arg Pro Asp Gly Thr Phe Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Ser Tyr Met Gly Asp Arg Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 766
<211> 116
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 766
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 Met Trp Asp
20 25 30
Lys Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Phe Ile Gly Arg Glu Gly Tyr Gly 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 Lys Ser Val Ala Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115

<210> 767
<211> 117
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 767
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 Trp Ala Tyr
20 25 30
Pro Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ser Ile Ser Ser Trp Gly Thr Gly 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 Lys Gly Gly Gln Gly Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 768
<211> 115
<212> PRT
<213> Unknown

<220>
<223> Camelid

<400> 768

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

<210> 769
<211> 115
<212> PRT
<213> Unknown

<220>
<223> Camelid

<400> 769

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

<210> 770
<211> 114
<212> PRT
<213> Unknown

<220>
<223> Camelid

<400> 770

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

```
Val Ile Gly Arg Gly Ser Pro Ser Ser Gln Gly Thr Gln Val Thr Val
            100                 105                 110
Ser Ser
```

<210> 771
<211> 114
<212> PRT
<213> Unknown

<220>
<223> Camelid

<400> 771

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

<210> 772
<211> 128
<212> PRT
<213> Unknown

<220>
<223> Camelid

<400> 772

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

<210> 773
<211> 123
<212> PRT
<213> Unknown

<220>

<223> Camelid

<400> 773
Gln Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Thr Gly Gly
 1   5   10   15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Ser Phe
            20   25   30
Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Arg Glu Arg Glu Phe Val
        35   40   45
Ala Ser Ile Gly Ser Ser Gly Ile Thr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
    50   55   60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr
65   70   75   80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Gly Leu Cys Tyr Cys
                85   90   95
Ala Val Asn Arg Tyr Gly Ile Pro Tyr Arg Ser Gly Thr Gln Tyr Gln
            100   105   110
Asn Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Ser Ser
        115   120

<210> 774
<211> 120
<212> PRT
<213> Unknown

<220>
<223> Camelid

<400> 774
Glu Val Gln Leu Glu 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 Leu Thr Phe Asn Asp Tyr
            20   25   30
Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Asp Met Val
        35   40   45
Ala Thr Ile Ser Ile Gly Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
    50   55   60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65   70   75   80
Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Val
                85   90   95
Ala His Arg Gln Thr Val Val Arg Gly Pro Tyr Leu Leu Trp Gly Gln
            100   105   110
Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
        115   120

<210> 775
<211> 123
<212> PRT
<213> Unknown

<220>
<223> Camelid

<400> 775
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Lys Leu Val Gln Ala Gly Gly
 1   5   10   15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Asn Tyr
            20   25   30
Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
        35   40   45
Ala Gly Ser Gly Arg Ser Asn Ser Tyr Asn Tyr Tyr Ser Asp Ser Val
    50   55   60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ala Ser Thr Asn Leu Trp Pro Arg Asp Arg Asn Leu Tyr Ala Tyr
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 776
<211> 125
<212> PRT
<213> Unknown

<220>
<223> Camelid

<400> 776
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Asp
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ser Leu Gly Ile Tyr
20 25 30
Arg Met Gly Trp Phe Arg Gln Val Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45
Ala Ala Ile Ser Trp Ser Gly Gly Thr Thr Arg Tyr Leu Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ser Thr Lys Asn Ala Val Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Val Asp Ser Ser Gly Arg Leu Tyr Trp Thr Leu Ser Thr Ser Tyr
100 105 110
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 777
<211> 125
<212> PRT
<213> Unknown

<220>
<223> Camelid

<400> 777
Gln Val Gln Leu Val Glu Phe Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Asp
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ser Leu Gly Ile Tyr
20 25 30
Lys Met Ala Trp Phe Arg Gln Val Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45
Ala Ala Ile Ser Trp Ser Gly Gly Thr Thr Arg Tyr Ile Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Arg Asp Asn Thr Lys Asn Met Val Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Val Asp Ser Ser Gly Arg Leu Tyr Trp Thr Leu Ser Thr Ser Tyr
100 105 110
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 778
<211> 124
<212> PRT

<213> Unknown

<220>
<223> Camelid

<400> 778
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
 1   5   10   15
Ser Leu Ser Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Pro Tyr
            20   25   30
Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Leu
        35   40   45
Ala Gly Val Thr Trp Ser Gly Ser Ser Thr Phe Tyr Gly Asp Ser Val
    50   55   60
Lys Gly Arg Phe Thr Ala Ser Arg Asp Ser Ala Lys Asn Thr Val Thr
65   70   75   80
Leu Glu Met Asn Ser Leu Asn Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85   90   95
Ala Ala Ala Tyr Gly Gly Gly Leu Tyr Arg Asp Pro Arg Ser Tyr Asp
            100   105   110
Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
        115   120

<210> 779
<211> 131
<212> PRT
<213> Unknown

<220>
<223> Camelid

<400> 779
Ala Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
 1   5   10   15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Asp Ala Trp
            20   25   30
Pro Ile Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val
        35   40   45
Ser Cys Ile Arg Asp Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
    50   55   60
Arg Phe Thr Ile Ser Ser Asp Asn Ala Asn Asn Thr Val Tyr Leu Gln
65   70   75   80
Thr Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala
                85   90   95
Pro Ser Gly Pro Ala Thr Gly Ser Ser His Thr Phe Gly Ile Tyr Trp
            100   105   110
Asn Leu Arg Asp Asp Tyr Asp Asn Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr
        115   120   125
Val Ser Ser
    130

<210> 780
<211> 126
<212> PRT
<213> Unknown

<220>
<223> Camelid

<400> 780
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
 1   5   10   15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp His Tyr
            20   25   30

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

<210> 781
<211> 128
<212> PRT
<213> Unknown

<220>
<223> Camelid

<400> 781
Ala Val Gln Leu Val Asp Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Leu Asp Tyr Tyr
20 25 30
Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45
Ala Cys Ile Ser Asn Ser Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Gly Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Val Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Thr Ala Asp Arg His Tyr Ser Ala Ser His His Pro Phe Ala Asp
100 105 110
Phe Ala Phe Asn Ser Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 782
<211> 120
<212> PRT
<213> Unknown

<220>
<223> Camelid

<400> 782
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Tyr Gly Leu Thr Phe Trp Arg Ala
20 25 30
Ala Met Ala Trp Phe Arg Arg Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val
35 40 45
Val Ala Arg Asn Trp Gly Asp Gly Ser Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ala Val Arg Thr Tyr Gly Ser Ala Thr Tyr Asp Ile Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 783
<211> 123
<212> PRT
<213> Unknown

<220>
<223> Camelid

<400> 783
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Asp Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ile Phe Ser Gly Arg Thr Phe Ala Asn Tyr
20 25 30
Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45
Ala Ala Ile Asn Arg Asn Gly Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Asp Ala Leu
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Thr Lys Asn Thr Ala Phe
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ala Arg Glu Trp Pro Phe Ser Thr Ile Pro Ser Gly Trp Arg Tyr
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 784
<211> 125
<212> PRT
<213> Unknown

<220>
<223> Camelid

<400> 784
Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Trp Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Pro Thr Ala Ser Ser His
20 25 30
Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45
Val Gly Ile Asn Arg Gly Gly Val Thr Arg Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Ala Val Ser Arg Asp Asn Val Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Arg Leu Lys Pro Glu Asp Ser Ala Ile Tyr Ile Cys
85 90 95
Ala Ala Arg Pro Glu Tyr Ser Phe Thr Ala Met Ser Lys Gly Asp Met
100 105 110
Asp Tyr Trp Gly Lys Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 785
<211> 1760
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 785
atttctttat aaaccacaac tctgggcccg caatggcagt ccactgcctt gctgcagtca 60
cagaatggaa atctgcagag gcctccgcag tcacctaatc actctcctcc tcttcctgtt 120
ccattcagag acgatctgcc gaccctctgg gagaaaatcc agcaagatgc aagccttcag 180
aatctgggat gttaaccaga agaccttcta tctgaggaac aaccaactag ttgctggata 240

```
cttgcaagga ccaaatgtca atttagaaga aaagatagat gtggtaccca ttgagcctca 300
tgctctgttc ttgggaatcc atggagggaa gatgtgcctg tcctgtgtca agtctggtga 360
tgagaccaga ctccagctgg aggcagttaa catcactgac ctgagcgaga acagaaagca 420
ggacaagcgc ttcgccttca tccgctcaga cagcggcccc accaccagtt ttgagtctgc 480
cgcctgcccc ggttggttcc tctgcacagc gatggaagct gaccagcccg tcagcctcac 540
caatatgcct gacgaaggcg tcatggtcac caaattctac ttccaggagg acgagtagta 600
ctgcccaggc ctgcctgttc ccattcttgc atggcaagga ctgcagggac tgccagtccc 660
cctgccccag ggctcccggc tatgggggca ctgaggacca gccattgagg ggtggaccct 720
cagaaggcgt cacaagaacc tggtcacagg actctgcctc ctcttcaact gaccagcctc 780
catgctgcct ccagaatggt ctttctaatg tgtgaatcag agcacagcag cccctgcaca 840
aagcccttcc atgtcgcctc tgcattcagg atcaaacccc gaccacctgc ccaacctgct 900
ctcctcttgc cactgcctct tcctccctca ttccaccttc ccatgccctg gatccatcag 960
gccacttgat gacccccaac caagtggctc ccacaccctg ttttacaaaa aagaaaagac 1020
cagtccatga gggaggtttt taagggtttg tggaaaatga aaattaggat ttcatgattt 1080
ttttttttca gtccccgtga aggagagccc ttcatttgga gattatgttc tttcggggag 1140
aggctgagga cttaaaatat tcctgcattt gtgaaatgat ggtgaaagta agtggtagct 1200
tttcccttct ttttcttctt tttttgtgat gtcccaactt gtaaaaatta aaagttatgg 1260
tactatgtta gccccataat tttttttttc cttttaaaac acttccataa tctggactcc 1320
tctgtccagg cactgctgcc cagcctccaa gctccatctc cactccagat tttttacagc 1380
tgcctgcagt actttacctc ctatcagaag tttctcagct cccaaggctc tgagcaaatg 1440
tggctcctgg gggttctttc ttcctctgct gaaggaataa attgctcctt gacattgtag 1500
agcttctggc acttggagac ttgtatgaaa gatggctgtg cctctgcctg tctcccccac 1560
cgggctggga gctctgcaga gcaggaaaca tgactcgtat atgtctcagg tccctgcagg 1620
gccaagcacc tagcctcgct cttggcaggt actcagcgaa tgaatgctgt atatgttggg 1680
tgcaaagttc cctacttcct gtgacttcag ctctgtttta caataaaatc ttgaaaatgc 1740
ctaaaaaaaa aaaaaaaaaa                                           1760
```

<210> 786
<211> 177
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 786

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

<400> 539
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacgtgcc gggcaagtca gtgggttggt agggagttac gttggtacca gcagatacca 120
gggaaagccc ctaagcagct gatctatcat gcgtccaggt tgcaaagagg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcggcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgggt ggcctctgac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 540
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 540
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccatgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gtggattggt agggagttac gttgggacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagttcct gatctatcat gcgtccaggt tgcaaagagg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatggat ggcctctgac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 541
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 541
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gtggattggt agggagttac gttggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagggcct gatctatcat gcgtccaggt tgcaaagagg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgggt ggcctctgac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 542
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 542
gacatccaca tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gcatattggg cgttcgttac agtggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctattat acgtccattt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag caggggggagt ttcctttttac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 543
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 543
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gcatattaag aatttttttat attggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatcat gcgtccacgt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatatggatg agcctcgtac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 544
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens

REIVINDICACIONES

1. Uso de un antagonista del Receptor Tipo 1 de Interleuquina 1 (IL-1R1) para la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad respiratoria, donde dicho antagonista de IL-1R1 comprende un dominio polipeptídico que tiene especificidad de unión por el Receptor Tipo 1 de Interleuquina 1 (IL-1R1) e inhibe la unión de Interleuquina-1 (IL-1) a IL-1R1, y donde dicho dominio polipeptídico que tiene especificidad de unión por IL-1R1 se proporciona por un dominio variable sencillo de inmunoglobulina o fragmento de unión a antígeno del mismo, antagonista del receptor de Interleuquina-1 (IL-1ra) o una variante funcional de IL-1ra.

2. El uso de la reivindicación 1, donde dicho dominio polipeptídico que tiene especificidad de unión por IL-1R1 inhibe la unión de IL-1 a IL-1R1 con una IC50 que es ≤ 1 μM.

3. El uso de la reivindicación 1, donde dicho dominio polipeptídico que tiene especificidad de unión por IL-1R1 inhibe la liberación de Interleuquina-8 inducida por IL-1 por células MRC-5 (Nº de Acceso ATCC CCL-171) en un ensayo *in vitro* con una ND50 que es ≤ 1 μM.

4. El uso de la reivindicación 1, donde dicho dominio polipeptídico que tiene especificidad de unión por IL-1R1 inhibe la liberación de Interleuquina-6 inducida por IL-1 en un ensayo de sangre completa con una ND50 que es ≤ 1 μM.

5. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde dicho dominio polipeptídico que tiene especificidad de unión por IL-1R1 es un dominio variable sencillo de inmunoglobulina.

6. El uso de la reivindicación 5, donde una o más de las regiones flanqueantes (FR) en dicho dominio variable sencillo de inmunoglobulina comprende (a) la secuencia de aminoácidos de una región flanqueante humana, (b) al menos 8 aminoácidos contiguos de la secuencia de aminoácidos de una región flanqueante humana, o (c) una secuencia de aminoácidos codificada por un segmento del gen de anticuerpo de la línea germinal humana, donde dichas regiones flanqueantes

son como se define por Kabat.

7. El uso de la reivindicación 5, donde las secuencias de aminoácidos de una o más regiones flanqueantes en dicho dominio variable sencillo de inmunoglobulina son iguales que la secuencia de aminoácidos de una región flanqueante correspondiente codificada por un segmento del gen de anticuerpo de la línea germinal humana, o las secuencias de aminoácidos de una o más de dichas regiones flanqueantes comprenden colectivamente hasta 5 diferencias de aminoácidos con relación a las regiones flanqueantes correspondientes codificadas por un segmento del gen de anticuerpo de la línea germinal humana.

8. El uso de la reivindicación 5, donde las secuencias de aminoácidos de FR1, FR2, FR3 y FR4 en dicho dominio variable sencillo de inmunoglobulina son iguales que las secuencias de aminoácidos de regiones flanqueantes correspondientes codificadas por un segmento del gen de anticuerpo de la línea germinal humana, o las secuencias de aminoácidos de FR1, FR2, FR3 y FR4 contienen colectivamente hasta 10 diferencias de aminoácidos con relación a las regiones flanqueantes correspondientes codificadas por un segmento del gen de anticuerpo de la línea germinal humana.

9. El uso de la reivindicación 5, donde el dominio variable sencillo de inmunoglobulina comprende las regiones FR1, FR2 y FR3, y las secuencias de aminoácidos de dichas FR1, FR2 y FR3 son iguales que las secuencias de aminoácidos de regiones flanqueantes correspondientes codificadas por un segmento del gen de anticuerpo de la línea germinal humana.

10. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 6-9, donde dicho segmento del gen de anticuerpo de la línea germinal humana comprende DPK9 y JK1.

11. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 5-10, donde dicho dominio variable sencillo de inmunoglobulina compite por la unión a IL-1R1 con un dominio variable sencillo de inmunoglobulina seleccionado entre el grupo compuesto por DOM4-122-23 (SEC ID Nº 1), DOM4-122-24 (SEC ID Nº 2), DOM4-130-30 (SEC ID Nº 3), DOM4-130-46 (SEC ID Nº 4), DOM4-130-51 (SEC ID Nº 5), DOM4-130-53 (SEC ID Nº 6), DOM4-130-54 (SEC ID Nº 7), DOM4-1 (SEC ID Nº 8), DOM4-2

(SEC ID Nº 9), DOM4-3 (SEC ID Nº 10), DOM4-4 (SEC ID Nº 11), DOM4-5 (SEC ID Nº 12), DOM4-6 (SEC ID Nº 13), DOM4-7 (SEC ID Nº 14), DOM4-8 (SEC ID Nº 15), DOM4-9 (SEC ID Nº 16), DOM4-10 (SEC ID Nº 17),DOM4-11 (SEC ID Nº 18), DOM4-12 (SEC ID Nº 19), DOM4-13 (SEC ID Nº 20), DOM4-14 (SEC ID Nº 21), DOM4-15 (SEC ID Nº 22), DOM4-20 (SEC ID Nº 23), DOM4-21 (SEC ID Nº 24), DOM4-22 (SEC ID Nº 25), DOM4-23 (SEC ID Nº 26), DOM4-25 (SEC ID Nº 27), DOM4-26 (SEC ID Nº 28), DOM4-27 (SEC ID Nº 29), DOM4-28 (SEC ID Nº 30), DOM4-29 (SEC ID Nº 31), DOM4-31 (SEC ID Nº 32), DOM4-32 (SEC ID Nº 33), DOM4-33 (SEC ID Nº 34), DOM4-34 (SEC ID Nº 35), DOM4-36 (SEC ID Nº 36), DOM4-37 (SEC ID Nº 37), DOM4-38 (SEC ID Nº 38), DOM4-39 (SEC ID Nº 39), DOM4-40 (SEC ID Nº 40), DOM4-41 (SEC ID Nº 41), DOM4-42 (SEC ID Nº 42), DOM4-44 (SEC ID Nº 43), DOM4-45 (SEC ID Nº 44), DOM4-46 (SEC ID Nº 45), DOM4-49 (SEC ID Nº 46), DOM4-50 (SEC ID Nº 47), DOM4-74 (SEC ID Nº 48), DOM4-75 (SEC ID Nº 49), DOM4-76 (SEC ID Nº 50), DOM4-78 (SEC ID Nº 51), DOM4-79 (SEC ID Nº 52), DOM4-80 (SEC ID Nº 53), DOM4-81 (SEC ID Nº 54), DOM4-82 (SEC ID Nº 55), DOM4-83 (SEC ID Nº 56), DOM4-84 (SEC ID Nº 57), DOM4-85 (SEC ID Nº 58), DOM4-86 (SEC ID Nº 59), DOM4-87 (SEC ID Nº 60), DOM4-88 (SEC ID Nº 61), DOM4-89 (SEC ID Nº 62), DOM4-90 (SEC ID Nº 63), DOM4-91 (SEC ID Nº 64), DOM4-92 (SEC ID Nº 65), DOM4-93 (SEC ID Nº 66), DOM4-94 (SEC ID Nº 67), DOM4-95 (SEC ID Nº 68), DOM4-96 (SEC ID Nº 69), DOM4-97 (SEC ID Nº 70), DOM4-98 (SEC ID Nº 71), DOM4-99 (SEC ID Nº 72), DOM4-100 (SEC ID Nº 73), DOM4-101 (SEC ID Nº 74), DOM4-102 (SEC ID Nº 75), DOM4-103 (SEC ID Nº 76), DOM4-104 (SEC ID Nº 77), DOM4-105 (SEC ID Nº 78), DOM4-106 (SEC ID Nº 79), DOM4-107 (SEC ID Nº 80), DOM4-108 (SEC ID Nº 81), DOM4-109 (SEC ID Nº 82), DOM4-110 (SEC ID Nº 83), DOM4-111 (SEC ID Nº 84), DOM4-112 (SEC ID Nº 85), DOM4-113 (SEC ID Nº 86), DOM4-114 (SEC ID Nº 87), DOM4-115 (SEC ID Nº 88), DOM4-116 (SEC ID Nº 89), DOM4-117 (SEC ID Nº 90), DOM4-118 (SEC ID Nº 91), DOM4-119 (SEC ID Nº 92), DOM4-120 (SEC ID Nº 93), DOM4-121 (SEC ID Nº 94), DOM4-122 (SEC ID Nº 95), DOM4-122-1 (SEC ID Nº 96), DOM4-122-2 (SEC ID Nº 97), DOM4-122-3 (SEC ID Nº 98), DOM4-122-4 (SEC ID Nº 99), DOM4-122-5 (SEC ID Nº 100), DOM4-122-6 (SEC ID Nº 101), DOM4-122-7 (SEC ID Nº 102), DOM4-122-8 (SEC ID Nº 103), DOM4-122-9 (SEC ID Nº 104), DOM4-122-10 (SEC ID Nº 105), DOM4-122-11 (SEC ID Nº 106), DOM4-122-12 (SEC ID Nº 107), DOM4-122-13 (SEC ID Nº 108), DOM4-122-14 (SEC ID Nº 109), DOM4-122-15 (SEC ID Nº 110),

DOM4-122-16 (SEC ID Nº 111), DOM4-122-17 (SEC ID Nº 112), DOM4-122-18 (SEC ID Nº 113), DOM4-122-19 (SEC ID Nº 114), DOM4-122-20 (SEC ID Nº 115), DOM4-122-21 (SEC ID Nº 116), DOM4-122-22 (SEC ID Nº 117), DOM4-122-25 (SEC ID Nº 118), DOM4-122-26 (SEC ID Nº 119), DOM4-122-27 (SEC ID Nº 120), DOM4-122-28 (SEC ID Nº 121), DOM4-122-29 (SEC ID Nº 122), DOM4-122-30 (SEC ID Nº 123), DOM4-122-31 (SEC ID Nº 124), DOM4-122-32 (SEC ID Nº 125), DOM4-122-33 (SEC ID Nº 126), DOM4-122-34 (SEC ID Nº 127), DOM4-122-35 (SEC ID Nº 128), DOM4-122-36 (SEC ID Nº 129), DOM4-122-37 (SEC ID Nº 130), DOM4-122-38 (SEC ID Nº 131), DOM4-122-39 (SEC ID Nº 132), DOM4-122-40 (SEC ID Nº 133), DOM4-122-41 (SEC ID Nº 134), DOM4-122-42 (SEC ID Nº 135), DOM4-122-43 (SEC ID Nº 136), DOM4-122-44 (SEC ID Nº 137), DOM4-122-45 (SEC ID Nº 138), DOM4-122-46 (SEC ID Nº 139), DOM4-122-47 (SEC ID Nº 140), DOM4-122-48 (SEC ID Nº 141), DOM4-122-49 (SEC ID Nº 142), DOM4-122-50 (SEC ID Nº 143), DOM4-122-51 (SEC ID Nº 144), DOM4-122-52 (SEC ID Nº 145), DOM4-122-54 (SEC ID Nº 146), DOM4-122-55 (SEC ID Nº 147), DOM4-122-56 (SEC ID Nº 148), DOM4-122-57 (SEC ID Nº 149), DOM4-122-58 (SEC ID Nº 150), DOM4-122-59 (SEC ID Nº 151), DOM4-122-60 (SEC ID Nº 152), DOM4-122-61 (SEC ID Nº 153), DOM4-122-62 (SEC ID Nº 154), DOM4-122-63 (SEC ID Nº 155), DOM4-122-64 (SEC ID Nº 156), DOM4-122-65 (SEC ID Nº 157), DOM4-122-66 (SEC ID Nº 158), DOM4-122-67 (SEC ID Nº 159), DOM4-122-68 (SEC ID Nº 160), DOM4-122-69 (SEC ID Nº 161), DOM4-122-70 (SEC ID Nº 162), DOM4-122-71 (SEC ID Nº 163), DOM4-122-72 (SEC ID Nº 164), DOM4-122-73 (SEC ID Nº 165), DOM4-123 (SEC ID Nº 166), DOM4-124 (SEC ID Nº 167) DOM4-125 (SEC ID Nº 168), DOM4-126 (SEC ID Nº 169), DOM4-127 (SEC ID Nº 170), DOM4-128 (SEC ID Nº 171), DOM4-129 (SEC ID Nº 172), DOM4-129-1 (SEC ID Nº 173,) DOM4-129-2 (SEC ID Nº 174), DOM4-129-3 (SEC ID Nº 175), DOM4-129-4 (SEC ID Nº 176), DOM4-129-5 (SEC ID Nº 177), DOM4-129-6 (SEC ID Nº 178), DOM4-129-7 (SEC ID Nº 179), DOM4-129-8 (SEC ID Nº 180), DOM4-129-9 (SEC ID Nº 181), DOM4-129-10 (SEC ID Nº 182), DOM4-129-11 (SEC ID Nº 183), DOM4-129-12 (SEC ID Nº 184), DOM4-129-13 (SEC ID Nº 185), DOM4-129-14 (SEC ID Nº 186), DOM4-129-15 (SEC ID Nº 187), DOM4-129-16 (SEC ID Nº 188), DOM4-129-17 (SEC ID Nº 189), DOM4-129-18 (SEC ID Nº 190), DOM4-129-19 (SEC ID Nº 191), DOM4-129-20 (SEC ID Nº 192), DOM4-129-21 (SEC ID Nº 193), DOM4-129-22 (SEC ID Nº 194), DOM4-129-23 (SEC ID Nº 195), DOM4-129-24 (SEC ID Nº 196), DOM4-129-25 (SEC ID Nº 197), DOM4-129-26 (SEC ID Nº 198), DOM4-129-27

(SEC ID Nº 199), DOM4-129-28 (SEC ID Nº 200), DOM4-129-29 (SEC ID Nº 201), DOM4-129-31 (SEC ID Nº 202), DOM4-129-32 (SEC ID Nº 203), DOM4-129-33 (SEC ID Nº 204), DOM4-129-34 (SEC ID Nº 205), DOM4-129-35 (SEC ID Nº 206), DOM4-129-37 (SEC ID Nº 207), DOM4-129-38 (SEC ID Nº 208), DOM4-129-39 (SEC ID Nº 209), DOM4-129-40 (SEC ID Nº 210), DOM4-129-41 (SEC ID Nº 211), DOM4-129-42 (SEC ID Nº 212), DOM4-129-43 (SEC ID Nº 213), DOM4-129-44 (SEC ID Nº 214), DOM4-130 (SEC ID Nº 215), DOM4-130-1 (SEC ID Nº 216), DOM4-130-2 (SEC ID Nº 217), DOM4-130-3 (SEC ID Nº 218), DOM4-130-4 (SEC ID Nº 219), DOM4-130-5 (SEC ID Nº 220), DOM4-130-6 (SEC ID Nº 221), DOM4-130-7 (SEC ID Nº 222), DOM4-130-8 (SEC ID Nº 223), DOM4-130-9 (SEC ID Nº 224), DOM4-130-10 (SEC ID Nº 225), DOM4-130-11 (SEC ID Nº 226), DOM4-130-12 (SEC ID Nº 227), DOM4-130-13 (SEC ID Nº 228), DOM4-130-14 (SEC ID Nº 229), DOM4-130-15 (SEC ID Nº 230), DOM4-130-16 (SEC ID Nº 231), DOM4-130-17 (SEC ID Nº 232), DOM4-130-18 (SEC ID Nº 233), DOM4-130-19 (SEC ID Nº 234), DOM4-130-20 (SEC ID Nº 235), DOM4-130-21 (SEC ID Nº 236),DOM4-130-22 (SEC ID Nº 237),DOM4-130-23 (SEC ID Nº 238), DOM4-130-24 (SEC ID Nº 239), DOM4-130-25 (SEC ID Nº 240), DOM4-130-26 (SEC ID Nº 241), DOM4-130-27 (SEC ID Nº 242), DOM4-130-28 (SEC ID Nº 243), DOM4-130-31 (SEC ID Nº 244), DOM4-130-32 (SEC ID Nº 245), DOM4-130-33 (SEC ID Nº 246), DOM4-130-34 (SEC ID Nº 247), DOM4-130-35 (SEC ID Nº 248), DOM4-130-36 (SEC ID Nº 249), DOM4-130-37 (SEC ID Nº 250), DOM4-130-38 (SEC ID Nº 251), DOM4-130-39 (SEC ID Nº 252), DOM4-130-40 (SEC ID Nº 253), DOM4-130-41 (SEC ID Nº 254), DOM4-130-42 (SEC ID Nº 255), DOM4-130-43 (SEC ID Nº 256), DOM4-130-44 (SEC ID Nº 257), DOM4-130-45 (SEC ID Nº 258), DOM4-130-46 (SEC ID Nº 259), DOM4-130-47 (SEC ID Nº 260), DOM4-130-48 (SEC ID Nº 261), DOM4-130-49 (SEC ID Nº 262), DOM4-130-50 (SEC ID Nº 263), DOM4-130-51 (SEC ID Nº 264), DOM4-130-52 (SEC ID Nº 265), DOM4-130-53 (SEC ID Nº 266), DOM4-130-54 (SEC ID Nº 267), DOM4-130-55 (SEC ID Nº 268), DOM4-130-56 (SEC ID Nº 269), DOM4-130-57 (SEC ID Nº 270), DOM4-130-58 (SEC ID Nº 271), DOM4-130-59 (SEC ID Nº 272), DOM4-130-60 (SEC ID Nº 273), DOM4-130-61 (SEC ID Nº 274), DOM4-130-62 (SEC ID Nº 275), DOM4-130-63 (SEC ID Nº 276), DOM4-130-64 (SEC ID Nº 277), DOM4-130-65 (SEC ID Nº 278), DOM4-130-66 (SEC ID Nº 279), DOM4-130-67 (SEC ID Nº 280), DOM4-130-68 (SEC ID Nº 281), DOM4-130-69 (SEC ID Nº 282), DOM4-130-70 (SEC ID Nº 283), DOM4-130-71 (SEC ID Nº 284), DOM4-130-72 (SEC ID Nº 285), DOM4-130-73 (SEC ID Nº 286), DOM4-

130-74 (SEC ID Nº 287), DOM4-130-75 (SEC ID Nº 288), DOM4-130-76 (SEC ID Nº 289), DOM4-130-77 (SEC ID Nº 290), DOM4-130-78 (SEC ID Nº 291), DOM4-130-79 (SEC ID Nº 292), DOM4-130-80 (SEC ID Nº 293), DOM4-130-81 (SEC ID Nº 294), DOM4-130-82 (SEC ID Nº 295), DOM4-130-83 (SEC ID Nº 296), DOM4-130-84 (SEC ID Nº 297), DOM4-130-85 (SEC ID Nº 298), DOM4-130-86 (SEC ID Nº 299), DOM4-130-87 (SEC ID Nº 300), DOM4-130-88 (SEC ID Nº 301), DOM4-130-89 (SEC ID Nº 302), DOM4-130-90 (SEC ID Nº 303), DOM4-130-91 (SEC ID Nº 304), DOM4-130-92 (SEC ID Nº 305), DOM4-130-93 (SEC ID Nº 306), DOM4-130-94 (SEC ID Nº 307), DOM4-130-95 (SEC ID Nº 308), DOM4-130-96 (SEC ID Nº 309), DOM4-130-97 (SEC ID Nº 310), DOM4-130-98 (SEC ID Nº 311), DOM4-130-99 (SEC ID Nº 312), DOM4-130-100 (SEC ID Nº 313), DOM4-130-101 (SEC ID Nº 314), DOM4-130-102 (SEC ID Nº 315), DOM4-130-103 (SEC ID Nº 316), DOM4-130-104 (SEC ID Nº 317), DOM4-130-105 (SEC ID Nº 318), DOM4-130-106 (SEC ID Nº 319), DOM4-130-107 (SEC ID Nº 320), DOM4-130-108 (SEC ID Nº 321), DOM4-130-109 (SEC ID Nº 322), DOM4-130-110 (SEC ID Nº 323), DOM4-130-111 (SEC ID Nº 324), DOM4-130-112 (SEC ID Nº 325), DOM4-130-113 (SEC ID Nº 326), DOM4-130-114 (SEC ID Nº 327), DOM4-130-115 (SEC ID Nº 328), DOM4-130-116 (SEC ID Nº 329), DOM4-130-117 (SEC ID Nº 330), DOM4-130-118 (SEC ID Nº 331), DOM4-130-119 (SEC ID Nº 332), DOM4-130-120 (SEC ID Nº 333), DOM4-130-121 (SEC ID Nº 334), DOM4-130-122 (SEC ID Nº 335), DOM4-130-123 (SEC ID Nº 336), DOM4-130-124 (SEC ID Nº 337), DOM4-130-125 (SEC ID Nº 338), DOM4-130-126 (SEC ID Nº 339), DOM4-130-127 (SEC ID Nº 340), DOM4-130-128 (SEC ID Nº 341), DOM4-130-129 (SEC ID Nº 342), DOM4-130-130 (SEC ID Nº 343), DOM4-130-131 (SEC ID Nº 344), DOM4-130-132 (SEC ID Nº 345), DOM4-130-133 (SEC ID Nº 346), DOM4-131 (SEC ID Nº 347), DOM4-132 (SEC ID Nº 348), y DOM4-133 (SEC ID Nº 349).

12. El uso de la reivindicación 11, donde dicho dominio variable sencillo de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente una 90% de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo compuesto por DOM4-122-23 (SEC ID Nº 1), DOM4-122-24 (SEC ID Nº 2), DOM4-130-30 (SEC ID Nº 3), DOM4-130-46 (SEC ID Nº 4), DOM4-130-51 (SEC ID Nº 5), DOM4-130-53 (SEC ID Nº 6), DOM4-130-54 (SEC ID Nº 7), DOM4-1 (SEC ID Nº 8), DOM4-2 (SEC ID Nº 9), DOM4-3 (SEC ID Nº 10), DOM4-4 (SEC ID Nº 11), DOM4-5 (SEC ID Nº 12), DOM4-6 (SEC

ID Nº 13), DOM4-7 (SEC ID Nº 14), DOM4-8 (SEC ID Nº 15), DOM4-9 (SEC ID Nº 16), DOM4-10 (SEC ID Nº 17),DOM4-11 (SEC ID Nº 18), DOM4-12 (SEC ID Nº 19), DOM4-13 (SEC ID Nº 20), DOM4-14 (SEC ID Nº 21), DOM4-15 (SEC ID Nº 22), DOM4-20 (SEC ID Nº 23), DOM4-21 (SEC ID Nº 24), DOM4-22 (SEC ID Nº 25), DOM4-23 (SEC ID Nº 26), DOM4-25 (SEC ID Nº 27), DOM4-26 (SEC ID Nº 28), DOM4-27 (SEC ID Nº 29), DOM4-28 (SEC ID Nº 30), DOM4-29 (SEC ID Nº 31), DOM4-31 (SEC ID Nº 32), DOM4-32 (SEC ID Nº 33), DOM4-33 (SEC ID Nº 34), DOM4-34 (SEC ID Nº 35), DOM4-36 (SEC ID Nº 36), DOM4-37 (SEC ID Nº 37), DOM4-38 (SEC ID Nº 38), DOM4-39 (SEC ID Nº 39), DOM4-40 (SEC ID Nº 40), DOM4-41 (SEC ID Nº 41), DOM4-42 (SEC ID Nº 42), DOM4-44 (SEC ID Nº 43), DOM4-45 (SEC ID Nº 44), DOM4-46 (SEC ID Nº 45), DOM4-49 (SEC ID Nº 46), DOM4-50 (SEC ID Nº 47), DOM4-74 (SEC ID Nº 48), DOM4-75 (SEC ID Nº 49), DOM4-76 (SEC ID Nº 50), DOM4-78 (SEC ID Nº 51), DOM4-79 (SEC ID Nº 52), DOM4-80 (SEC ID Nº 53), DOM4-81 (SEC ID Nº 54), DOM4-82 (SEC ID Nº 55), DOM4-83 (SEC ID Nº 56), DOM4-84 (SEC ID Nº 57), DOM4-85 (SEC ID Nº 58), DOM4-86 (SEC ID Nº 59), DOM4-87 (SEC ID Nº 60), DOM4-88 (SEC ID Nº 61), DOM4-89 (SEC ID Nº 62), DOM4-90 (SEC ID Nº 63), DOM4-91 (SEC ID Nº 64), DOM4-92 (SEC ID Nº 65), DOM4-93 (SEC ID Nº 66), DOM4-94 (SEC ID Nº 67), DOM4-95 (SEC ID Nº 68), DOM4-96 (SEC ID Nº 69), DOM4-97 (SEC ID Nº 70), DOM4-98 (SEC ID Nº 71), DOM4-99 (SEC ID Nº 72), DOM4-100 (SEC ID Nº 73), DOM4-101 (SEC ID Nº 74), DOM4-102 (SEC ID Nº 75), DOM4-103 (SEC ID Nº 76), DOM4-104 (SEC ID Nº 77), DOM4-105 (SEC ID Nº 78), DOM4-106 (SEC ID Nº 79), DOM4-107 (SEC ID Nº 80), DOM4-108 (SEC ID Nº 81), DOM4-109 (SEC ID Nº 82), DOM4-110 (SEC ID Nº 83), DOM4-111 (SEC ID Nº 84), DOM4-112 (SEC ID Nº 85), DOM4-113 (SEC ID Nº 86), DOM4-114 (SEC ID Nº 87), DOM4-115 (SEC ID Nº 88), DOM4-116 (SEC ID Nº 89), DOM4-117 (SEC ID Nº 90), DOM4-118 (SEC ID Nº 91), DOM4-119 (SEC ID Nº 92), DOM4-120 (SEC ID Nº 93), DOM4-121 (SEC ID Nº 94), DOM4-122 (SEC ID Nº 95), DOM4-122-1 (SEC ID Nº 96), DOM4-122-2 (SEC ID Nº 97), DOM4-122-3 (SEC ID Nº 98), DOM4-122-4 (SEC ID Nº 99), DOM4-122-5 (SEC ID Nº 100), DOM4-122-6 (SEC ID Nº 101), DOM4-122-7 (SEC ID Nº 102), DOM4-122-8 (SEC ID Nº 103), DOM4-122-9 (SEC ID Nº 104), DOM4-122-10 (SEC ID Nº 105), DOM4-122-11 (SEC ID Nº 106), DOM4-122-12 (SEC ID Nº 107), DOM4-122-13 (SEC ID Nº 108), DOM4-122-14 (SEC ID Nº 109), DOM4-122-15 (SEC ID Nº 110), DOM4-122-16 (SEC ID Nº 111), DOM4-122-17 (SEC ID Nº 112), DOM4-122-18 (SEC ID Nº 113), DOM4-

122-19 (SEC ID Nº 114), DOM4-122-20 (SEC ID Nº 115), DOM4-122-21 (SEC ID Nº 116), DOM4-122-22 (SEC ID Nº 117), DOM4-122-25 (SEC ID Nº 118), DOM4-122-26 (SEC ID Nº 119), DOM4-122-27 (SEC ID Nº 120), DOM4-122-28 (SEC ID Nº 121), DOM4-122-29 (SEC ID Nº 122), DOM4-122-30 (SEC ID Nº 123), DOM4-122-31 (SEC ID Nº 124), DOM4-122-32 (SEC ID Nº 125), DOM4-122-33 (SEC ID Nº 126), DOM4-122-34 (SEC ID Nº 127), DOM4-122-35 (SEC ID Nº 128), DOM4-122-36 (SEC ID Nº 129), DOM4-122-37 (SEC ID Nº 130), DOM4-122-38 (SEC ID Nº 131), DOM4-122-39 (SEC ID Nº 132), DOM4-122-40 (SEC ID Nº 133), DOM4-122-41 (SEC ID Nº 134), DOM4-122-42 (SEC ID Nº 135), DOM4-122-43 (SEC ID Nº 136), DOM4-122-44 (SEC ID Nº 137), DOM4-122-45 (SEC ID Nº 138), DOM4-122-46 (SEC ID Nº 139), DOM4-122-47 (SEC ID Nº 140), DOM4-122-48 (SEC ID Nº 141), DOM4-122-49 (SEC ID Nº 142), DOM4-122-50 (SEC ID Nº 143), DOM4-122-51 (SEC ID Nº 144), DOM4-122-52 (SEC ID Nº 145), DOM4-122-54 (SEC ID Nº 146), DOM4-122-55 (SEC ID Nº 147), DOM4-122-56 (SEC ID Nº 148), DOM4-122-57 (SEC ID Nº 149), DOM4-122-58 (SEC ID Nº 150), DOM4-122-59 (SEC ID Nº 151), DOM4-122-60 (SEC ID Nº 152), DOM4-122-61 (SEC ID Nº 153), DOM4-122-62 (SEC ID Nº 154), DOM4-122-63 (SEC ID Nº 155), DOM4-122-64 (SEC ID Nº 156), DOM4-122-65 (SEC ID Nº 157), DOM4-122-66 (SEC ID Nº 158), DOM4-122-67 (SEC ID Nº 159), DOM4-122-68 (SEC ID Nº 160), DOM4-122-69 (SEC ID Nº 161), DOM4-122-70 (SEC ID Nº 162), DOM4-122-71 (SEC ID Nº 163), DOM4-122-72 (SEC ID Nº 164), DOM4-122-73 (SEC ID Nº 165), DOM4-123 (SEC ID Nº 166), DOM4-124 (SEC ID Nº 167) DOM4-125 (SEC ID Nº 168), DOM4-126 (SEC ID Nº 169), DOM4-127 (SEC ID Nº 170), DOM4-128 (SEC ID Nº 171), DOM4-129 (SEC ID Nº 172), DOM4-129-1 (SEC ID Nº 173,) DOM4-129-2 (SEC ID Nº 174), DOM4-129-3 (SEC ID Nº 175), DOM4-129-4 (SEC ID Nº 176), DOM4-129-5 (SEC ID Nº 177), DOM4-129-6 (SEC ID Nº 178), DOM4-129-7 (SEC ID Nº 179), DOM4-129-8 (SEC ID Nº 180), DOM4-129-9 (SEC ID Nº 181), DOM4-129-10 (SEC ID Nº 182), DOM4-129-11 (SEC ID Nº 183), DOM4-129-12 (SEC ID Nº 184), DOM4-129-13 (SEC ID Nº 185), DOM4-129-14 (SEC ID Nº 186), DOM4-129-15 (SEC ID Nº 187), DOM4-129-16 (SEC ID Nº 188), DOM4-129-17 (SEC ID Nº 189), DOM4-129-18 (SEC ID Nº 190), DOM4-129-19 (SEC ID Nº 191), DOM4-129-20 (SEC ID Nº 192), DOM4-129-21 (SEC ID Nº 193), DOM4-129-22 (SEC ID Nº 194), DOM4-129-23 (SEC ID Nº 195), DOM4-129-24 (SEC ID Nº 196), DOM4-129-25 (SEC ID Nº 197), DOM4-129-26 (SEC ID Nº 198), DOM4-129-27 (SEC ID Nº 199), DOM4-129-28 (SEC ID Nº 200), DOM4-129-29 (SEC ID Nº 201), DOM4-129-31 (SEC ID

Nº 202), DOM4-129-32 (SEC ID Nº 203), DOM4-129-33 (SEC ID Nº 204), DOM4-129-34 (SEC ID Nº 205), DOM4-129-35 (SEC ID Nº 206), DOM4-129-37 (SEC ID Nº 207), DOM4-129-38 (SEC ID Nº 208), DOM4-129-39 (SEC ID Nº 209), DOM4-129-40 (SEC ID Nº 210), DOM4-129-41 (SEC ID Nº 211), DOM4-129-42 (SEC ID Nº 212), DOM4-129-43 (SEC ID Nº 213), DOM4-129-44 (SEC ID Nº 214), DOM4-130 (SEC ID Nº 215), DOM4-130-1 (SEC ID Nº 216), DOM4-130-2 (SEC ID Nº 217), DOM4-130-3 (SEC ID Nº 218), DOM4-130-4 (SEC ID Nº 219), DOM4-130-5 (SEC ID Nº 220), DOM4-130-6 (SEC ID Nº 221), DOM4-130-7 (SEC ID Nº 222), DOM4-130-8 (SEC ID Nº 223), DOM4-130-9 (SEC ID Nº 224), DOM4-130-10 (SEC ID Nº 225), DOM4-130-11 (SEC ID Nº 226), DOM4-130-12 (SEC ID Nº 227), DOM4-130-13 (SEC ID Nº 228), DOM4-130-14 (SEC ID Nº 229), DOM4-130-15 (SEC ID Nº 230), DOM4-130-16 (SEC ID Nº 231), DOM4-130-17 (SEC ID Nº 232), DOM4-130-18 (SEC ID Nº 233), DOM4-130-19 (SEC ID Nº 234), DOM4-130-20 (SEC ID Nº 235), DOM4-130-21 (SEC ID Nº 236),DOM4-130-22 (SEC ID Nº 237),DOM4-130-23 (SEC ID Nº 238), DOM4-130-24 (SEC ID Nº 239), DOM4-130-25 (SEC ID Nº 240), DOM4-130-26 (SEC ID Nº 241), DOM4-130-27 (SEC ID Nº 242), DOM4-130-28 (SEC ID Nº 243), DOM4-130-31 (SEC ID Nº 244), DOM4-130-32 (SEC ID Nº 245), DOM4-130-33 (SEC ID Nº 246), DOM4-130-34 (SEC ID Nº 247), DOM4-130-35 (SEC ID Nº 248), DOM4-130-36 (SEC ID Nº 249), DOM4-130-37 (SEC ID Nº 250), DOM4-130-38 (SEC ID Nº 251), DOM4-130-39 (SEC ID Nº 252), DOM4-130-40 (SEC ID Nº 253), DOM4-130-41 (SEC ID Nº 254), DOM4-130-42 (SEC ID Nº 255), DOM4-130-43 (SEC ID Nº 256), DOM4-130-44 (SEC ID Nº 257), DOM4-130-45 (SEC ID Nº 258), DOM4-130-46 (SEC ID Nº 259), DOM4-130-47 (SEC ID Nº 260), DOM4-130-48 (SEC ID Nº 261), DOM4-130-49 (SEC ID Nº 262), DOM4-130-50 (SEC ID Nº 263), DOM4-130-51 (SEC ID Nº 264), DOM4-130-52 (SEC ID Nº 265), DOM4-130-53 (SEC ID Nº 266), DOM4-130-54 (SEC ID Nº 267), DOM4-130-55 (SEC ID Nº 268), DOM4-130-56 (SEC ID Nº 269), DOM4-130-57 (SEC ID Nº 270), DOM4-130-58 (SEC ID Nº 271), DOM4-130-59 (SEC ID Nº 272), DOM4-130-60 (SEC ID Nº 273), DOM4-130-61 (SEC ID Nº 274), DOM4-130-62 (SEC ID Nº 275), DOM4-130-63 (SEC ID Nº 276), DOM4-130-64 (SEC ID Nº 277), DOM4-130-65 (SEC ID Nº 278), DOM4-130-66 (SEC ID Nº 279), DOM4-130-67 (SEC ID Nº 280), DOM4-130-68 (SEC ID Nº 281), DOM4-130-69 (SEC ID Nº 282), DOM4-130-70 (SEC ID Nº 283), DOM4-130-71 (SEC ID Nº 284), DOM4-130-72 (SEC ID Nº 285), DOM4-130-73 (SEC ID Nº 286), DOM4-130-74 (SEC ID Nº 287), DOM4-130-75 (SEC ID Nº 288), DOM4-130-76 (SEC ID Nº 289), DOM4-

130-77 (SEC ID Nº 290), DOM4-130-78 (SEC ID Nº 291), DOM4-130-79 (SEC ID Nº 292), DOM4-130-80 (SEC ID Nº 293), DOM4-130-81 (SEC ID Nº 294), DOM4-130-82 (SEC ID Nº 295), DOM4-130-83 (SEC ID Nº 296), DOM4-130-84 (SEC ID Nº 297), DOM4-130-85 (SEC ID Nº 298), DOM4-130-86 (SEC ID Nº 299), DOM4-130-87 (SEC ID Nº 300), DOM4-130-88 (SEC ID Nº 301), DOM4-130-89 (SEC ID Nº 302), DOM4-130-90 (SEC ID Nº 303), DOM4-130-91 (SEC ID Nº 304), DOM4-130-92 (SEC ID Nº 305), DOM4-130-93 (SEC ID Nº 306), DOM4-130-94 (SEC ID Nº 307), DOM4-130-95 (SEC ID Nº 308), DOM4-130-96 (SEC ID Nº 309), DOM4-130-97 (SEC ID Nº 310), DOM4-130-98 (SEC ID Nº 311), DOM4-130-99 (SEC ID Nº 312), DOM4-130-100 (SEC ID Nº 313), DOM4-130-101 (SEC ID Nº 314), DOM4-130-102 (SEC ID Nº 315), DOM4-130-103 (SEC ID Nº 316), DOM4-130-104 (SEC ID Nº 317), DOM4-130-105 (SEC ID Nº 318), DOM4-130-106 (SEC ID Nº 319), DOM4-130-107 (SEC ID Nº 320), DOM4-130-108 (SEC ID Nº 321), DOM4-130-109 (SEC ID Nº 322), DOM4-130-110 (SEC ID Nº 323), DOM4-130-111 (SEC ID Nº 324), DOM4-130-112 (SEC ID Nº 325), DOM4-130-113 (SEC ID Nº 326), DOM4-130-114 (SEC ID Nº 327), DOM4-130-115 (SEC ID Nº 328), DOM4-130-116 (SEC ID Nº 329), DOM4-130-117 (SEC ID Nº 330), DOM4-130-118 (SEC ID Nº 331), DOM4-130-119 (SEC ID Nº 332), DOM4-130-120 (SEC ID Nº 333), DOM4-130-121 (SEC ID Nº 334), DOM4-130-122 (SEC ID Nº 335), DOM4-130-123 (SEC ID Nº 336), DOM4-130-124 (SEC ID Nº 337), DOM4-130-125 (SEC ID Nº 338), DOM4-130-126 (SEC ID Nº 339), DOM4-130-127 (SEC ID Nº 340), DOM4-130-128 (SEC ID Nº 341), DOM4-130-129 (SEC ID Nº 342), DOM4-130-130 (SEC ID Nº 343), DOM4-130-131 (SEC ID Nº 344), DOM4-130-132 (SEC ID Nº 345), DOM4-130-133 (SEC ID Nº 346), DOM4-131 (SEC ID Nº 347), DOM4-132 (SEC ID Nº 348), y DOM4-133 (SEC ID Nº 349).

13. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, donde dicho dominio polipeptídico que tiene especificidad de unión por IL-1R1 se une a IL-1R1 humano con una afinidad (KD) de aproximadamente 300 nM a aproximadamente 5 pM, determinada por resonancia de plasmón superficial.

14. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, donde dicho antagonista de IL-1R1 comprende adicionalmente un resto que prolonga la vida media.

15. El uso de la reivindicación 14, donde dicho resto que prolonga la vida media es un resto de polialquilenglicol, albúmina sérica o un fragmento de la misma, el receptor de transferrina o una parte de unión a transferrina del mismo, o un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que comprende un sitio de unión para un polipéptido que potencia la vida media *in vivo*.

16. El uso de la reivindicación 15, donde dicho resto que prolonga la vida media es un resto de polietilenglicol.

17. El uso de la reivindicación 15, donde dicho resto que prolonga la vida media es un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que comprende un sitio de unión para albúmina sérica o receptor Fc neonatal.

18. El uso de la reivindicación 17, donde dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo es un fragmento de anticuerpo, y dicho fragmento de anticuerpo es un dominio variable sencillo de inmunoglobulina.

19. El uso de la reivindicación 18, donde dicho dominio variable sencillo de inmunoglobulina compite con un dominio variable sencillo de inmunoglobulina seleccionado entre el grupo compuesto por DOM7m-16 (SEC ID Nº 723), DOM7m-12 (SEC ID Nº 724), DOM7m-26 (SEC ID Nº 725), DOM7r-1 (SEC ID Nº 726), DOM7r-3 (SEC ID Nº 727), DOM7r-4 (SEC ID Nº 728), DOM7r-5 (SEC ID Nº 729), DOM7r-7 (SEC ID Nº 730), DOM7r-8 (SEC ID Nº 731), DOM7h-2 (SEC ID Nº 732), DOM7h-3 (SEC ID Nº 733), DOM7h-4 (SEC ID Nº 734), DOM7h-6 (SEC ID Nº 735), DOM7h-l (SEC ID Nº 736), DOM7h-7 (SEC ID Nº 737), DOM7h-22 (SEC ID Nº 739), DOM7h-23 (SEC ID Nº 740), DOM7h-24 (SEC ID Nº 741), DOM7h-25 (SEC ID Nº 742), DOM7h-26 (SEC ID Nº 743), DOM7h-21 (SEC ID Nº 744), DOM7h-27 (SEC ID Nº 745), DOM7h-8 (SEC ID Nº 746), DOM7r-13 (SEC ID Nº 747), DOM7r-14 (SEC ID Nº 748), DOM7r-15 (SEC ID Nº 749), DOM7r-16 (SEC ID Nº 750), DOM7r-17 (SEC ID Nº 751), DOM7r-18 (SEC ID Nº 752), DOM7r-19 (SEC ID Nº 753), DOM7r-20 (SEC ID Nº 754), DOM7r-21 (SEC ID Nº 755), DOM7r-22 (SEC ID Nº 756), DOM7r-23 (SEC ID Nº 757), DOM7r-24 (SEC ID Nº 758), DOM7r-25 (SEC ID Nº 759), DOM7r-26 (SEC ID Nº 760), DOM7r-27 (SEC ID Nº 761), DOM7r-28 (SEC ID Nº 762), DOM7r-29 (SEC ID Nº 763), DOM7r-30 (SEC ID Nº 764), DOM7r-31 (SEC ID Nº 765), DOM7r-32 (SEC ID Nº 766),

DOM7r-33 (SEC ID Nº 767), Secuencia A (SEC ID Nº 768), Secuencia B (SEC ID Nº 769), Secuencia C (SEC ID Nº 770), Secuencia D (SEC ID Nº 771), Secuencia E (SEC ID Nº 772), Secuencia F (SEC ID Nº 773), Secuencia G (SEC ID Nº 774), Secuencia H (SEC ID Nº 775), Secuencia I (SEC ID Nº 776), Secuencia J (SEC ID Nº 777), Secuencia K (SEC ID Nº 778), Secuencia L (SEC ID Nº 779), Secuencia M (SEC ID Nº 780), Secuencia N (SEC ID Nº 781), Secuencia O (SEC ID Nº 782), Secuencia P (SEC ID Nº 783), y Secuencia Q (SEC ID Nº 784), por la unión a albúmina sérica humana.

20. El uso de la reivindicación 19, donde dicho dominio variable sencillo de inmunoglobulina se une a albúmina sérica humana y comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo compuesto por DOM7m-16 (SEC ID Nº 723), DOM7m-12 (SEC ID Nº 724), DOM7m-26 (SEC ID Nº 725), DOM7r-1 (SEC ID Nº 726), DOM7r-3 (SEC ID Nº 727), DOM7r-4 (SEC ID Nº 728), DOM7r-5 (SEC ID Nº 729), DOM7r-7 (SEC ID Nº 730), DOM7r-8 (SEC ID Nº 731), DOM7h-2 (SEC ID Nº 732), DOM7h-3 (SEC ID Nº 733), DOM7h-4 (SEC ID Nº 734), DOM7h-6 (SEC ID Nº 735), DOM7h-l (SEC ID Nº 736), DOM7h-7 (SEC ID Nº 737), DOM7h-22 (SEC ID Nº 739), DOM7h-23 (SEC ID Nº 740), DOM7h-24 (SEC ID Nº 741), DOM7h-25 (SEC ID Nº 742), DOM7h-26 (SEC ID Nº 743), DOM7h-21 (SEC ID Nº 744), DOM7h-27 (SEC ID Nº 745), DOM7h-8 (SEC ID Nº 746), DOM7r-13 (SEC ID Nº 747), DOM7r-14 (SEC ID Nº 748), DOM7r-15 (SEC ID Nº 749), DOM7r-16 (SEC ID Nº 750), DOM7r-17 (SEC ID Nº 751), DOM7r-18 (SEC ID Nº 752), DOM7r-19 (SEC ID Nº 753), DOM7r-20 (SEC ID Nº 754), DOM7r-21 (SEC ID Nº 755), DOM7r-22 (SEC ID Nº 756), DOM7r-23 (SEC ID Nº 757), DOM7r-24 (SEC ID Nº 758), DOM7r-25 (SEC ID Nº 759), DOM7r-26 (SEC ID Nº 760), DOM7r-27 (SEC ID Nº 761), DOM7r-28 (SEC ID Nº 762), DOM7r-29 (SEC ID Nº 763), DOM7r-30 (SEC ID Nº 764), DOM7r-31 (SEC ID Nº 765), DOM7r-32 (SEC ID Nº 766), DOM7r-33 (SEC ID Nº 767), Secuencia A (SEC ID Nº 768), Secuencia B (SEC ID Nº 769), Secuencia C (SEC ID Nº 770), Secuencia D (SEC ID Nº 771), Secuencia E (SEC ID Nº 772), Secuencia F (SEC ID Nº 773), Secuencia G (SEC ID Nº 774), Secuencia H (SEC ID Nº 775), Secuencia I (SEC ID Nº 776), Secuencia J (SEC ID Nº 777), Secuencia K (SEC ID Nº 778), Secuencia L (SEC ID Nº 779), Secuencia M (SEC ID Nº 780), Secuencia N (SEC ID Nº 781), Secuencia O (SEC ID Nº 782), Secuencia P (SEC ID Nº 783), y Secuencia Q (SEC ID Nº 784).

21. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-20, donde dicho antagonista de IL-1R1 comprende adicionalmente un dominio de unión a polipéptido que tiene especificidad de unión por el Receptor del Factor de Necrosis Tumoral 1 (TNFR1, p55) e inhibe la unión del Factor de Necrosis Tumoral Alfa (TNFα) a TNFR1.

22. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-21, donde dicho antagonista de IL-1R1 se une a IL-1R1 humano con una afinidad (KD) de aproximadamente 300 nM a aproximadamente 5 pM, determinada por resonancia de plasmón superficial.

23. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-22, donde dicha enfermedad respiratoria es una enfermedad respiratoria crónica.

24. El uso de la reivindicación 23, donde dicha enfermedad respiratoria crónica es enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

25. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-24, donde el medicamento es para su administración junto con un antagonista del Receptor de Factor de Necrosis Tumoral 1 (TNFR1, p55), o comprende adicionalmente un antagonista de TNFR1.

26. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-24, donde dicho medicamento es para tratar una enfermedad respiratoria por administración sistémica del medicamento.

27. El uso de la reivindicación 26, donde dicho medicamento es para tratar una enfermedad respiratoria por administración sistémica del medicamento, donde la administración sistémica es administración intraperitoneal o subcutánea.

28. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-24, donde dicho medicamento es para tratar una enfermedad respiratoria por administración local de dicho medicamento al tejido pulmonar.

29. El uso de la reivindicación 28, donde dicho medicamento es para tratar una enfermedad respiratoria por administración local de dicho medicamento al tejido pulmonar por inhalación o administración intranasal.

30. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-29, donde el nivel de células inflamatorias en el pulmón evaluado por recuentos celulares totales en lavado broncoalveolar, esputo o biopsia bronquial está reducido con relación a niveles antes del tratamiento.

31. El uso de la reivindicación 30, donde el nivel de células inflamatorias en el pulmón se evalúa por recuentos celulares de macrófagos, polimorfonucleados, linfocitos y/o eosinófilos en lavado broncoalveolar, esputo o biopsia bronquial.

32. Uso de un antagonista del Receptor Tipo 1 de Interleuquina-1 (IL-1R1) para la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad respiratoria, donde dicho antagonista de IL-1R1 es una proteína de fusión o un conjugado que comprende un antagonista del resto IL-1R1 y un resto que prolonga la vida media, donde dicho antagonista del resto IL-1R1 se une a IL-1R1 humano, inhibe la unión de Interleuquina-1 a IL-1R1 humano, y se proporciona por un dominio variable sencillo de inmunoglobulina o fragmento de unión a antígeno del mismo, antagonista del receptor de Interleuquina-1 (IL-1ra) o una variante funcional de IL-1ra; y dicho resto que prolonga la vida media es un resto de unión a polipéptido que contiene un sitio de unión con especificidad de unión por un polipéptido que potencia la vida media en suero *in vivo*.

33. El uso de la reivindicación 32, donde dicho antagonista del resto IL-1R1 es el antagonista del receptor de Interleuquina 1 humano (IL-1ra) o una variante funcional de IL-1ra humano.

34. El uso de la reivindicación 32, donde dicho antagonista del resto IL-1R1 es un dominio variable sencillo de inmunoglobulina que compite por la unión a IL-1R1 con un dominio variable sencillo de inmunoglobulina seleccionado entre el grupo compuesto por DOM4-122-23 (SEC ID Nº 1), DOM4-122-24 (SEC ID Nº 2), DOM4-130-30 (SEC ID Nº 3), DOM4-130-46 (SEC ID Nº 4), DOM4-130-51 (SEC ID Nº 5), DOM4-130-53 (SEC ID Nº 6), DOM4-130-54 (SEC ID Nº 7), DOM4-1

(SEC ID Nº 8), DOM4-2 (SEC ID Nº 9), DOM4-3 (SEC ID Nº 10), DOM4-4 (SEC ID Nº 11), DOM4-5 (SEC ID Nº 12), DOM4-6 (SEC ID Nº 13), DOM4-7 (SEC ID Nº 14), DOM4-8 (SEC ID Nº 15), DOM4-9 (SEC ID Nº 16), DOM4-10 (SEC ID Nº 17),DOM4-11 (SEC ID Nº 18), DOM4-12 (SEC ID Nº 19), DOM4-13 (SEC ID Nº 20), DOM4-14 (SEC ID Nº 21), DOM4-15 (SEC ID Nº 22), DOM4-20 (SEC ID Nº 23), DOM4-21 (SEC ID Nº 24), DOM4-22 (SEC ID Nº 25), DOM4-23 (SEC ID Nº 26), DOM4-25 (SEC ID Nº 27), DOM4-26 (SEC ID Nº 28), DOM4-27 (SEC ID Nº 29), DOM4-28 (SEC ID Nº 30), DOM4-29 (SEC ID Nº 31), DOM4-31 (SEC ID Nº 32), DOM4-32 (SEC ID Nº 33), DOM4-33 (SEC ID Nº 34), DOM4-34 (SEC ID Nº 35), DOM4-36 (SEC ID Nº 36), DOM4-37 (SEC ID Nº 37), DOM4-38 (SEC ID Nº 38), DOM4-39 (SEC ID Nº 39), DOM4-40 (SEC ID Nº 40), DOM4-41 (SEC ID Nº 41), DOM4-42 (SEC ID Nº 42), DOM4-44 (SEC ID Nº 43), DOM4-45 (SEC ID Nº 44), DOM4-46 (SEC ID Nº 45), DOM4-49 (SEC ID Nº 46), DOM4-50 (SEC ID Nº 47), DOM4-74 (SEC ID Nº 48), DOM4-75 (SEC ID Nº 49), DOM4-76 (SEC ID Nº 50), DOM4-78 (SEC ID Nº 51), DOM4-79 (SEC ID Nº 52), DOM4-80 (SEC ID Nº 53), DOM4-81 (SEC ID Nº 54), DOM4-82 (SEC ID Nº 55), DOM4-83 (SEC ID Nº 56), DOM4-84 (SEC ID Nº 57), DOM4-85 (SEC ID Nº 58), DOM4-86 (SEC ID Nº 59), DOM4-87 (SEC ID Nº 60), DOM4-88 (SEC ID Nº 61), DOM4-89 (SEC ID Nº 62), DOM4-90 (SEC ID Nº 63), DOM4-91 (SEC ID Nº 64), DOM4-92 (SEC ID Nº 65), DOM4-93 (SEC ID Nº 66), DOM4-94 (SEC ID Nº 67), DOM4-95 (SEC ID Nº 68), DOM4-96 (SEC ID Nº 69), DOM4-97 (SEC ID Nº 70), DOM4-98 (SEC ID Nº 71), DOM4-99 (SEC ID Nº 72), DOM4-100 (SEC ID Nº 73), DOM4-101 (SEC ID Nº 74), DOM4-102 (SEC ID Nº 75), DOM4-103 (SEC ID Nº 76), DOM4-104 (SEC ID Nº 77), DOM4-105 (SEC ID Nº 78), DOM4-106 (SEC ID Nº 79), DOM4-107 (SEC ID Nº 80), DOM4-108 (SEC ID Nº 81), DOM4-109 (SEC ID Nº 82), DOM4-110 (SEC ID Nº 83), DOM4-111 (SEC ID Nº 84), DOM4-112 (SEC ID Nº 85), DOM4-113 (SEC ID Nº 86), DOM4-114 (SEC ID Nº 87), DOM4-115 (SEC ID Nº 88), DOM4-116 (SEC ID Nº 89), DOM4-117 (SEC ID Nº 90), DOM4-118 (SEC ID Nº 91), DOM4-119 (SEC ID Nº 92), DOM4-120 (SEC ID Nº 93), DOM4-121 (SEC ID Nº 94), DOM4-122 (SEC ID Nº 95), DOM4-122-1 (SEC ID Nº 96), DOM4-122-2 (SEC ID Nº 97), DOM4-122-3 (SEC ID Nº 98), DOM4-122-4 (SEC ID Nº 99), DOM4-122-5 (SEC ID Nº 100), DOM4-122-6 (SEC ID Nº 101), DOM4-122-7 (SEC ID Nº 102), DOM4-122-8 (SEC ID Nº 103), DOM4-122-9 (SEC ID Nº 104), DOM4-122-10 (SEC ID Nº 105), DOM4-122-11 (SEC ID Nº 106), DOM4-122-12 (SEC ID Nº 107), DOM4-122-13 (SEC ID Nº 108), DOM4-122-14 (SEC ID Nº 109), DOM4-

122-15 (SEC ID Nº 110), DOM4-122-16 (SEC ID Nº 111), DOM4-122-17 (SEC ID Nº 112), DOM4-122-18 (SEC ID Nº 113), DOM4-122-19 (SEC ID Nº 114), DOM4-122-20 (SEC ID Nº 115), DOM4-122-21 (SEC ID Nº 116), DOM4-122-22 (SEC ID Nº 117), DOM4-122-25 (SEC ID Nº 118), DOM4-122-26 (SEC ID Nº 119), DOM4-122-27 (SEC ID Nº 120), DOM4-122-28 (SEC ID Nº 121), DOM4-122-29 (SEC ID Nº 122), DOM4-122-30 (SEC ID Nº 123), DOM4-122-31 (SEC ID Nº 124), DOM4-122-32 (SEC ID Nº 125), DOM4-122-33 (SEC ID Nº 126), DOM4-122-34 (SEC ID Nº 127), DOM4-122-35 (SEC ID Nº 128), DOM4-122-36 (SEC ID Nº 129), DOM4-122-37 (SEC ID Nº 130), DOM4-122-38 (SEC ID Nº 131), DOM4-122-39 (SEC ID Nº 132), DOM4-122-40 (SEC ID Nº 133), DOM4-122-41 (SEC ID Nº 134), DOM4-122-42 (SEC ID Nº 135), DOM4-122-43 (SEC ID Nº 136), DOM4-122-44 (SEC ID Nº 137), DOM4-122-45 (SEC ID Nº 138), DOM4-122-46 (SEC ID Nº 139), DOM4-122-47 (SEC ID Nº 140), DOM4-122-48 (SEC ID Nº 141), DOM4-122-49 (SEC ID Nº 142), DOM4-122-50 (SEC ID Nº 143), DOM4-122-51 (SEC ID Nº 144), DOM4-122-52 (SEC ID Nº 145), DOM4-122-54 (SEC ID Nº 146), DOM4-122-55 (SEC ID Nº 147), DOM4-122-56 (SEC ID Nº 148), DOM4-122-57 (SEC ID Nº 149), DOM4-122-58 (SEC ID Nº 150), DOM4-122-59 (SEC ID Nº 151), DOM4-122-60 (SEC ID Nº 152), DOM4-122-61 (SEC ID Nº 153), DOM4-122-62 (SEC ID Nº 154), DOM4-122-63 (SEC ID Nº 155), DOM4-122-64 (SEC ID Nº 156), DOM4-122-65 (SEC ID Nº 157), DOM4-122-66 (SEC ID Nº 158), DOM4-122-67 (SEC ID Nº 159), DOM4-122-68 (SEC ID Nº 160), DOM4-122-69 (SEC ID Nº 161), DOM4-122-70 (SEC ID Nº 162), DOM4-122-71 (SEC ID Nº 163), DOM4-122-72 (SEC ID Nº 164), DOM4-122-73 (SEC ID Nº 165), DOM4-123 (SEC ID Nº 166), DOM4-124 (SEC ID Nº 167) DOM4-125 (SEC ID Nº 168), DOM4-126 (SEC ID Nº 169), DOM4-127 (SEC ID Nº 170), DOM4-128 (SEC ID Nº 171), DOM4-129 (SEC ID Nº 172), DOM4-129-1 (SEC ID Nº 173,) DOM4-129-2 (SEC ID Nº 174), DOM4-129-3 (SEC ID Nº 175), DOM4-129-4 (SEC ID Nº 176), DOM4-129-5 (SEC ID Nº 177), DOM4-129-6 (SEC ID Nº 178), DOM4-129-7 (SEC ID Nº 179), DOM4-129-8 (SEC ID Nº 180), DOM4-129-9 (SEC ID Nº 181), DOM4-129-10 (SEC ID Nº 182), DOM4-129-11 (SEC ID Nº 183), DOM4-129-12 (SEC ID Nº 184), DOM4-129-13 (SEC ID Nº 185), DOM4-129-14 (SEC ID Nº 186), DOM4-129-15 (SEC ID Nº 187), DOM4-129-16 (SEC ID Nº 188), DOM4-129-17 (SEC ID Nº 189), DOM4-129-18 (SEC ID Nº 190), DOM4-129-19 (SEC ID Nº 191), DOM4-129-20 (SEC ID Nº 192), DOM4-129-21 (SEC ID Nº 193), DOM4-129-22 (SEC ID Nº 194), DOM4-129-23 (SEC ID Nº 195), DOM4-129-24 (SEC ID Nº 196), DOM4-129-25 (SEC ID Nº 197), DOM4-129-26 (SEC ID

Nº 198), DOM4-129-27 (SEC ID Nº 199), DOM4-129-28 (SEC ID Nº 200), DOM4-129-29 (SEC ID Nº 201), DOM4-129-31 (SEC ID Nº 202), DOM4-129-32 (SEC ID Nº 203), DOM4-129-33 (SEC ID Nº 204), DOM4-129-34 (SEC ID Nº 205), DOM4-129-35 (SEC ID Nº 206), DOM4-129-37 (SEC ID Nº 207), DOM4-129-38 (SEC ID Nº 208), DOM4-129-39 (SEC ID Nº 209), DOM4-129-40 (SEC ID Nº 210), DOM4-129-41 (SEC ID Nº 211), DOM4-129-42 (SEC ID Nº 212), DOM4-129-43 (SEC ID Nº 213), DOM4-129-44 (SEC ID Nº 214), DOM4-130 (SEC ID Nº 215), DOM4-130-1 (SEC ID Nº 216), DOM4-130-2 (SEC ID Nº 217), DOM4-130-3 (SEC ID Nº 218), DOM4-130-4 (SEC ID Nº 219), DOM4-130-5 (SEC ID Nº 220), DOM4-130-6 (SEC ID Nº 221), DOM4-130-7 (SEC ID Nº 222), DOM4-130-8 (SEC ID Nº 223), DOM4-130-9 (SEC ID Nº 224), DOM4-130-10 (SEC ID Nº 225), DOM4-130-11 (SEC ID Nº 226), DOM4-130-12 (SEC ID Nº 227), DOM4-130-13 (SEC ID Nº 228), DOM4-130-14 (SEC ID Nº 229), DOM4-130-15 (SEC ID Nº 230), DOM4-130-16 (SEC ID Nº 231), DOM4-130-17 (SEC ID Nº 232), DOM4-130-18 (SEC ID Nº 233), DOM4-130-19 (SEC ID Nº 234), DOM4-130-20 (SEC ID Nº 235), DOM4-130-21 (SEC ID Nº 236),DOM4-130-22 (SEC ID Nº 237),DOM4-130-23 (SEC ID Nº 238), DOM4-130-24 (SEC ID Nº 239), DOM4-130-25 (SEC ID Nº 240), DOM4-130-26 (SEC ID Nº 241), DOM4-130-27 (SEC ID Nº 242), DOM4-130-28 (SEC ID Nº 243), DOM4-130-31 (SEC ID Nº 244), DOM4-130-32 (SEC ID Nº 245), DOM4-130-33 (SEC ID Nº 246), DOM4-130-34 (SEC ID Nº 247), DOM4-130-35 (SEC ID Nº 248), DOM4-130-36 (SEC ID Nº 249), DOM4-130-37 (SEC ID Nº 250), DOM4-130-38 (SEC ID Nº 251), DOM4-130-39 (SEC ID Nº 252), DOM4-130-40 (SEC ID Nº 253), DOM4-130-41 (SEC ID Nº 254), DOM4-130-42 (SEC ID Nº 255), DOM4-130-43 (SEC ID Nº 256), DOM4-130-44 (SEC ID Nº 257), DOM4-130-45 (SEC ID Nº 258), DOM4-130-46 (SEC ID Nº 259), DOM4-130-47 (SEC ID Nº 260), DOM4-130-48 (SEC ID Nº 261), DOM4-130-49 (SEC ID Nº 262), DOM4-130-50 (SEC ID Nº 263), DOM4-130-51 (SEC ID Nº 264), DOM4-130-52 (SEC ID Nº 265), DOM4-130-53 (SEC ID Nº 266), DOM4-130-54 (SEC ID Nº 267), DOM4-130-55 (SEC ID Nº 268), DOM4-130-56 (SEC ID Nº 269), DOM4-130-57 (SEC ID Nº 270), DOM4-130-58 (SEC ID Nº 271), DOM4-130-59 (SEC ID Nº 272), DOM4-130-60 (SEC ID Nº 273), DOM4-130-61 (SEC ID Nº 274), DOM4-130-62 (SEC ID Nº 275), DOM4-130-63 (SEC ID Nº 276), DOM4-130-64 (SEC ID Nº 277), DOM4-130-65 (SEC ID Nº 278), DOM4-130-66 (SEC ID Nº 279), DOM4-130-67 (SEC ID Nº 280), DOM4-130-68 (SEC ID Nº 281), DOM4-130-69 (SEC ID Nº 282), DOM4-130-70 (SEC ID Nº 283), DOM4-130-71 (SEC ID Nº 284), DOM4-130-72 (SEC ID Nº 285), DOM4-130-73 (SEC ID

Nº 286), DOM4-130-74 (SEC ID Nº 287), DOM4-130-75 (SEC ID Nº 288), DOM4-130-76 (SEC ID Nº 289), DOM4-130-77 (SEC ID Nº 290), DOM4-130-78 (SEC ID Nº 291), DOM4-130-79 (SEC ID Nº 292), DOM4-130-80 (SEC ID Nº 293), DOM4-130-81 (SEC ID Nº 294), DOM4-130-82 (SEC ID Nº 295), DOM4-130-83 (SEC ID Nº 296), DOM4-130-84 (SEC ID Nº 297), DOM4-130-85 (SEC ID Nº 298), DOM4-130-86 (SEC ID Nº 299), DOM4-130-87 (SEC ID Nº 300), DOM4-130-88 (SEC ID Nº 301), DOM4-130-89 (SEC ID Nº 302), DOM4-130-90 (SEC ID Nº 303), DOM4-130-91 (SEC ID Nº 304), DOM4-130-92 (SEC ID Nº 305), DOM4-130-93 (SEC ID Nº 306), DOM4-130-94 (SEC ID Nº 307), DOM4-130-95 (SEC ID Nº 308), DOM4-130-96 (SEC ID Nº 309), DOM4-130-97 (SEC ID Nº 310), DOM4-130-98 (SEC ID Nº 311), DOM4-130-99 (SEC ID Nº 312), DOM4-130-100 (SEC ID Nº 313), DOM4-130-101 (SEC ID Nº 314), DOM4-130-102 (SEC ID Nº 315), DOM4-130-103 (SEC ID Nº 316), DOM4-130-104 (SEC ID Nº 317), DOM4-130-105 (SEC ID Nº 318), DOM4-130-106 (SEC ID Nº 319), DOM4-130-107 (SEC ID Nº 320), DOM4-130-108 (SEC ID Nº 321), DOM4-130-109 (SEC ID Nº 322), DOM4-130-110 (SEC ID Nº 323), DOM4-130-111 (SEC ID Nº 324), DOM4-130-112 (SEC ID Nº 325), DOM4-130-113 (SEC ID Nº 326), DOM4-130-114 (SEC ID Nº 327), DOM4-130-115 (SEC ID Nº 328), DOM4-130-116 (SEC ID Nº 329), DOM4-130-117 (SEC ID Nº 330), DOM4-130-118 (SEC ID Nº 331), DOM4-130-119 (SEC ID Nº 332), DOM4-130-120 (SEC ID Nº 333), DOM4-130-121 (SEC ID Nº 334), DOM4-130-122 (SEC ID Nº 335), DOM4-130-123 (SEC ID Nº 336), DOM4-130-124 (SEC ID Nº 337), DOM4-130-125 (SEC ID Nº 338), DOM4-130-126 (SEC ID Nº 339), DOM4-130-127 (SEC ID Nº 340), DOM4-130-128 (SEC ID Nº 341), DOM4-130-129 (SEC ID Nº 342), DOM4-130-130 (SEC ID Nº 343), DOM4-130-131 (SEC ID Nº 344), DOM4-130-132 (SEC ID Nº 345), DOM4-130-133 (SEC ID Nº 346), DOM4-131 (SEC ID Nº 347), DOM4-132 (SEC ID Nº 348), y DOM4-133 (SEC ID Nº 349).

35. El uso de la reivindicación 34, donde dicho antagonista del resto IL-1R1 es un dominio variable sencillo de inmunoglobulina que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente un 90% de identidad de secuencia de aminoácidos con una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo compuesto por DOM4-122-23 (SEC ID Nº 1), DOM4-122-24 (SEC ID Nº 2), DOM4-130-30 (SEC ID Nº 3), DOM4-130-46 (SEC ID Nº 4), DOM4-130-51 (SEC ID Nº 5), DOM4-130-53 (SEC ID Nº 6), DOM4-130-54 (SEC ID Nº 7), DOM4-

1 (SEC ID Nº 8), DOM4-2 (SEC ID Nº 9), DOM4-3 (SEC ID Nº 10), DOM4-4 (SEC ID Nº 11), DOM4-5 (SEC ID Nº 12), DOM4-6 (SEC ID Nº 13), DOM4-7 (SEC ID Nº 14), DOM4-8 (SEC ID Nº 15), DOM4-9 (SEC ID Nº 16), DOM4-10 (SEC ID Nº 17),DOM4-11 (SEC ID Nº 18), DOM4-12 (SEC ID Nº 19), DOM4-13 (SEC ID Nº 20), DOM4-14 (SEC ID Nº 21), DOM4-15 (SEC ID Nº 22), DOM4-20 (SEC ID Nº 23), DOM4-21 (SEC ID Nº 24), DOM4-22 (SEC ID Nº 25), DOM4-23 (SEC ID Nº 26), DOM4-25 (SEC ID Nº 27), DOM4-26 (SEC ID Nº 28), DOM4-27 (SEC ID Nº 29), DOM4-28 (SEC ID Nº 30), DOM4-29 (SEC ID Nº 31), DOM4-31 (SEC ID Nº 32), DOM4-32 (SEC ID Nº 33), DOM4-33 (SEC ID Nº 34), DOM4-34 (SEC ID Nº 35), DOM4-36 (SEC ID Nº 36), DOM4-37 (SEC ID Nº 37), DOM4-38 (SEC ID Nº 38), DOM4-39 (SEC ID Nº 39), DOM4-40 (SEC ID Nº 40), DOM4-41 (SEC ID Nº 41), DOM4-42 (SEC ID Nº 42), DOM4-44 (SEC ID Nº 43), DOM4-45 (SEC ID Nº 44), DOM4-46 (SEC ID Nº 45), DOM4-49 (SEC ID Nº 46), DOM4-50 (SEC ID Nº 47), DOM4-74 (SEC ID Nº 48), DOM4-75 (SEC ID Nº 49), DOM4-76 (SEC ID Nº 50), DOM4-78 (SEC ID Nº 51), DOM4-79 (SEC ID Nº 52), DOM4-80 (SEC ID Nº 53), DOM4-81 (SEC ID Nº 54), DOM4-82 (SEC ID Nº 55), DOM4-83 (SEC ID Nº 56), DOM4-84 (SEC ID Nº 57), DOM4-85 (SEC ID Nº 58), DOM4-86 (SEC ID Nº 59), DOM4-87 (SEC ID Nº 60), DOM4-88 (SEC ID Nº 61), DOM4-89 (SEC ID Nº 62), DOM4-90 (SEC ID Nº 63), DOM4-91 (SEC ID Nº 64), DOM4-92 (SEC ID Nº 65), DOM4-93 (SEC ID Nº 66), DOM4-94 (SEC ID Nº 67), DOM4-95 (SEC ID Nº 68), DOM4-96 (SEC ID Nº 69), DOM4-97 (SEC ID Nº 70), DOM4-98 (SEC ID Nº 71), DOM4-99 (SEC ID Nº 72), DOM4-100 (SEC ID Nº 73), DOM4-101 (SEC ID Nº 74), DOM4-102 (SEC ID Nº 75), DOM4-103 (SEC ID Nº 76), DOM4-104 (SEC ID Nº 77), DOM4-105 (SEC ID Nº 78), DOM4-106 (SEC ID Nº 79), DOM4-107 (SEC ID Nº 80), DOM4-108 (SEC ID Nº 81), DOM4-109 (SEC ID Nº 82), DOM4-110 (SEC ID Nº 83), DOM4-111 (SEC ID Nº 84), DOM4-112 (SEC ID Nº 85), DOM4-113 (SEC ID Nº 86), DOM4-114 (SEC ID Nº 87), DOM4-115 (SEC ID Nº 88), DOM4-116 (SEC ID Nº 89), DOM4-117 (SEC ID Nº 90), DOM4-118 (SEC ID Nº 91), DOM4-119 (SEC ID Nº 92), DOM4-120 (SEC ID Nº 93), DOM4-121 (SEC ID Nº 94), DOM4-122 (SEC ID Nº 95), DOM4-122-1 (SEC ID Nº 96), DOM4-122-2 (SEC ID Nº 97), DOM4-122-3 (SEC ID Nº 98), DOM4-122-4 (SEC ID Nº 99), DOM4-122-5 (SEC ID Nº 100), DOM4-122-6 (SEC ID Nº 101), DOM4-122-7 (SEC ID Nº 102), DOM4-122-8 (SEC ID Nº 103), DOM4-122-9 (SEC ID Nº 104), DOM4-122-10 (SEC ID Nº 105), DOM4-122-11 (SEC ID Nº 106), DOM4-122-12 (SEC ID Nº 107), DOM4-122-13 (SEC ID Nº 108), DOM4-122-14 (SEC ID Nº 109), DOM4-

122-15 (SEC ID Nº 110), DOM4-122-16 (SEC ID Nº 111), DOM4-122-17 (SEC ID Nº 112), DOM4-122-18 (SEC ID Nº 113), DOM4-122-19 (SEC ID Nº 114), DOM4-122-20 (SEC ID Nº 115), DOM4-122-21 (SEC ID Nº 116), DOM4-122-22 (SEC ID Nº 117), DOM4-122-25 (SEC ID Nº 118), DOM4-122-26 (SEC ID Nº 119), DOM4-122-27 (SEC ID Nº 120), DOM4-122-28 (SEC ID Nº 121), DOM4-122-29 (SEC ID Nº 122), DOM4-122-30 (SEC ID Nº 123), DOM4-122-31 (SEC ID Nº 124), DOM4-122-32 (SEC ID Nº 125), DOM4-122-33 (SEC ID Nº 126), DOM4-122-34 (SEC ID Nº 127), DOM4-122-35 (SEC ID Nº 128), DOM4-122-36 (SEC ID Nº 129), DOM4-122-37 (SEC ID Nº 130), DOM4-122-38 (SEC ID Nº 131), DOM4-122-39 (SEC ID Nº 132), DOM4-122-40 (SEC ID Nº 133), DOM4-122-41 (SEC ID Nº 134), DOM4-122-42 (SEC ID Nº 135), DOM4-122-43 (SEC ID Nº 136), DOM4-122-44 (SEC ID Nº 137), DOM4-122-45 (SEC ID Nº 138), DOM4-122-46 (SEC ID Nº 139), DOM4-122-47 (SEC ID Nº 140), DOM4-122-48 (SEC ID Nº 141), DOM4-122-49 (SEC ID Nº 142), DOM4-122-50 (SEC ID Nº 143), DOM4-122-51 (SEC ID Nº 144), DOM4-122-52 (SEC ID Nº 145), DOM4-122-54 (SEC ID Nº 146), DOM4-122-55 (SEC ID Nº 147), DOM4-122-56 (SEC ID Nº 148), DOM4-122-57 (SEC ID Nº 149), DOM4-122-58 (SEC ID Nº 150), DOM4-122-59 (SEC ID Nº 151), DOM4-122-60 (SEC ID Nº 152), DOM4-122-61 (SEC ID Nº 153), DOM4-122-62 (SEC ID Nº 154), DOM4-122-63 (SEC ID Nº 155), DOM4-122-64 (SEC ID Nº 156), DOM4-122-65 (SEC ID Nº 157), DOM4-122-66 (SEC ID Nº 158), DOM4-122-67 (SEC ID Nº 159), DOM4-122-68 (SEC ID Nº 160), DOM4-122-69 (SEC ID Nº 161), DOM4-122-70 (SEC ID Nº 162), DOM4-122-71 (SEC ID Nº 163), DOM4-122-72 (SEC ID Nº 164), DOM4-122-73 (SEC ID Nº 165), DOM4-123 (SEC ID Nº 166), DOM4-124 (SEC ID Nº 167) DOM4-125 (SEC ID Nº 168), DOM4-126 (SEC ID Nº 169), DOM4-127 (SEC ID Nº 170), DOM4-128 (SEC ID Nº 171), DOM4-129 (SEC ID Nº 172), DOM4-129-1 (SEC ID Nº 173,) DOM4-129-2 (SEC ID Nº 174), DOM4-129-3 (SEC ID Nº 175), DOM4-129-4 (SEC ID Nº 176), DOM4-129-5 (SEC ID Nº 177), DOM4-129-6 (SEC ID Nº 178), DOM4-129-7 (SEC ID Nº 179), DOM4-129-8 (SEC ID Nº 180), DOM4-129-9 (SEC ID Nº 181), DOM4-129-10 (SEC ID Nº 182), DOM4-129-11 (SEC ID Nº 183), DOM4-129-12 (SEC ID Nº 184), DOM4-129-13 (SEC ID Nº 185), DOM4-129-14 (SEC ID Nº 186), DOM4-129-15 (SEC ID Nº 187), DOM4-129-16 (SEC ID Nº 188), DOM4-129-17 (SEC ID Nº 189), DOM4-129-18 (SEC ID Nº 190), DOM4-129-19 (SEC ID Nº 191), DOM4-129-20 (SEC ID Nº 192), DOM4-129-21 (SEC ID Nº 193), DOM4-129-22 (SEC ID Nº 194), DOM4-129-23 (SEC ID Nº 195), DOM4-129-24 (SEC ID Nº 196), DOM4-129-25 (SEC ID Nº 197), DOM4-129-26 (SEC ID

Nº 198), DOM4-129-27 (SEC ID Nº 199), DOM4-129-28 (SEC ID Nº 200), DOM4-129-29 (SEC ID Nº 201), DOM4-129-31 (SEC ID Nº 202), DOM4-129-32 (SEC ID Nº 203), DOM4-129-33 (SEC ID Nº 204), DOM4-129-34 (SEC ID Nº 205), DOM4-129-35 (SEC ID Nº 206), DOM4-129-37 (SEC ID Nº 207), DOM4-129-38 (SEC ID Nº 208), DOM4-129-39 (SEC ID Nº 209), DOM4-129-40 (SEC ID Nº 210), DOM4-129-41 (SEC ID Nº 211), DOM4-129-42 (SEC ID Nº 212), DOM4-129-43 (SEC ID Nº 213), DOM4-129-44 (SEC ID Nº 214), DOM4-130 (SEC ID Nº 215), DOM4-130-1 (SEC ID Nº 216), DOM4-130-2 (SEC ID Nº 217), DOM4-130-3 (SEC ID Nº 218), DOM4-130-4 (SEC ID Nº 219), DOM4-130-5 (SEC ID Nº 220), DOM4-130-6 (SEC ID Nº 221), DOM4-130-7 (SEC ID Nº 222), DOM4-130-8 (SEC ID Nº 223), DOM4-130-9 (SEC ID Nº 224), DOM4-130-10 (SEC ID Nº 225), DOM4-130-11 (SEC ID Nº 226), DOM4-130-12 (SEC ID Nº 227), DOM4-130-13 (SEC ID Nº 228), DOM4-130-14 (SEC ID Nº 229), DOM4-130-15 (SEC ID Nº 230), DOM4-130-16 (SEC ID Nº 231), DOM4-130-17 (SEC ID Nº 232), DOM4-130-18 (SEC ID Nº 233), DOM4-130-19 (SEC ID Nº 234), DOM4-130-20 (SEC ID Nº 235), DOM4-130-21 (SEC ID Nº 236),DOM4-130-22 (SEC ID Nº 237),DOM4-130-23 (SEC ID Nº 238), DOM4-130-24 (SEC ID Nº 239), DOM4-130-25 (SEC ID Nº 240), DOM4-130-26 (SEC ID Nº 241), DOM4-130-27 (SEC ID Nº 242), DOM4-130-28 (SEC ID Nº 243), DOM4-130-31 (SEC ID Nº 244), DOM4-130-32 (SEC ID Nº 245), DOM4-130-33 (SEC ID Nº 246), DOM4-130-34 (SEC ID Nº 247), DOM4-130-35 (SEC ID Nº 248), DOM4-130-36 (SEC ID Nº 249), DOM4-130-37 (SEC ID Nº 250), DOM4-130-38 (SEC ID Nº 251), DOM4-130-39 (SEC ID Nº 252), DOM4-130-40 (SEC ID Nº 253), DOM4-130-41 (SEC ID Nº 254), DOM4-130-42 (SEC ID Nº 255), DOM4-130-43 (SEC ID Nº 256), DOM4-130-44 (SEC ID Nº 257), DOM4-130-45 (SEC ID Nº 258), DOM4-130-46 (SEC ID Nº 259), DOM4-130-47 (SEC ID Nº 260), DOM4-130-48 (SEC ID Nº 261), DOM4-130-49 (SEC ID Nº 262), DOM4-130-50 (SEC ID Nº 263), DOM4-130-51 (SEC ID Nº 264), DOM4-130-52 (SEC ID Nº 265), DOM4-130-53 (SEC ID Nº 266), DOM4-130-54 (SEC ID Nº 267), DOM4-130-55 (SEC ID Nº 268), DOM4-130-56 (SEC ID Nº 269), DOM4-130-57 (SEC ID Nº 270), DOM4-130-58 (SEC ID Nº 271), DOM4-130-59 (SEC ID Nº 272), DOM4-130-60 (SEC ID Nº 273), DOM4-130-61 (SEC ID Nº 274), DOM4-130-62 (SEC ID Nº 275), DOM4-130-63 (SEC ID Nº 276), DOM4-130-64 (SEC ID Nº 277), DOM4-130-65 (SEC ID Nº 278), DOM4-130-66 (SEC ID Nº 279), DOM4-130-67 (SEC ID Nº 280), DOM4-130-68 (SEC ID Nº 281), DOM4-130-69 (SEC ID Nº 282), DOM4-130-70 (SEC ID Nº 283), DOM4-130-71 (SEC ID Nº 284), DOM4-130-72 (SEC ID Nº 285), DOM4-130-73 (SEC ID

Nº 286), DOM4-130-74 (SEC ID Nº 287), DOM4-130-75 (SEC ID Nº 288), DOM4-130-76 (SEC ID Nº 289), DOM4-130-77 (SEC ID Nº 290), DOM4-130-78 (SEC ID Nº 291), DOM4-130-79 (SEC ID Nº 292), DOM4-130-80 (SEC ID Nº 293), DOM4-130-81 (SEC ID Nº 294), DOM4-130-82 (SEC ID Nº 295), DOM4-130-83 (SEC ID Nº 296), DOM4-130-84 (SEC ID Nº 297), DOM4-130-85 (SEC ID Nº 298), DOM4-130-86 (SEC ID Nº 299), DOM4-130-87 (SEC ID Nº 300), DOM4-130-88 (SEC ID Nº 301), DOM4-130-89 (SEC ID Nº 302), DOM4-130-90 (SEC ID Nº 303), DOM4-130-91 (SEC ID Nº 304), DOM4-130-92 (SEC ID Nº 305), DOM4-130-93 (SEC ID Nº 306), DOM4-130-94 (SEC ID Nº 307), DOM4-130-95 (SEC ID Nº 308), DOM4-130-96 (SEC ID Nº 309), DOM4-130-97 (SEC ID Nº 310), DOM4-130-98 (SEC ID Nº 311), DOM4-130-99 (SEC ID Nº 312), DOM4-130-100 (SEC ID Nº 313), DOM4-130-101 (SEC ID Nº 314), DOM4-130-102 (SEC ID Nº 315), DOM4-130-103 (SEC ID Nº 316), DOM4-130-104 (SEC ID Nº 317), DOM4-130-105 (SEC ID Nº 318), DOM4-130-106 (SEC ID Nº 319), DOM4-130-107 (SEC ID Nº 320), DOM4-130-108 (SEC ID Nº 321), DOM4-130-109 (SEC ID Nº 322), DOM4-130-110 (SEC ID Nº 323), DOM4-130-111 (SEC ID Nº 324), DOM4-130-112 (SEC ID Nº 325), DOM4-130-113 (SEC ID Nº 326), DOM4-130-114 (SEC ID Nº 327), DOM4-130-115 (SEC ID Nº 328), DOM4-130-116 (SEC ID Nº 329), DOM4-130-117 (SEC ID Nº 330), DOM4-130-118 (SEC ID Nº 331), DOM4-130-119 (SEC ID Nº 332), DOM4-130-120 (SEC ID Nº 333), DOM4-130-121 (SEC ID Nº 334), DOM4-130-122 (SEC ID Nº 335), DOM4-130-123 (SEC ID Nº 336), DOM4-130-124 (SEC ID Nº 337), DOM4-130-125 (SEC ID Nº 338), DOM4-130-126 (SEC ID Nº 339), DOM4-130-127 (SEC ID Nº 340), DOM4-130-128 (SEC ID Nº 341), DOM4-130-129 (SEC ID Nº 342), DOM4-130-130 (SEC ID Nº 343), DOM4-130-131 (SEC ID Nº 344), DOM4-130-132 (SEC ID Nº 345), DOM4-130-133 (SEC ID Nº 346), DOM4-131 (SEC ID Nº 347), DOM4-132 (SEC ID Nº 348), y DOM4-133 (SEC ID Nº 349).

36. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 32-35, donde dicho resto que prolonga la vida media es albúmina sérica o un fragmento de la misma, el receptor de transferrina o una parte de unión a transferrina del mismo, o un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que comprende un sitio de unión para un polipéptido que potencia la vida media *in vivo*.

37. El uso de la reivindicación 36, donde dicho resto que prolonga la vida media

es un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que comprende un sitio de unión para albúmina sérica o receptor Fc neonatal.

38. El uso de la reivindicación 37, donde dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo es un fragmento de anticuerpo, y dicho fragmento de anticuerpo es un dominio variable sencillo de inmunoglobulina.

39. El uso de la reivindicación 38, donde dicho dominio variable sencillo de inmunoglobulina compite con un dominio variable sencillo de inmunoglobulina seleccionado entre el grupo compuesto por DOM7m-16 (SEC ID Nº 723), DOM7m-12 (SEC ID Nº 724), DOM7m-26 (SEC ID Nº 725), DOM7r-1 (SEC ID Nº 726), DOM7r-3 (SEC ID Nº 727), DOM7r-4 (SEC ID Nº 728), DOM7r-5 (SEC ID Nº 729), DOM7r-7 (SEC ID Nº 730), DOM7r-8 (SEC ID Nº 731), DOM7h-2 (SEC ID Nº 732), DOM7h-3 (SEC ID Nº 733), DOM7h-4 (SEC ID Nº 734), DOM7h-6 (SEC ID Nº 735), DOM7h-l (SEC ID Nº 736), DOM7h-7 (SEC ID Nº 737), DOM7h-22 (SEC ID Nº 739), DOM7h-23 (SEC ID Nº 740), DOM7h-24 (SEC ID Nº 741), DOM7h-25 (SEC ID Nº 742), DOM7h-26 (SEC ID Nº 743), DOM7h-21 (SEC ID Nº 744), DOM7h-27 (SEC ID Nº 745), DOM7h-8 (SEC ID Nº 746), DOM7r-13 (SEC ID Nº 747), DOM7r-14 (SEC ID Nº 748), DOM7r-15 (SEC ID Nº 749), DOM7r-16 (SEC ID Nº 750), DOM7r-17 (SEC ID Nº 751), DOM7r-18 (SEC ID Nº 752), DOM7r-19 (SEC ID Nº 753), DOM7r-20 (SEC ID Nº 754), DOM7r-21 (SEC ID Nº 755), DOM7r-22 (SEC ID Nº 756), DOM7r-23 (SEC ID Nº 757), DOM7r-24 (SEC ID Nº 758), DOM7r-25 (SEC ID Nº 759), DOM7r-26 (SEC ID Nº 760), DOM7r-27 (SEC ID Nº 761), DOM7r-28 (SEC ID Nº 762), DOM7r-29 (SEC ID Nº 763), DOM7r-30 (SEC ID Nº 764), DOM7r-31 (SEC ID Nº 765), DOM7r-32 (SEC ID Nº 766), DOM7r-33 (SEC ID Nº 767), Secuencia A (SEC ID Nº 768), Secuencia B (SEC ID Nº 769), Secuencia C (SEC ID Nº 770), Secuencia D (SEC ID Nº 771), Secuencia E (SEC ID Nº 772), Secuencia F (SEC ID Nº 773), Secuencia G (SEC ID Nº 774), Secuencia H (SEC ID Nº 775), Secuencia I (SEC ID Nº 776), Secuencia J (SEC ID Nº 777), Secuencia K (SEC ID Nº 778), Secuencia L (SEC ID Nº 779), Secuencia M (SEC ID Nº 780), Secuencia N (SEC ID Nº 781), Secuencia O (SEC ID Nº 782), Secuencia P (SEC ID Nº 783), y Secuencia Q (SEC ID Nº 784) por la unión a albúmina sérica humana.

40. El uso de la reivindicación 38, donde dicho dominio variable sencillo de

inmunoglobulina se une a albúmina sérica humana y comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo compuesto por DOM7m-16 (SEC ID Nº 723), DOM7m-12 (SEC ID Nº 724), DOM7m-26 (SEC ID Nº 725), DOM7r-1 (SEC ID Nº 726), DOM7r-3 (SEC ID Nº 727), DOM7r-4 (SEC ID Nº 728), DOM7r-5 (SEC ID Nº 729), DOM7r-7 (SEC ID Nº 730), DOM7r-8 (SEC ID Nº 731), DOM7h-2 (SEC ID Nº 732), DOM7h-3 (SEC ID Nº 733), DOM7h-4 (SEC ID Nº 734), DOM7h-6 (SEC ID Nº 735), DOM7h-l (SEC ID Nº 736), DOM7h-7 (SEC ID Nº 737), DOM7h-22 (SEC ID Nº 739), DOM7h-23 (SEC ID Nº 740), DOM7h-24 (SEC ID Nº 741), DOM7h-25 (SEC ID Nº 742), DOM7h-26 (SEC ID Nº 743), DOM7h-21 (SEC ID Nº 744), DOM7h-27 (SEC ID Nº 745), DOM7h-8 (SEC ID Nº 746), DOM7r-13 (SEC ID Nº 747), DOM7r-14 (SEC ID Nº 748), DOM7r-15 (SEC ID Nº 749), DOM7r-16 (SEC ID Nº 750), DOM7r-17 (SEC ID Nº 751), DOM7r-18 (SEC ID Nº 752), DOM7r-19 (SEC ID Nº 753), DOM7r-20 (SEC ID Nº 754), DOM7r-21 (SEC ID Nº 755), DOM7r-22 (SEC ID Nº 756), DOM7r-23 (SEC ID Nº 757), DOM7r-24 (SEC ID Nº 758), DOM7r-25 (SEC ID Nº 759), DOM7r-26 (SEC ID Nº 760), DOM7r-27 (SEC ID Nº 761), DOM7r-28 (SEC ID Nº 762), DOM7r-29 (SEC ID Nº 763), DOM7r-30 (SEC ID Nº 764), DOM7r-31 (SEC ID Nº 765), DOM7r-32 (SEC ID Nº 766), DOM7r-33 (SEC ID Nº 767), Secuencia A (SEC ID Nº 768), Secuencia B (SEC ID Nº 769), Secuencia C (SEC ID Nº 770), Secuencia D (SEC ID Nº 771), Secuencia E (SEC ID Nº 772), Secuencia F (SEC ID Nº 773), Secuencia G (SEC ID Nº 774), Secuencia H (SEC ID Nº 775), Secuencia I (SEC ID Nº 776), Secuencia J (SEC ID Nº 777), Secuencia K (SEC ID Nº 778), Secuencia L (SEC ID Nº 779), Secuencia M (SEC ID Nº 780), Secuencia N (SEC ID Nº 781), Secuencia O (SEC ID Nº 782), Secuencia P (SEC ID Nº 783), y Secuencia Q (SEC ID Nº 784).

41. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 32-40, donde dicha enfermedad respiratoria es una enfermedad respiratoria crónica.

42. El uso de la reivindicación 41, donde dicha enfermedad respiratoria crónica es enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

43. Uso de un antagonista del Receptor Tipo 1 de Interleuquina-1 (IL-1R1) para la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad respiratoria, donde dicho antagonista de IL-1R1 comprende un dominio variable sencillo de

inmunoglobulina que tiene especificidad de unión por IL-1R1 humano e inhibe la unión de Interleuquina-1 (IL-1) a IL-1R1 humano, y un resto de polietilenglicol.

44. El uso de la reivindicación 43, donde dicho dominio variable sencillo de inmunoglobulina compite por la unión a IL-1R1 humano con un dominio variable sencillo de inmunoglobulina seleccionado entre el grupo compuesto por DOM4-122-23 (SEC ID Nº 1), DOM4-122-24 (SEC ID Nº 2), DOM4-130-30 (SEC ID Nº 3), DOM4-130-46 (SEC ID Nº 4), DOM4-130-51 (SEC ID Nº 5), DOM4-130-53 (SEC ID Nº 6), DOM4-130-54 (SEC ID Nº 7), DOM4-1 (SEC ID Nº 8), DOM4-2 (SEC ID Nº 9), DOM4-3 (SEC ID Nº 10), DOM4-4 (SEC ID Nº 11), DOM4-5 (SEC ID Nº 12), DOM4-6 (SEC ID Nº 13), DOM4-7 (SEC ID Nº 14), DOM4-8 (SEC ID Nº 15), DOM4-9 (SEC ID Nº 16), DOM4-10 (SEC ID Nº 17),DOM4-11 (SEC ID Nº 18), DOM4-12 (SEC ID Nº 19), DOM4-13 (SEC ID Nº 20), DOM4-14 (SEC ID Nº 21), DOM4-15 (SEC ID Nº 22), DOM4-20 (SEC ID Nº 23), DOM4-21 (SEC ID Nº 24), DOM4-22 (SEC ID Nº 25), DOM4-23 (SEC ID Nº 26), DOM4-25 (SEC ID Nº 27), DOM4-26 (SEC ID Nº 28), DOM4-27 (SEC ID Nº 29), DOM4-28 (SEC ID Nº 30), DOM4-29 (SEC ID Nº 31), DOM4-31 (SEC ID Nº 32), DOM4-32 (SEC ID Nº 33), DOM4-33 (SEC ID Nº 34), DOM4-34 (SEC ID Nº 35), DOM4-36 (SEC ID Nº 36), DOM4-37 (SEC ID Nº 37), DOM4-38 (SEC ID Nº 38), DOM4-39 (SEC ID Nº 39), DOM4-40 (SEC ID Nº 40), DOM4-41 (SEC ID Nº 41), DOM4-42 (SEC ID Nº 42), DOM4-44 (SEC ID Nº 43), DOM4-45 (SEC ID Nº 44), DOM4-46 (SEC ID Nº 45), DOM4-49 (SEC ID Nº 46), DOM4-50 (SEC ID Nº 47), DOM4-74 (SEC ID Nº 48), DOM4-75 (SEC ID Nº 49), DOM4-76 (SEC ID Nº 50), DOM4-78 (SEC ID Nº 51), DOM4-79 (SEC ID Nº 52), DOM4-80 (SEC ID Nº 53), DOM4-81 (SEC ID Nº 54), DOM4-82 (SEC ID Nº 55), DOM4-83 (SEC ID Nº 56), DOM4-84 (SEC ID Nº 57), DOM4-85 (SEC ID Nº 58), DOM4-86 (SEC ID Nº 59), DOM4-87 (SEC ID Nº 60), DOM4-88 (SEC ID Nº 61), DOM4-89 (SEC ID Nº 62), DOM4-90 (SEC ID Nº 63), DOM4-91 (SEC ID Nº 64), DOM4-92 (SEC ID Nº 65), DOM4-93 (SEC ID Nº 66), DOM4-94 (SEC ID Nº 67), DOM4-95 (SEC ID Nº 68), DOM4-96 (SEC ID Nº 69), DOM4-97 (SEC ID Nº 70), DOM4-98 (SEC ID Nº 71), DOM4-99 (SEC ID Nº 72), DOM4-100 (SEC ID Nº 73), DOM4-101 (SEC ID Nº 74), DOM4-102 (SEC ID Nº 75), DOM4-103 (SEC ID Nº 76), DOM4-104 (SEC ID Nº 77), DOM4-105 (SEC ID Nº 78), DOM4-106 (SEC ID Nº 79), DOM4-107 (SEC ID Nº 80), DOM4-108 (SEC ID Nº 81), DOM4-109 (SEC ID Nº 82), DOM4-110 (SEC ID Nº 83), DOM4-111 (SEC ID Nº 84), DOM4-112 (SEC ID Nº 85), DOM4-113 (SEC ID Nº 86), DOM4-

114 (SEC ID N° 87), DOM4-115 (SEC ID N° 88), DOM4-116 (SEC ID N° 89), DOM4-117 (SEC ID N° 90), DOM4-118 (SEC ID N° 91), DOM4-119 (SEC ID N° 92), DOM4-120 (SEC ID N° 93), DOM4-121 (SEC ID N° 94), DOM4-122 (SEC ID N° 95), DOM4-122-1 (SEC ID N° 96), DOM4-122-2 (SEC ID N° 97), DOM4-122-3 (SEC ID N° 98), DOM4-122-4 (SEC ID N° 99), DOM4-122-5 (SEC ID N° 100), DOM4-122-6 (SEC ID N° 101), DOM4-122-7 (SEC ID N° 102), DOM4-122-8 (SEC ID N° 103), DOM4-122-9 (SEC ID N° 104), DOM4-122-10 (SEC ID N° 105), DOM4-122-11 (SEC ID N° 106), DOM4-122-12 (SEC ID N° 107), DOM4-122-13 (SEC ID N° 108), DOM4-122-14 (SEC ID N° 109), DOM4-122-15 (SEC ID N° 110), DOM4-122-16 (SEC ID N° 111), DOM4-122-17 (SEC ID N° 112), DOM4-122-18 (SEC ID N° 113), DOM4-122-19 (SEC ID N° 114), DOM4-122-20 (SEC ID N° 115), DOM4-122-21 (SEC ID N° 116), DOM4-122-22 (SEC ID N° 117), DOM4-122-25 (SEC ID N° 118), DOM4-122-26 (SEC ID N° 119), DOM4-122-27 (SEC ID N° 120), DOM4-122-28 (SEC ID N° 121), DOM4-122-29 (SEC ID N° 122), DOM4-122-30 (SEC ID N° 123), DOM4-122-31 (SEC ID N° 124), DOM4-122-32 (SEC ID N° 125), DOM4-122-33 (SEC ID N° 126), DOM4-122-34 (SEC ID N° 127), DOM4-122-35 (SEC ID N° 128), DOM4-122-36 (SEC ID N° 129), DOM4-122-37 (SEC ID N° 130), DOM4-122-38 (SEC ID N° 131), DOM4-122-39 (SEC ID N° 132), DOM4-122-40 (SEC ID N° 133), DOM4-122-41 (SEC ID N° 134), DOM4-122-42 (SEC ID N° 135), DOM4-122-43 (SEC ID N° 136), DOM4-122-44 (SEC ID N° 137), DOM4-122-45 (SEC ID N° 138), DOM4-122-46 (SEC ID N° 139), DOM4-122-47 (SEC ID N° 140), DOM4-122-48 (SEC ID N° 141), DOM4-122-49 (SEC ID N° 142), DOM4-122-50 (SEC ID N° 143), DOM4-122-51 (SEC ID N° 144), DOM4-122-52 (SEC ID N° 145), DOM4-122-54 (SEC ID N° 146), DOM4-122-55 (SEC ID N° 147), DOM4-122-56 (SEC ID N° 148), DOM4-122-57 (SEC ID N° 149), DOM4-122-58 (SEC ID N° 150), DOM4-122-59 (SEC ID N° 151), DOM4-122-60 (SEC ID N° 152), DOM4-122-61 (SEC ID N° 153), DOM4-122-62 (SEC ID N° 154), DOM4-122-63 (SEC ID N° 155), DOM4-122-64 (SEC ID N° 156), DOM4-122-65 (SEC ID N° 157), DOM4-122-66 (SEC ID N° 158), DOM4-122-67 (SEC ID N° 159), DOM4-122-68 (SEC ID N° 160), DOM4-122-69 (SEC ID N° 161), DOM4-122-70 (SEC ID N° 162), DOM4-122-71 (SEC ID N° 163), DOM4-122-72 (SEC ID N° 164), DOM4-122-73 (SEC ID N° 165), DOM4-123 (SEC ID N° 166), DOM4-124 (SEC ID N° 167) DOM4-125 (SEC ID N° 168), DOM4-126 (SEC ID N° 169), DOM4-127 (SEC ID N° 170), DOM4-128 (SEC ID N° 171), DOM4-129 (SEC ID N° 172), DOM4-129-1 (SEC ID N° 173,) DOM4-129-2 (SEC ID N° 174), DOM4-129-3 (SEC ID N° 175), DOM4-129-4 (SEC ID N°

176), DOM4-129-5 (SEC ID Nº 177), DOM4-129-6 (SEC ID Nº 178), DOM4-129-7 (SEC ID Nº 179), DOM4-129-8 (SEC ID Nº 180), DOM4-129-9 (SEC ID Nº 181), DOM4-129-10 (SEC ID Nº 182), DOM4-129-11 (SEC ID Nº 183), DOM4-129-12 (SEC ID Nº 184), DOM4-129-13 (SEC ID Nº 185), DOM4-129-14 (SEC ID Nº 186), DOM4-129-15 (SEC ID Nº 187), DOM4-129-16 (SEC ID Nº 188), DOM4-129-17 (SEC ID Nº 189), DOM4-129-18 (SEC ID Nº 190), DOM4-129-19 (SEC ID Nº 191), DOM4-129-20 (SEC ID Nº 192), DOM4-129-21 (SEC ID Nº 193), DOM4-129-22 (SEC ID Nº 194), DOM4-129-23 (SEC ID Nº 195), DOM4-129-24 (SEC ID Nº 196), DOM4-129-25 (SEC ID Nº 197), DOM4-129-26 (SEC ID Nº 198), DOM4-129-27 (SEC ID Nº 199), DOM4-129-28 (SEC ID Nº 200), DOM4-129-29 (SEC ID Nº 201), DOM4-129-31 (SEC ID Nº 202), DOM4-129-32 (SEC ID Nº 203), DOM4-129-33 (SEC ID Nº 204), DOM4-129-34 (SEC ID Nº 205), DOM4-129-35 (SEC ID Nº 206), DOM4-129-37 (SEC ID Nº 207), DOM4-129-38 (SEC ID Nº 208), DOM4-129-39 (SEC ID Nº 209), DOM4-129-40 (SEC ID Nº 210), DOM4-129-41 (SEC ID Nº 211), DOM4-129-42 (SEC ID Nº 212), DOM4-129-43 (SEC ID Nº 213), DOM4-129-44 (SEC ID Nº 214), DOM4-130 (SEC ID Nº 215), DOM4-130-1 (SEC ID Nº 216), DOM4-130-2 (SEC ID Nº 217), DOM4-130-3 (SEC ID Nº 218), DOM4-130-4 (SEC ID Nº 219), DOM4-130-5 (SEC ID Nº 220), DOM4-130-6 (SEC ID Nº 221), DOM4-130-7 (SEC ID Nº 222), DOM4-130-8 (SEC ID Nº 223), DOM4-130-9 (SEC ID Nº 224), DOM4-130-10 (SEC ID Nº 225), DOM4-130-11 (SEC ID Nº 226), DOM4-130-12 (SEC ID Nº 227), DOM4-130-13 (SEC ID Nº 228), DOM4-130-14 (SEC ID Nº 229), DOM4-130-15 (SEC ID Nº 230), DOM4-130-16 (SEC ID Nº 231), DOM4-130-17 (SEC ID Nº 232), DOM4-130-18 (SEC ID Nº 233), DOM4-130-19 (SEC ID Nº 234), DOM4-130-20 (SEC ID Nº 235), DOM4-130-21 (SEC ID Nº 236),DOM4-130-22 (SEC ID Nº 237),DOM4-130-23 (SEC ID Nº 238), DOM4-130-24 (SEC ID Nº 239), DOM4-130-25 (SEC ID Nº 240), DOM4-130-26 (SEC ID Nº 241), DOM4-130-27 (SEC ID Nº 242), DOM4-130-28 (SEC ID Nº 243), DOM4-130-31 (SEC ID Nº 244), DOM4-130-32 (SEC ID Nº 245), DOM4-130-33 (SEC ID Nº 246), DOM4-130-34 (SEC ID Nº 247), DOM4-130-35 (SEC ID Nº 248), DOM4-130-36 (SEC ID Nº 249), DOM4-130-37 (SEC ID Nº 250), DOM4-130-38 (SEC ID Nº 251), DOM4-130-39 (SEC ID Nº 252), DOM4-130-40 (SEC ID Nº 253), DOM4-130-41 (SEC ID Nº 254), DOM4-130-42 (SEC ID Nº 255), DOM4-130-43 (SEC ID Nº 256), DOM4-130-44 (SEC ID Nº 257), DOM4-130-45 (SEC ID Nº 258), DOM4-130-46 (SEC ID Nº 259), DOM4-130-47 (SEC ID Nº 260), DOM4-130-48 (SEC ID Nº 261), DOM4-130-49 (SEC ID Nº 262), DOM4-130-50 (SEC ID Nº 263), DOM4-130-51 (SEC ID

Nº 264), DOM4-130-52 (SEC ID Nº 265), DOM4-130-53 (SEC ID Nº 266), DOM4-130-54 (SEC ID Nº 267), DOM4-130-55 (SEC ID Nº 268), DOM4-130-56 (SEC ID Nº 269), DOM4-130-57 (SEC ID Nº 270), DOM4-130-58 (SEC ID Nº 271), DOM4-130-59 (SEC ID Nº 272), DOM4-130-60 (SEC ID Nº 273), DOM4-130-61 (SEC ID Nº 274), DOM4-130-62 (SEC ID Nº 275), DOM4-130-63 (SEC ID Nº 276), DOM4-130-64 (SEC ID Nº 277), DOM4-130-65 (SEC ID Nº 278), DOM4-130-66 (SEC ID Nº 279), DOM4-130-67 (SEC ID Nº 280), DOM4-130-68 (SEC ID Nº 281), DOM4-130-69 (SEC ID Nº 282), DOM4-130-70 (SEC ID Nº 283), DOM4-130-71 (SEC ID Nº 284), DOM4-130-72 (SEC ID Nº 285), DOM4-130-73 (SEC ID Nº 286), DOM4-130-74 (SEC ID Nº 287), DOM4-130-75 (SEC ID Nº 288), DOM4-130-76 (SEC ID Nº 289), DOM4-130-77 (SEC ID Nº 290), DOM4-130-78 (SEC ID Nº 291), DOM4-130-79 (SEC ID Nº 292), DOM4-130-80 (SEC ID Nº 293), DOM4-130-81 (SEC ID Nº 294), DOM4-130-82 (SEC ID Nº 295), DOM4-130-83 (SEC ID Nº 296), DOM4-130-84 (SEC ID Nº 297), DOM4-130-85 (SEC ID Nº 298), DOM4-130-86 (SEC ID Nº 299), DOM4-130-87 (SEC ID Nº 300), DOM4-130-88 (SEC ID Nº 301), DOM4-130-89 (SEC ID Nº 302), DOM4-130-90 (SEC ID Nº 303), DOM4-130-91 (SEC ID Nº 304), DOM4-130-92 (SEC ID Nº 305), DOM4-130-93 (SEC ID Nº 306), DOM4-130-94 (SEC ID Nº 307), DOM4-130-95 (SEC ID Nº 308), DOM4-130-96 (SEC ID Nº 309), DOM4-130-97 (SEC ID Nº 310), DOM4-130-98 (SEC ID Nº 311), DOM4-130-99 (SEC ID Nº 312), DOM4-130-100 (SEC ID Nº 313), DOM4-130-101 (SEC ID Nº 314), DOM4-130-102 (SEC ID Nº 315), DOM4-130-103 (SEC ID Nº 316), DOM4-130-104 (SEC ID Nº 317), DOM4-130-105 (SEC ID Nº 318), DOM4-130-106 (SEC ID Nº 319), DOM4-130-107 (SEC ID Nº 320), DOM4-130-108 (SEC ID Nº 321), DOM4-130-109 (SEC ID Nº 322), DOM4-130-110 (SEC ID Nº 323), DOM4-130-111 (SEC ID Nº 324), DOM4-130-112 (SEC ID Nº 325), DOM4-130-113 (SEC ID Nº 326), DOM4-130-114 (SEC ID Nº 327), DOM4-130-115 (SEC ID Nº 328), DOM4-130-116 (SEC ID Nº 329), DOM4-130-117 (SEC ID Nº 330), DOM4-130-118 (SEC ID Nº 331), DOM4-130-119 (SEC ID Nº 332), DOM4-130-120 (SEC ID Nº 333), DOM4-130-121 (SEC ID Nº 334), DOM4-130-122 (SEC ID Nº 335), DOM4-130-123 (SEC ID Nº 336), DOM4-130-124 (SEC ID Nº 337), DOM4-130-125 (SEC ID Nº 338), DOM4-130-126 (SEC ID Nº 339), DOM4-130-127 (SEC ID Nº 340), DOM4-130-128 (SEC ID Nº 341), DOM4-130-129 (SEC ID Nº 342), DOM4-130-130 (SEC ID Nº 343), DOM4-130-131 (SEC ID Nº 344), DOM4-130-132 (SEC ID Nº 345), DOM4-130-133 (SEC ID Nº 346), DOM4-131 (SEC ID Nº 347), DOM4-132 (SEC ID Nº 348), y DOM4-133 (SEC ID Nº 349).

45. El uso de la reivindicación 43, donde dicho dominio variable sencillo de inmunoglobulina se une a IL-1R1 humano y comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo compuesto por DOM4-122-23 (SEC ID Nº 1), DOM4-122-24 (SEC ID Nº 2), DOM4-130-30 (SEC ID Nº 3), DOM4-130-46 (SEC ID Nº 4), DOM4-130-51 (SEC ID Nº 5), DOM4-130-53 (SEC ID Nº 6), DOM4-130-54 (SEC ID Nº 7), DOM4-1 (SEC ID Nº 8), DOM4-2 (SEC ID Nº 9), DOM4-3 (SEC ID Nº 10), DOM4-4 (SEC ID Nº 11), DOM4-5 (SEC ID Nº 12), DOM4-6 (SEC ID Nº 13), DOM4-7 (SEC ID Nº 14), DOM4-8 (SEC ID Nº 15), DOM4-9 (SEC ID Nº 16), DOM4-10 (SEC ID Nº 17),DOM4-11 (SEC ID Nº 18), DOM4-12 (SEC ID Nº 19), DOM4-13 (SEC ID Nº 20), DOM4-14 (SEC ID Nº 21), DOM4-15 (SEC ID Nº 22), DOM4-20 (SEC ID Nº 23), DOM4-21 (SEC ID Nº 24), DOM4-22 (SEC ID Nº 25), DOM4-23 (SEC ID Nº 26), DOM4-25 (SEC ID Nº 27), DOM4-26 (SEC ID Nº 28), DOM4-27 (SEC ID Nº 29), DOM4-28 (SEC ID Nº 30), DOM4-29 (SEC ID Nº 31), DOM4-31 (SEC ID Nº 32), DOM4-32 (SEC ID Nº 33), DOM4-33 (SEC ID Nº 34), DOM4-34 (SEC ID Nº 35), DOM4-36 (SEC ID Nº 36), DOM4-37 (SEC ID Nº 37), DOM4-38 (SEC ID Nº 38), DOM4-39 (SEC ID Nº 39), DOM4-40 (SEC ID Nº 40), DOM4-41 (SEC ID Nº 41), DOM4-42 (SEC ID Nº 42), DOM4-44 (SEC ID Nº 43), DOM4-45 (SEC ID Nº 44), DOM4-46 (SEC ID Nº 45), DOM4-49 (SEC ID Nº 46), DOM4-50 (SEC ID Nº 47), DOM4-74 (SEC ID Nº 48), DOM4-75 (SEC ID Nº 49), DOM4-76 (SEC ID Nº 50), DOM4-78 (SEC ID Nº 51), DOM4-79 (SEC ID Nº 52), DOM4-80 (SEC ID Nº 53), DOM4-81 (SEC ID Nº 54), DOM4-82 (SEC ID Nº 55), DOM4-83 (SEC ID Nº 56), DOM4-84 (SEC ID Nº 57), DOM4-85 (SEC ID Nº 58), DOM4-86 (SEC ID Nº 59), DOM4-87 (SEC ID Nº 60), DOM4-88 (SEC ID Nº 61), DOM4-89 (SEC ID Nº 62), DOM4-90 (SEC ID Nº 63), DOM4-91 (SEC ID Nº 64), DOM4-92 (SEC ID Nº 65), DOM4-93 (SEC ID Nº 66), DOM4-94 (SEC ID Nº 67), DOM4-95 (SEC ID Nº 68), DOM4-96 (SEC ID Nº 69), DOM4-97 (SEC ID Nº 70), DOM4-98 (SEC ID Nº 71), DOM4-99 (SEC ID Nº 72), DOM4-100 (SEC ID Nº 73), DOM4-101 (SEC ID Nº 74), DOM4-102 (SEC ID Nº 75), DOM4-103 (SEC ID Nº 76), DOM4-104 (SEC ID Nº 77), DOM4-105 (SEC ID Nº 78), DOM4-106 (SEC ID Nº 79), DOM4-107 (SEC ID Nº 80), DOM4-108 (SEC ID Nº 81), DOM4-109 (SEC ID Nº 82), DOM4-110 (SEC ID Nº 83), DOM4-111 (SEC ID Nº 84), DOM4-112 (SEC ID Nº 85), DOM4-113 (SEC ID Nº 86), DOM4-114 (SEC ID Nº 87), DOM4-115 (SEC ID Nº 88), DOM4-116 (SEC ID Nº 89), DOM4-117 (SEC ID Nº 90), DOM4-118 (SEC ID Nº 91), DOM4-119 (SEC ID Nº 92), DOM4-120 (SEC ID

Nº 93), DOM4-121 (SEC ID Nº 94), DOM4-122 (SEC ID Nº 95), DOM4-122-1 (SEC ID Nº 96), DOM4-122-2 (SEC ID Nº 97), DOM4-122-3 (SEC ID Nº 98), DOM4-122-4 (SEC ID Nº 99), DOM4-122-5 (SEC ID Nº 100), DOM4-122-6 (SEC ID Nº 101), DOM4-122-7 (SEC ID Nº 102), DOM4-122-8 (SEC ID Nº 103), DOM4-122-9 (SEC ID Nº 104), DOM4-122-10 (SEC ID Nº 105), DOM4-122-11 (SEC ID Nº 106), DOM4-122-12 (SEC ID Nº 107), DOM4-122-13 (SEC ID Nº 108), DOM4-122-14 (SEC ID Nº 109), DOM4-122-15 (SEC ID Nº 110), DOM4-122-16 (SEC ID Nº 111), DOM4-122-17 (SEC ID Nº 112), DOM4-122-18 (SEC ID Nº 113), DOM4-122-19 (SEC ID Nº 114), DOM4-122-20 (SEC ID Nº 115), DOM4-122-21 (SEC ID Nº 116), DOM4-122-22 (SEC ID Nº 117), DOM4-122-25 (SEC ID Nº 118), DOM4-122-26 (SEC ID Nº 119), DOM4-122-27 (SEC ID Nº 120), DOM4-122-28 (SEC ID Nº 121), DOM4-122-29 (SEC ID Nº 122), DOM4-122-30 (SEC ID Nº 123), DOM4-122-31 (SEC ID Nº 124), DOM4-122-32 (SEC ID Nº 125), DOM4-122-33 (SEC ID Nº 126), DOM4-122-34 (SEC ID Nº 127), DOM4-122-35 (SEC ID Nº 128), DOM4-122-36 (SEC ID Nº 129), DOM4-122-37 (SEC ID Nº 130), DOM4-122-38 (SEC ID Nº 131), DOM4-122-39 (SEC ID Nº 132), DOM4-122-40 (SEC ID Nº 133), DOM4-122-41 (SEC ID Nº 134), DOM4-122-42 (SEC ID Nº 135), DOM4-122-43 (SEC ID Nº 136), DOM4-122-44 (SEC ID Nº 137), DOM4-122-45 (SEC ID Nº 138), DOM4-122-46 (SEC ID Nº 139), DOM4-122-47 (SEC ID Nº 140), DOM4-122-48 (SEC ID Nº 141), DOM4-122-49 (SEC ID Nº 142), DOM4-122-50 (SEC ID Nº 143), DOM4-122-51 (SEC ID Nº 144), DOM4-122-52 (SEC ID Nº 145), DOM4-122-54 (SEC ID Nº 146), DOM4-122-55 (SEC ID Nº 147), DOM4-122-56 (SEC ID Nº 148), DOM4-122-57 (SEC ID Nº 149), DOM4-122-58 (SEC ID Nº 150), DOM4-122-59 (SEC ID Nº 151), DOM4-122-60 (SEC ID Nº 152), DOM4-122-61 (SEC ID Nº 153), DOM4-122-62 (SEC ID Nº 154), DOM4-122-63 (SEC ID Nº 155), DOM4-122-64 (SEC ID Nº 156), DOM4-122-65 (SEC ID Nº 157), DOM4-122-66 (SEC ID Nº 158), DOM4-122-67 (SEC ID Nº 159), DOM4-122-68 (SEC ID Nº 160), DOM4-122-69 (SEC ID Nº 161), DOM4-122-70 (SEC ID Nº 162), DOM4-122-71 (SEC ID Nº 163), DOM4-122-72 (SEC ID Nº 164), DOM4-122-73 (SEC ID Nº 165), DOM4-123 (SEC ID Nº 166), DOM4-124 (SEC ID Nº 167) DOM4-125 (SEC ID Nº 168), DOM4-126 (SEC ID Nº 169), DOM4-127 (SEC ID Nº 170), DOM4-128 (SEC ID Nº 171), DOM4-129 (SEC ID Nº 172), DOM4-129-1 (SEC ID Nº 173,) DOM4-129-2 (SEC ID Nº 174), DOM4-129-3 (SEC ID Nº 175), DOM4-129-4 (SEC ID Nº 176), DOM4-129-5 (SEC ID Nº 177), DOM4-129-6 (SEC ID Nº 178), DOM4-129-7 (SEC ID Nº 179), DOM4-129-8 (SEC ID Nº 180), DOM4-129-9 (SEC ID Nº 181), DOM4-129-10 (SEC ID Nº

182), DOM4-129-11 (SEC ID Nº 183), DOM4-129-12 (SEC ID Nº 184), DOM4-129-13 (SEC ID Nº 185), DOM4-129-14 (SEC ID Nº 186), DOM4-129-15 (SEC ID Nº 187), DOM4-129-16 (SEC ID Nº 188), DOM4-129-17 (SEC ID Nº 189), DOM4-129-18 (SEC ID Nº 190), DOM4-129-19 (SEC ID Nº 191), DOM4-129-20 (SEC ID Nº 192), DOM4-129-21 (SEC ID Nº 193), DOM4-129-22 (SEC ID Nº 194), DOM4-129-23 (SEC ID Nº 195), DOM4-129-24 (SEC ID Nº 196), DOM4-129-25 (SEC ID Nº 197), DOM4-129-26 (SEC ID Nº 198), DOM4-129-27 (SEC ID Nº 199), DOM4-129-28 (SEC ID Nº 200), DOM4-129-29 (SEC ID Nº 201), DOM4-129-31 (SEC ID Nº 202), DOM4-129-32 (SEC ID Nº 203), DOM4-129-33 (SEC ID Nº 204), DOM4-129-34 (SEC ID Nº 205), DOM4-129-35 (SEC ID Nº 206), DOM4-129-37 (SEC ID Nº 207), DOM4-129-38 (SEC ID Nº 208), DOM4-129-39 (SEC ID Nº 209), DOM4-129-40 (SEC ID Nº 210), DOM4-129-41 (SEC ID Nº 211), DOM4-129-42 (SEC ID Nº 212), DOM4-129-43 (SEC ID Nº 213), DOM4-129-44 (SEC ID Nº 214), DOM4-130 (SEC ID Nº 215), DOM4-130-1 (SEC ID Nº 216), DOM4-130-2 (SEC ID Nº 217), DOM4-130-3 (SEC ID Nº 218), DOM4-130-4 (SEC ID Nº 219), DOM4-130-5 (SEC ID Nº 220), DOM4-130-6 (SEC ID Nº 221), DOM4-130-7 (SEC ID Nº 222), DOM4-130-8 (SEC ID Nº 223), DOM4-130-9 (SEC ID Nº 224), DOM4-130-10 (SEC ID Nº 225), DOM4-130-11 (SEC ID Nº 226), DOM4-130-12 (SEC ID Nº 227), DOM4-130-13 (SEC ID Nº 228), DOM4-130-14 (SEC ID Nº 229), DOM4-130-15 (SEC ID Nº 230), DOM4-130-16 (SEC ID Nº 231), DOM4-130-17 (SEC ID Nº 232), DOM4-130-18 (SEC ID Nº 233), DOM4-130-19 (SEC ID Nº 234), DOM4-130-20 (SEC ID Nº 235), DOM4-130-21 (SEC ID Nº 236),DOM4-130-22 (SEC ID Nº 237),DOM4-130-23 (SEC ID Nº 238), DOM4-130-24 (SEC ID Nº 239), DOM4-130-25 (SEC ID Nº 240), DOM4-130-26 (SEC ID Nº 241), DOM4-130-27 (SEC ID Nº 242), DOM4-130-28 (SEC ID Nº 243), DOM4-130-31 (SEC ID Nº 244), DOM4-130-32 (SEC ID Nº 245), DOM4-130-33 (SEC ID Nº 246), DOM4-130-34 (SEC ID Nº 247), DOM4-130-35 (SEC ID Nº 248), DOM4-130-36 (SEC ID Nº 249), DOM4-130-37 (SEC ID Nº 250), DOM4-130-38 (SEC ID Nº 251), DOM4-130-39 (SEC ID Nº 252), DOM4-130-40 (SEC ID Nº 253), DOM4-130-41 (SEC ID Nº 254), DOM4-130-42 (SEC ID Nº 255), DOM4-130-43 (SEC ID Nº 256), DOM4-130-44 (SEC ID Nº 257), DOM4-130-45 (SEC ID Nº 258), DOM4-130-46 (SEC ID Nº 259), DOM4-130-47 (SEC ID Nº 260), DOM4-130-48 (SEC ID Nº 261), DOM4-130-49 (SEC ID Nº 262), DOM4-130-50 (SEC ID Nº 263), DOM4-130-51 (SEC ID Nº 264), DOM4-130-52 (SEC ID Nº 265), DOM4-130-53 (SEC ID Nº 266), DOM4-130-54 (SEC ID Nº 267), DOM4-130-55 (SEC ID Nº 268), DOM4-130-56 (SEC ID Nº 269), DOM4-

130-57 (SEC ID Nº 270), DOM4-130-58 (SEC ID Nº 271), DOM4-130-59 (SEC ID Nº 272), DOM4-130-60 (SEC ID Nº 273), DOM4-130-61 (SEC ID Nº 274), DOM4-130-62 (SEC ID Nº 275), DOM4-130-63 (SEC ID Nº 276), DOM4-130-64 (SEC ID Nº 277), DOM4-130-65 (SEC ID Nº 278), DOM4-130-66 (SEC ID Nº 279), DOM4-130-67 (SEC ID Nº 280), DOM4-130-68 (SEC ID Nº 281), DOM4-130-69 (SEC ID Nº 282), DOM4-130-70 (SEC ID Nº 283), DOM4-130-71 (SEC ID Nº 284), DOM4-130-72 (SEC ID Nº 285), DOM4-130-73 (SEC ID Nº 286), DOM4-130-74 (SEC ID Nº 287), DOM4-130-75 (SEC ID Nº 288), DOM4-130-76 (SEC ID Nº 289), DOM4-130-77 (SEC ID Nº 290), DOM4-130-78 (SEC ID Nº 291), DOM4-130-79 (SEC ID Nº 292), DOM4-130-80 (SEC ID Nº 293), DOM4-130-81 (SEC ID Nº 294), DOM4-130-82 (SEC ID Nº 295), DOM4-130-83 (SEC ID Nº 296), DOM4-130-84 (SEC ID Nº 297), DOM4-130-85 (SEC ID Nº 298), DOM4-130-86 (SEC ID Nº 299), DOM4-130-87 (SEC ID Nº 300), DOM4-130-88 (SEC ID Nº 301), DOM4-130-89 (SEC ID Nº 302), DOM4-130-90 (SEC ID Nº 303), DOM4-130-91 (SEC ID Nº 304), DOM4-130-92 (SEC ID Nº 305), DOM4-130-93 (SEC ID Nº 306), DOM4-130-94 (SEC ID Nº 307), DOM4-130-95 (SEC ID Nº 308), DOM4-130-96 (SEC ID Nº 309), DOM4-130-97 (SEC ID Nº 310), DOM4-130-98 (SEC ID Nº 311), DOM4-130-99 (SEC ID Nº 312), DOM4-130-100 (SEC ID Nº 313), DOM4-130-101 (SEC ID Nº 314), DOM4-130-102 (SEC ID Nº 315), DOM4-130-103 (SEC ID Nº 316), DOM4-130-104 (SEC ID Nº 317), DOM4-130-105 (SEC ID Nº 318), DOM4-130-106 (SEC ID Nº 319), DOM4-130-107 (SEC ID Nº 320), DOM4-130-108 (SEC ID Nº 321), DOM4-130-109 (SEC ID Nº 322), DOM4-130-110 (SEC ID Nº 323), DOM4-130-111 (SEC ID Nº 324), DOM4-130-112 (SEC ID Nº 325), DOM4-130-113 (SEC ID Nº 326), DOM4-130-114 (SEC ID Nº 327), DOM4-130-115 (SEC ID Nº 328), DOM4-130-116 (SEC ID Nº 329), DOM4-130-117 (SEC ID Nº 330), DOM4-130-118 (SEC ID Nº 331), DOM4-130-119 (SEC ID Nº 332), DOM4-130-120 (SEC ID Nº 333), DOM4-130-121 (SEC ID Nº 334), DOM4-130-122 (SEC ID Nº 335), DOM4-130-123 (SEC ID Nº 336), DOM4-130-124 (SEC ID Nº 337), DOM4-130-125 (SEC ID Nº 338), DOM4-130-126 (SEC ID Nº 339), DOM4-130-127 (SEC ID Nº 340), DOM4-130-128 (SEC ID Nº 341), DOM4-130-129 (SEC ID Nº 342), DOM4-130-130 (SEC ID Nº 343), DOM4-130-131 (SEC ID Nº 344), DOM4-130-132 (SEC ID Nº 345), DOM4-130-133 (SEC ID Nº 346), DOM4-131 (SEC ID Nº 347), DOM4-132 (SEC ID Nº 348), y DOM4-133 (SEC ID Nº 349).

46. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 43-45, donde dicha

enfermedad respiratoria es una enfermedad respiratoria crónica.

47. El uso de la reivindicación 46, donde dicha enfermedad respiratoria crónica es enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

48. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-47 donde dicha IL-1 se selecciona entre el grupo compuesto por IL-1α e IL-1β.

49. Una composición farmacéutica que comprende un antagonista de IL-1R1 y un vehículo fisiológicamente aceptable, donde dicho antagonista de IL-1R1 es como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones previas.

50. Un dispositivo de suministro de fármacos que comprende la composición farmacéutica de la reivindicación 49.

51. El dispositivo de suministro de fármacos de la reivindicación 50 donde dicho dispositivo de suministro de fármacos se selecciona entre el grupo compuesto por un dispositivo de suministro parenteral, un dispositivo de suministro intravenoso, un dispositivo de suministro intramuscular, un dispositivo de suministro intraperitoneal, un dispositivo de suministro transdérmico, un dispositivo de suministro pulmonar, un dispositivo de suministro intraarterial, un dispositivo de suministro intratecal, un dispositivo de suministro intraarticular, un dispositivo de suministro subcutáneo, un dispositivo de suministro intranasal, un dispositivo de suministro vaginal, y un dispositivo de suministro rectal.

52. El dispositivo de suministro de fármacos de la reivindicación 51 donde dicho dispositivo se selecciona entre el grupo compuesto por una jeringa, un dispositivo de suministro transdérmico, una cápsula, un comprimido, un nebulizador, un inhalador, un atomizador, un dispositivo de aerosol, un dispositivo de rociado, un inhalador de polvo seco, un inhalador de dosis medida, un pulverizador de dosis medida, un dispositivo de rociado de dosis medida, un atomizador de dosis medida, un catéter.

53. Uso de un antagonista del Receptor Tipo 1 de Interleuquina-1 (IL-1R1) para la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad respiratoria, donde

RECEIVED
20 MAR 2007
HORLEY
PCT

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/GB2005/004601

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

LOCK, Graham, James
Fry Heath & Spence LLP
The Gables
Massetts Road
Horley
Surrey RH6 7DQ
ROYAUME-UNI

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

Date of mailing *(day/month/year)*
14 March 2007 (14.03.2007)

Applicant's or agent's file reference
P59587L-WO

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/GB2005/004601

International filing date *(day/month/year)*
01 December 2005 (01.12.2005)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

State of Nationality | State of Residence

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address
HOLMES, Steve
315 Cambridge Science Park
Cambridge CB4 0WG
United Kingdom

State of Nationality: GB | State of Residence: GB

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:
The person identified in Box 2 is now recorded as applicant for the United States of America only and inventor for all designated States.

4. A copy of this notification has been sent to:

☐ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Authorized officer
Ben-Mansour Naceur
Facsimile No. +41 22 338 87 40
Telephone No. +41 22 338 87 61

566
563

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 07-066998- -00000-0000

Fecha: 2007-07-03 15:11:30 Dep: 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 565

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

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 [ ]

Claudia M Nieto Cortes
Firma Responsable

Fecha_____

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

567
564

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
RUBIO CAMACHO HUMBERTO

REFERENCIA	Radicación No.	7 66998
	Solicitud internacional	pct/gb2005/004601
	Fecha inicio fase nacional	03/07/07
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	11003

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. Si fuere el caso, el solicitante debe adjuntar la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art. 36.2.b) del tratado PCT.

2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, deben legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil.

3. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

Continua en la página siguiente...